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

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL A CADMIO; CORRECCIÓN

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

Federal Register Vol. 58 No. 77, Friday, April 23, 1993/Rules and Regulations
Registro Federal Vol. 58, Núm. 77, viernes, 23 de abril de 1993/Reglas y Reglamentos

Departamento del Trabajo

Administración de Seguridad y Salud Ocupacional

29 CFR Partes 1910, 1915 y 1926

[Docket No. H-057a]

Exposición ocupacional a cadmio; corrección

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

Acción: Regla final; corrección y enmienda.

Sumario: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional está corrigiendo los errores de la regla final de Exposición ocupacional a cadmio, la cual apareció en el **Federal Register** el 14 de septiembre de 1992 (57 FR 42101), y añadiendo nuevas disposiciones sobre salud ocupacional para cubrir a la industria de la agricultura. Los reglamentos que cubren a la industria de la agricultura fueron inadvertidamente omitidos de la regla del 14 de septiembre.

Fecha de vigencia: 14 de diciembre de 1992.

Para más información: Comuníquese con el Sr. James Foster, Occupational Safety and Health Administration, Office of Information and Public Affairs, room N-3647, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue NW., Washington, D.C. 20210. Teléfono: 202-219-8151.

Información suplementaria:

Trasfondo

OSHA ha promulgado una norma para reducir la exposición ocupacional a todas las formas de cadmio en la industria general, agrícola y marítima. También se publicó una norma separada para la industria de la construcción. Ambas normas establecen límites permisibles de exposición de tiempo promedio ponderado (PEL TWA), de cinco microgramos por metro cúbico de aire (5 g/m^3) y un nivel de acción (AL) de 2.5 g/m^3.

Necesidad de corrección

Durante el proceso de corrección de prueba de estos reglamentos, se descubrió errores técnicos y

tipográficos. Este aviso está siendo publicado para corregir estos errores. Con la excepción de la explicación y las correcciones relacionadas a continuación, estas correcciones se explican por sí mismas.

Las enmiendas en este documento rectifican la omisión técnica de imprimir la norma para las industrias agrícolas (29 CFR Parte 1928), y refleja la intención consistente de OSHA de cubrir a la industria general, agrícola y marítima (57 FR 42333; 55 FR 4121; February 6, 1990).

OSHA eliminó el protocolo de las pruebas de ajuste con aerosol de solución de sacarina de la regla final de cadmio basado sobre la lectura malinterpretada de un comentario sometido por Maryland Occupational Safety and Health Administration MOSH). El comentario sugería la eliminación de la referencia a los respiradores de polvo desechables del protocolo de solución de sacarina en la página 4131, Apéndice C de la norma propuesta de cadmio, 55 FR 4052 (February 6, 1990), ya que la norma prohibió el uso de tales respiradores a menos que estén equipados con filtros de alta eficiencia. MOSH consideró la eliminación necesaria para evitar confusión. OSHA erróneamente eliminó todo el protocolo, en vez de eliminar sólo la referencia a los respiradores de polvo desechables del protocolo de solución de sacarina. OSHA está corrigiendo el preámbulo a la regla final y el Apéndice C reinstalando el protocolo eliminado y eliminando la referencia a respiradores de polvo desechables del protocolo de aerosol de sacarina para reflejar precisamente el comentario de MOSH.

OSHA también corrigió la regla final eliminando la palabra "dentro"de una porción muy estrecha y específica del programa de vigilancia médica concerniente al tiempo de seguimiento de los exámenes de monitoreo médico de los empleados veteranos. Tales exámenes deben ser conducidos "aproximadamente un año" después que los resultados del monitoreo biológico inicial del empleado sean determinados (57 FR 42352). Esta corrección fue hecha para reflejar la intención del preámbulo y para evitar posibles malinterpretaciones.

Corrección de publicación

Las siguientes correcciones se hacen a la regla final de Exposición ocupacional a cadmio, publicada en el **Federal Register** el 14 de septiembre de 1992 (57 FR42101).

1. El la página 42102, el encabezamiento CFR para este documento está corregido para que lea: "29 CFR Partes 1910, 1915, 1926 y 1928".

2. En la página 42102, primera columna, tercer párrafo, las líneas 11 a 15 están corregidas para que lean: "también ha establecido límites de aire de control de ingeniería (SECAL), separados de ya sea 15 g/m^3 o 50 g/m^3 como los niveles más bajos factibles sobre el PEL que pueden ser alcanzados mediante controles de ingeniería y prácticas de trabajo."

3. En la página 42102, segunda columna, segundo párrafo después del encabezamiento, "A,

General”, las líneas 5 y 6 están corregidas para que lean: “en 29 CFR 1910.1027 para industria general, § 1915.1027 para marítima, § 1928.1027 para agricultura y § 1926.63 para la industria de la construcción.”

4. En la página 42103, tercera columna, primer párrafo completo después del encabezamiento: “C, Reglamentación” , línea 2, está corregido para que lea “norma también se halla en la sección 8(c)”.

5. En la página 42109, segunda columna, segundo párrafo completo, la línea 13 está corregida para que lea: “concentración letal de cadmio fue”.

6. En la página 42109, tercera columna, segunda línea está corregida para que lea: “este nivel de exposición, hay”.

7. En la página 42110, tercera columna, primer párrafo completo, línea 28, está corregido para que lea: “proteinuria (Exs. 8-86-B, p. 63; 4-54). En” .

8. En la página 42113, tercera columna bajo la tabla V-2, párrafo “iv. Jarup et al.” , línea 15, la palabra “tenía” está corregida para que lea “tenga”.

9. En la página 42114, segunda columna, tabla V-3, columna más a la derecha, la sexta entrada está corregida para que lea “ >15,000".

10. En la página 42115, tercera columna, la línea 1 está corregida para que lea: “Cr la proporción de los casos de $_2$-M”.

11. En la página 42115, tercera columna, primer párrafo completo, líneas 12, 13 y 14 están corregidas para que lean: “usando el modelo: log (B_2M)=(axage)+[bxcumulative dose]+(c). Elinder.”

12. En la página 42115, tercera columna, tercer párrafo completo, las líneas 13 y 14 están corregidas para que lean: “vida de trabajo (1 mg/m^3+45 años =22.2 g/m^3). Si las exposiciones son”.

13. En la página 42115, la tabla V-6, columna extrema izquierda, línea 15, bajo el encabezamiento “Cum exposición (mg/m^3-años)”, está corregida para que lea: “25".

14. En la página 42115, tabla V-6, columna del medio, bajo el encabezamiento “Ligera proteinuria[1] No. (porciento)[2]" , cuarta entrada, el símbolo “ < “ está eliminado.

15. En la página 42116, tabla V-8, está corregida para que lea:

“Tabla V-8.-Prevalencia de disfunción renal por exposición acumulativa a cadmio

Exposición acumulativa[1]	Número normal[2]	Número anormal[3]	Porciento anormal
≤500……	96	5	4.9
>500≤1000……	14	0	0.0
>1000≤1500……	3	5	62.5
>1500……	4	20	83.3

[1] Exposición acumulativa medida en g/m^3 -año
[2] Normal medido por Proteína ligada a retinol (RPB): < 40 g RPB/mmol Cr.
[3] Anormal medido por Proteína ligada a retinol (RPB): > 40 g RPB/mmol Cr.

16. En la página 42117, Tabla V-10, columna de la extrema derecha, tercera entrada bajo el encabezamiento “Valor P”, está corregido para que lea: “<0.0001".

17. En la página 42118, primera columna, segundo párrafo, la línea 9 está corregida para que lea: “en personas con exposición acumulativa ≥”.

18. En la página 42119, primera columna, tercer párrafo completo, línea 11, está corregida para que lea: g/litro y proteína total ≤135 mg/l. Para”.

19. En la página 42129, el encabezamiento para la Tabla V-19 está corregido para que lea: “Niveles de cadmio en sangre y orina entre los trabajadores en la producción pigmentos: Niveles promedio de cadmio en sangre (g/litro sangre entera) y Cadmio en orina (g/gramo creatinina)”.

20. En la página 42131, tercera columna, tercer párrafo, línea 11, está corregida para que lea: “El grupo no expuesto cuyo”.

21. En la página 42132, tercera columna, segundo párrafo completo bajo el encabezamiento: “ix. Sumario”, línea 10, está corregida para que lea: “fueron 10.3 g/lwb y 8.78 g/g Cr,”.

22. En la página 42134, primera columna, primer párrafo, línea 3, está corregida para que lea: “y puede causar daño; hay médico”.

23. En la página 42149, tercera columna, primer párrafo completo, las líneas 10 a 12 están corregidas para que lean: “Ratas expuestas a CdO. Ni el Dr. Heinrich ni el Dr. Oberdoster, sin

embargo, pudieron dar un estimado de carcinogénico".

24. En la página 42168, tabla VI-2., columna encabezada: "Modelo Weibull", eliminar el "2" sobre escrito.

25. En la página 42170, segunda columna, tabla VI-5, las entradas en la columna marcada "Dosis acumulativa (g/m^{3-} años)", está corregido para que lea:
45
225
450
900
1800
2250
4500

26. En la página 42171, segunda columna, tercer párrafo completo, líneas 4 y 5 están corregidas para que lean: "(Exs. 38; 19-43; L-140-23; 144-8a;144-8b; 114-8c; 114-17). "La planta Globe".

27. En la página 42174, tercera columna, línea 16, está corregida para que lea: "et al., Ex. 4-34; Levy et al., Ex. 8-117)." .

28. En la página 42177, Tabla VI-7, la columna "combinado" "Exp", las entradas marcadas "7" en las líneas 2 y 10 están eliminadas.

29. En la página 42178, primera columna, cuarto párrafo, línea 4, cambiar el símbolo "±" por un símbolo "≥".

30. En la página 42178, segunda columna, tercer párrafo, la ecuación bajo "Lineal" está corregida para que lea:

"h = + E_2($_j W_j$)+ + Y+ ".

31. En la página 42178, tercera columna, la línea 10 está corregida para que lea: "[E_j($_j W_j$] = $_j$, donde j es lo particular".

32. En la página 42178, tercera columna, la línea 13 está corregida para que lea: " representa etnicidad hispánica (= 1 si".

33. En la página 42179, segunda columna bajo la tabla VI-8, mover la palabra "Donde:" a bajo la fórmula y precediendo a la definición "RR_i es la razón de riesgo para cáncer pulmonar predicho por el modelo basado sobre el escenario de exposición asumido,".

34. En la página 42179, segunda columna, la línea 4 siguiente a la fórmula está corregida para que lea: “$q_j(i)$ es el trasfondo específico de edad de pulmón”.

35. En la página 42180, segunda columna, tabla VI-9, el encabezamiento “Modelo de índice relativo”debe estar sólo sobre las columnas rotuladas “regresión Poisson,” y “regresión Cox”.

36. En la página 42180, segunda columna, tabla VI-9, las notas al calce “a” y “b”están corregidas para que lean:
“a es =0.00061 (g-años/m^3) $^{-1}$

b es =0.00026 (g-años/m^3) $^{-1}$" .

37. En la página 42181, primera columna, tercer párrafo, línea 2, está corregida para que lea: “restricción a_{NH}=0 (correspondiente a”.

38. En la página 42181, tercera columna, la tabla VI-10, está corregida para que lea:

Tabla VI-1-.-Resultados de la aplicación del modelo de riesgo relativo modificado de OSHA al seguimiento de 1984 de la cohorte Thun

	Caso I[a] (a_{NH} =O)	Caso [Iia] (a_{NH} anticipado)
a_H (S. .)……	-1.4 (0.60)	-1.8 (0.91)
a_{NH} ……	0	-0.48 (0.77)
[b]……	0.00027 (0.000098)	0.00054 (0.00057)
Desviación……	10.29	9.88

[a] El caso I asume índices de mortalidad por cáncer pulmonar para varones blancos de EEUU son índices de trasfondo apropiados para varones blancos no hispánicos en esta cohorte. El Caso II permite índices de trasfondo para varones blancos no hispánicos para diferir de los índices para varones blancos de EEUU por la constante multiplicada, exp (a_{NH}).
[b] Unidades son (g-años/m^3)$^{-1}$

39. En la página 42181, la tabla VI-11 está corregida para que lea:

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

Exposición (g-años/m^3)	Número de cánceres pulmonares observados	Número de cánceres predichos	
		Caso I[a] (a_{NH} =O)	Caso [Iia] (a_{NH} anticipado)
No hispánicos			
795……	1	4.1	3.0
2466……	7	4.4	3.8
5699……	6	4.0	3.9
10836……	7	9.5	10.3
Hispánicos			
795……	1	0.71	0.50
2466……	0	0.67	0.63
5699……	0	0.75	0.80
10836……	2	0.87	1.0
		[1]=8.5 (NS) 6 df	[1]=8.8 (NS) 5 df

NS= Falta de ajuste no significativo.
df=grados de libertad
[a] Caso I asume que los índices de mortalidad por cáncer para varones blancos de EEUU son índices de trasfondo apropiados para hombres blancos no hispánicos para diferir de los índices para varones blancos de EEUU por una constante multiplicativa, exp (a_{NH}).

40. En la página 42181, segunda columna bajo la tabla VI-11., línea 1, el símbolo "="está corregido para que lea "≡".

41. En la página 42182, tercera columna, segundo párrafo siguiente al encabezamiento "Potencial

para confundir exposiciones de arsénico en la cohorte Thun", la línea 15 está corregida para que lea: "Que decía, podemos interpretar la fecha post 1940 con" .

42. En la página 42187, segunda columna, primer párrafo completo, la línea 4 está corregida para que lea: "grupo de exposición ($<$584 mg-días/m^3) del".

43. En la página 42187, segunda columna, primer párrafo completo, la línea 20 está corregida para que lea: "cohorte por Staynar et al. (Ex. L-140-20)".

44. En la página 42190, la tabla VI-15, la columna bajo en encabezamiento "Falck (Ex. 4-28", la línea 2, la palabra "hazing" está corregida para que lea "brazing".

45. En la página 42191, primera columna, nota al calce número 5, línea 2, la palabra "thed" está corregida para que lea: "the".
46. En la página 42191, primera columna, nota al calce número 5, línea 5, la palabra "multiples" está corregida para que lea: "multiplica".

47. En la página 42192, tercera columna, primer párrafo completo, línea 18, está corregida para que lea: "prueba. Según indicado por la tabla VI-18, el".

48. En la página 42193, tabla VI-18, primera columna, la sexta entrada bajo el encabezamiento "jarup 2^c (Ex. 6-661)", está corregida para que lea "$>$15,000".

49. En la página 42193, tabla VI-19, la nota al calce c, está corregida para que lea: "Restricciones impuestas de $=1$ (respuesta de dosis lineal)."

50. En la página 42194, segunda columna, tercer párrafo completo, línea 17, está corregida para que lea: "$X \geq X_o$".

51. En la página 42195, tercera columna, tercer párrafo, la línea 2 está corregida para que lea: "argumentos biológicos que indican un".

52. En la página 42348, tercera columna, segundo párrafo completo, está corregido para que lea:

"MOSH también recomendó que el protocolo de aerosol de sacarina sea corregido eliminando la referencia a los respiradores de polvo desechables no equipados con filtros de alta eficiencia no está permitido en la norma propuesta de cadmio".

53. En la página 42351, segunda columna, tercer párrafo nuevo, la línea 13 está corregida para que lea: "guía a los patronos y a los laboratorios en".

54. En la página 42381, primera columna, las líneas 12 y 13 están corregidas para que lean: “cadmio: tierra eléctrica con soldadura de cadmio o trabajo eléctrico usando”.

55. En la página 42383, segunda columna, la última línea está corregida para que lea: “Puesta a tierra con soldadura de cadmio”.

56. En la página 42385, tercera columna, tercer párrafo, línea 9, está corregida para que lea: “Tierra eléctrica con soldadura de cadmio”.

57. En la página 42388, segunda columna, párrafo numerado “1", línea 8, está corregido para que lea: “1965, 41 U.S.C. 351 et seq.; sec.107 Contract”.

58. En la página 42388, segunda columna, párrafo numerado “1", línea 11, está corregida para que lea: “41 Trabajadores de operaciones portuarias y muelles”.

59. En la página 42388, segunda columna, párrafo numerado “1", línea 12, está corregida para que lea: “Compensation Act, 33 U.S.C. 941; National”.

Parte 1910 [Enmendada]

Parte 1915 [Enmendada]

60. En la página 42388, segunda columna, el párrafo numerado “2", está corregido para que lea:

“2. La autoridad de citación para la subparte Z de la parte 1910 está revisada para que lea como sigue:

Autoridad: Secciones 4, 6 y 8 de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 653, 655 y 657; Secretary of Labor’s Orders 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.

Toda la subparte Z emitida bajo la sección 6(b) de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 655(b) excepto aquellas substancias listadas en las columna de los límites de la regla final de la Tabla Z-1-A, que tiene límites idénticos listados en las columnas de límites transicionales de la Tabla Z-1-A, Tabla Z-2 o Tabla Z-3. Las últimas fueron emitidas bajo la sección 6(a) (29 U.S.C. 655(a)).

La sección 1910.1000, las columnas de los límites transicionales de la Tabla Z-1-A, Tabla Z-2 y Tabla Z-3 también emitidas bajo 5 U.S.C. 523, Sección 1910.1000, las columnas de límites transicionales de la Tabla Z-1-A, Tabla Z-2 y Tabla Z-3 no emitidas bajo 29 CFR parte 1911,

excepto por listados arsénico, benceno, polvo de algodón y de formaldehído.

La sección 1910.1001, también emitida bajo la sección 107 de ;a Contract Work Hours and Safety Standards Act, 40 U.S.C. 333.

La sección 1910.1002 no emitida bajo 29 U.S.C. 655 o 29 CFR parte 1911; también emitida bajo 5 U.S.C. 553.

La sección 1910.1025, también emitida bajo 5 U.S.C. 553.

La sección 1910.1043 también emitida bajo 5 U.S.C. 551 et seq.

La sección 1910.1200, 1910.1499 y 1910.1500, también emitida bajo 5 U.S.C. 553".

61. Comenzando en la página 42388, tercera columna, el párrafo "6" está corregido para que lea:

"6. En § 1910.1000, Tabla Z-2, nota al calce "1" y "2" han sido renombradas "a" y "b", respectivamente y una nota al calce subscrita "c" añadida después de las entradas "Emanaciones de cadmio (Z37.5-1970)" y "Polvo de cadmio (Z37.5-1970)" y la nota al calce "c" está añadida después de la nota al calce "b" para que lea "c". Esta norma aplica a cualesquiera operaciones o sectores para los cuales § 1910.1027 esté suspendida o de otro modo no en efecto."

62. En la página 42389, primera columna, la instrucción enmendadora 7 está corregida mediante revisión de la frase: "una nueva subparte Z" para que lea: "las subpartes m están añadidas y reservadas y una nueva subparte Z-Substancias tóxicas y peligrosas".

63. En la página 42389, primera columna, párrafo (b), séptima definición, las líneas 1 y 2 están corregidas para que lean: "Filtro de aire particulado de alta eficiencia (HEPA), significa un filtro capaz".

64. En la página 42391, primera columna, el párrafo (f)(4) está eliminado.

65. En la página 42391, Tabla 2.-Protección respiratoria para cadmio, columna bajo el encabezamiento "Tipo[b] respiratorio requerido" , línea 11, la frase: "concentraciones desconocidas" está eliminada.

66. En la página 42391, Tabla 2.-Protección respiratoria para cadmio, la nota al calce c está corregida para que lea: "HEPA significa aire particulado de alta eficiencia".

67. En la página 42392, segunda columna, el párrafo (j)(2)(iv), línea 8, está corregido para que lea: "párrafo (m)(3) de esta sección".

68. En la página 42393, tercera columna, párrafo (l)(3)(i)(B), la línea 6 está corregida para que lea: "CdB un año después del inicial".

69. En la página 42395, primera columna, párrafo (l)(4)(iv), líneas 7 al 10, está corregido para que lea: "especificado en los párrafos (l)(3)(ii) o (iii); o comenzando el 1ero de enero de 1999, en exceso de los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(ii) o (iv) de esta sección, el" .

70. En la página 42395, primera columna, párrafo (l)(4)(v)(A), la línea 8 está corregida para que lea: "(l)(3)(i)(B) de esta sección un año".

71. En la página 42395, segunda columna, párrafo (l)(4)(v)(B), línea 9, la palabra "dentro" está eliminada.

72. En la página 42395, segunda columna, párrafo (l)(4)(v)(B), línea 12, está corregida para que lea: "monitoreo especificado en".

73. En la página 42396, primera columna, el párrafo (l)(6)(iv), la línea 3 está corregida para que lea "(l)(6)(i), (ii) o (iii) de esta sección son" .

74. En la página 42397, tercera columna, párrafo (l)(ll)(iv), línea 5, está corregido para que lea: "activador de remoción médica".

75. En la página 42397, tercera columna, párrafo (l)(16), líneas 5 a 7, están corregidas para que lean: "condiciones o desórdenes causados por la exposición ocupacional a cadmio asociada con el empleo como".

76. En la página 42398, primera columna, párrafo (m)(4)(iii)(A), las líneas 4 y 5 están corregidas para que lean: "incorporado en el apéndice A a esta sección:".

77. En la página 42398, segunda columna, párrafo (m)(4)(iii)(H), está corregido para que lea: "(H) El derecho de los empleados a acceso a los expedientes bajo § 1910.20(e) y (g).

78. En la página 42400, segunda columna, párrafo "C. Requisitos de empleados", la línea 10 está corregida para que lea: "fuente de exposición a cadmio innecesaria".

79. En la página 42402, tercera columna, párrafo "b", la línea 5 está corregida para que lea "teléfono: 202-219-7894".

80. En la página 42407, segunda columna, se ha insertado un nuevo párrafo "4" ha de ser insertado inmediatamente precediendo al párrafo "C, Protocolo de prueba de ajuste cuantitativo

(QNFT)”para que lea como sigue:

“4. Protocolo de aerosol de solución de sacarina

Todos los procedimientos de selección y prueba deberán ser explicados al sujeto de prueba antes de conducir la prueba de selección.

(a) Prueba de selección de umbral de sabor. La prueba de selección de umbral de sabor de sacarina, realizada sin usar respirador, tiene la intención de determinar si el individuo que esté siendo probado puede detectar el sabor de la sacarina.

(1) Durante la prueba de selección de umbral de olor, así como durante las pruebas de ajuste, el sujeto deberá usar un recinto alrededor de la cabeza y los hombros que sea aproximadamente de 12" de diámetro por 14" de alto con al menos la porción del frente transparente y que permita el libre movimiento de la cabeza cuando se use el respirador. Es adecuado un recinto substancialmente similar a la junta de capucha de 3M; partes #F T 14 y FT 15, combinadas.

(2) El recinto de prueba deberá tener un agujero de ¾", frente a la nariz y la boca del sujeto de prueba para acomodar la boquilla del nebulizador.

(3) El sujeto de la prueba deberá ponerse el recinto de prueba. Durante la prueba de selección de umbral, el sujeto deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta con la lengua extendida.

(4) Usando un “DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer” la prueba deberá rociar la solución de cotejo de umbral al recinto. El nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de prueba de ajuste.

(5) La solución de cotejo de umbral se prepara disolviendo 0.83 gm de sacarina de sodio USP en 1 cc de agua tibia. Puede ser preparada poniendo 1 cc de la solución de prueba de ajuste (veáse (b)(5), a continuación), en 100 cc de agua destilada.

(6) Para producir aerosol, se aprieta el bulbo del nebulizador firmemente, de modo que colapse completamente, luego se suelta y se permite que se expanda completamente.

(7) Se repiten diez apretones rápidamente y luego se pregunta al sujeto de prueba si gusta el sabor de la sacarina.

(8) Si la primera respuesta es negativa, se repiten otros diez apretones rápidamente y de nuevo se pregunta al sujeto de prueba si gusta la sacarina.

(9) Si la segunda respuesta es negativa, se repite otros apretones rápidamente y se pregunta nuevamente al sujeto de la prueba si percibe el gusto de la sacarina.

(10) El conductor de la prueba tomará nota del número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor.

(11) Si no puede percibirse el sabor de la sacarina después de 30 apretones (paso 10), el sujeto de la prueba no puede realizar la prueba de ajuste de sacarina.

(12) Si se obtiene una respuesta de sabor, deberá preguntarse al sujeto de prueba que tome nota del sabor para referencia en la prueba de ajuste.

(13) El uso correcto del nebulizador significa que se usó aproximadamente 1 cc de líquido por vez en el cuerpo del nebulizador.

(14) Deberá enjuagarse cuidadosamente el nebulizador en agua, agitarse hasta que se seque y volverse a llenar cada mañana y tarde o al menos cada cuatro horas.

(b) Procedimiento de prueba de ajuste con aerosol de solución de sacarina.

(1) El sujeto de la prueba no puede comer, beber (excepto agua), o mascar goma por 15 minutos antes de la prueba.
(2) La prueba de ajuste usa el mismo recinto descrito en (a), antes mencionado.

(3) El sujeto de la prueba deberá ponerse el recinto mientras el respirador seleccionado en la sección I A de este apéndice. El respirador deberá estar apropiadamente ajustado y equipado con filtros para particulados.

(4) Se usa un segundo nebulizador "DeVilbiss Model 40 Inhalation Nebulizer" o su equivalente para rociar la solución de prueba de ajuste al recinto. Este nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de la prueba de selección de solución.

(5) La solución de prueba de ajuste se prepara añadiendo 83 gramos de sacarina de sodio a 100 cc de agua tibia.

(6) Como antes, el sujeto de la prueba deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta con la lengua extendida e informar si percibe el sabor dulce de la sacarina.

(7) Se inserta el nebulizador por el agujero en el frente del recinto y se rocía una concentración inicial de solución de prueba de ajuste, usando el mismo número de apretones, requeridos para

obtener una respuesta de sabor durante la prueba de selección.

(8) Después de generar el aerosol, el sujeto de la prueba deberá ser instruido a realizar los ejercicios en la sección I.A.14 de este apéndice.

(9) Deberá reabastecerse la concentración de aerosol cada 30 segundos, usando la mitad del número original de apretones usados inicialmente.

(10) El sujeto de prueba deberá indicar al conductor de la prueba si en algún momento durante la prueba detecta el sabor de la sacarina.

(11) Si se detecta el sabor de la sacarina, el ajuste se considera insatisfactorio deberá probarse un respirador diferente.

81. En la página 42412, primera columna, Apéndice E, párrafo 3.5.5. está corregido para que lea: "Nitrato de magnesio, $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$".

82. En la página 42412, segunda columna, párrafo 3.5.8, línea 3, está corregida para que lea: "$Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ en aproximadamente 200 mL desionizado".

83. En la página 42412, la tabla en la parte de arriba de la tercera columna, la quinta entrada en la columna marcada "Alícuota" está corregida para que lea: "5".

84. En la página 42412, tercera columna, párrafo 3.10.1, línea 17, está corregida para que lea: "método está dado en el Anejo 1."

85. En la página 42413, segunda columna, la línea 14 está corregida para que lea: "Anejo 2."

86. En la página 42414, primera columna, párrafo 4.2.1., la línea 12 está corregida para que lea: "los parámetros están listados en el Anejo 1.".

87. En la página 42414, segunda columna, la línea 6 está corregida para que lea: están listados en el Anejo 2".

88. En la página 42414, segunda columna, párrafo 4.3.2., la línea 2 está corregida para que lea: "$NH_4H_2PO_4$ y nitrato de magnesio, $Mg(NO_3)_2 6H_2O$".

89. En la página 42419, primera columna, primer párrafo completo, la línea 10 está corregida para que lea: "decisiones hechas por el" eliminando la palabra "discrecionario".

90. En la página 42419, tercera columna, cuarto párrafo completo rotulado "Valor meta", las líneas 5 a 10 están corregidas para que lean:

“regla. Para CDB, los valores meta son 5, 10 y 15 g/l. Para CDU, los valores meta son 3, 7 y 15 g/g CRTU. Para $_2$MU, los valores meta son 300, 750 y 1500 g/g CRTU. (Nótese que los valores meta pueden variar como una función de tiempo)”.

91. En la página 42420, segunda columna, primer párrafo, las líneas 6 al 12 están eliminadas.

92. En la página 42420, segunda columna, primer párrafo, línea 13, está corregida para que lea: “Al determinar qué laboratorios emplear para”.

93. En la página 42421, tercera columna, sexto párrafo completo, las líneas 13 y 14 están corregidas para que lean: : “que debieran ser acompañadas para pruebas de eficiencia de CTQ”.

94. En la página 42422, primera columna, la línea 3 elimina la notación parentética “(i.e., pruebas de cumplimiento),”.

95. En la página 42422, segunda columna, cuarto párrafo bajo el párrafo 3.3.1.1, línea 3, el símbolo “+” está eliminado.

96. En la página 42422, tercera columna, segundo párrafo, las líneas 6 y 7 están corregidas para que lean: “muestras de cumplimiento o al menos una serie de muestras QC por análisis de muestras de cumplimiento, lo que sea mayor. Solamente 2 muestras”.

97. En la página 42422, tercera columna, sexto párrafo, la línea 5, colocar un “ ” sobre “ ” .

98. En la página 42422, tercera columna, sexto párrafo, línea 7, está corregida para que lea: “(e.g., $\pm$ 1 g o 15% de la media, lo que sea” .

99. En la página 42423, primera columna bajo la Tabla 2, segundo párrafo, línea 11, debe ser corregida para que lea: “el período; y uso de ± 2 (según definido” .

100. En la página 42423, primera columna bajo la tabla 2, tercer párrafo, línea 7, está corregida para que lea: “valores (con N el número total de muestras analizadas)”.

101. En la página 42423, segunda columna bajo la tabla 2, primera línea bajo la primera fórmula, coloque “ ” sobre “ ”.

102. En la página 42423, segunda columna bajo la tabla 2, tercera línea bajo la tabla 2, tercera línea bajo la primera fórmula, colocar un “ ” sobre “ ”.

103. En la página 42423, segunda columna bajo la tabla 2, segunda fórmula, coloque “ ” sobre “ ” en el lado izquierdo de la ecuación y corrija el caso inferior “n” en el denominador para que

lea un caso inferior “N”.

104. En la página 42423, segunda columna, bajo la tabla 2, primer párrafo completo bajo la segunda fórmula, la línea 2 está corregida para que lea: “Anejo 1) indica que las muestras QC”.

105. En la página 42424, la primera columna, primer párrafo completo, líneas 2 y 3, colocar “ ” sobre “ ”s.

106. En la página 42426, primera columna, cuarto párrafo, línea 16, la palabra “inperindividual” está corregida para que lea: “interindividual”.

107. En la página 42429, primera columna, primer párrafo, línea 6, el término “cadmio-13" está corregido para que lea: “cadmio-113".

108. En la página 42430, tercera columna, primer párrafo, línea 4, está corregida para que lea “± 10% del valor verdadero en CDB”.

109. En la página 42430, tabla 4, octava columna, eliminar el “±” de modo que el encabezamiento sea corregido para que lea: “Media geométrica (GSD)[c]”.

110. En la página 42430, tabla 4, el texto de las notas al calce hasta g fue omitido. El texto de las notas al calce debe leer como sigue:

[a] Concentraciones informadas en g Cd/l sangre, a menos que se establezca de otro modo.
[b] NS-nunca fumó; S-fumador de cigarrillos en la actualidad .
[c] SD.-Desviación aritmética estándar.
[d] CI.-Nivel de confiabilidad.
[e] GSD-Desviación geométrica estándar.
[f] Basado sobre la distribución lognormal asumida.
[g] Basado sobre la distribución normal asumida.

111. En la página 42431 y la página 42432, en la tabla 5, el encabezamiento de columna “Media geométrica (±GSD)” está corregida para que lea “Media geométrica (GSD)[c]”.

112. En la página 42431 y la página 42432, en la tabla 5, el encabezamiento de columna “95ta percentila inferior del alcance ( )[f] debe ser corregido para que lea: “95ta percentila inferior del alcance[e] ( )[f]

113. En la página 42431 y la página 42432, en la tabla 5, el encabezamiento “95ta superior del alcance[e] ( )[f]“ debe ser corregido para que lea: 95ta superior del alcance[e] ( )[f]“.

114. En la página 42431, en la tabla 5, la columna encabezada “Concentración media de cadmio en aire (g/m^3)”, primera entrada, está corregida para que lea: “≤90".

115. En la página 42331, en la tabla 5, la columna encabezada “Empleo en años (media)”, décima entrada, está corregida para que lea: “(4.2)[g]” .

116. En la página 42431 y la página 42432, en la tabla 5, el texto de la nota al calce a a g fue omitido. El texto de las notas al calce debe ser como sigue:

[a] Concentraciones informadas en g Cd/l sangre, a menos que se establezca de otro modo.
[b] SD.-Desviación aritmética estándar.
[d] CI.-Nivel de confiabilidad.
[d] GSD-Desviación geométrica estándar.e
[e] Basado sobre la distribución lognormal asumida.
[f] Basado sobre la distribución normal asumida.
[g] Años siguientes a la remoción.

117. En la página 42432, tercera columna, el párrafo 5.1.7.3, línea 12, está corregida para que lea “presentado en el Anejo 1 está basado sobre el”.

118. En la página 42434, segunda columna, primer párrafo completo, las líneas 6 y 7 están corregidas para que lean: “(meta de ± 2 g/l o 15% de la media de consenso, lo que sea mayor), fueron alcanzados por sólo 44-52% de los 34 laboratorios participantes en el”.

119. En la página 42435 y la página 42356, tabla 8, en el encabezamiento, la palabra “**CONCENTRACIONE’S”** está corregida para que lea: **“CONCENTRACIONES”** .

120. En la página 42435 y la página 42356, tabla 8, encabezamiento de columna “Media geométrica ($\pm$GSD)[c]” está corregido para que lea: “Media geométrica (GSD)[c]”.

121. En la página 42435, tabla 8, en la segunda columna encabezada: “Ambiente de trabajo”, elimine el espacio entre 16 “(Fumadores)” y la entrada 17, “(No fumadores)”, de modo que los datos en las columnas a la derecha correspondan correctamente.

122. En la página 42435 y 42436, en la tabla 8, el texto de las notas al calce a a h ha sido omitido. El texto de las notas al calce debe ser como sigue:

[a] Concentraciones informadas en g/g Cr.
[b] SD.-Desviación aritmética estándar.
[d] CI.-Nivel de confiabilidad.
[d] GSD-Desviación geométrica estándar.
[e] Basado sobre la distribución lognormal asumida.
[f] Basado sobre la distribucion normal asumida.
[g] Años siguientes a la remoción.
[h] Equivalente para 50 por 20-22años.

123. En la página 42436, segunda columna, línea 12 está corregida para que lea: “más bajo que los niveles de los otros estudios informados en la Tabla 8.”.

124. En la página 42437, primera columna, primer párrafo completo, la línea 6 está corregida para que lea: “ g/l una precisión meta de 40% es aceptable, mientras”.

125. En la página 42438, primera columna, la línea 22 está corregida para que lea: “listado en la tabla 9 (Sección 5.3.7), el promedio”.

126. En la página 42438, tercera columna, párrafo “5.3.7.1", línea 17, está corregida para que lea: “Disfunción (incluyendo trabajadores expuestos a cadmio con ninguno de”.

127. En la página 42438, en la tabla 9, el texto de las notas al calce a a f, h a k y n y p fue omitido. El texto de las notas al calce debe ser como sigue:

a— Basado sobre una distribución lognormal asumida.

b—m = varones, f = hembras

c—Población de edad general de área no contaminada; 47.9% población de edad de 50-69; 52.1% ≥70 años de edad; valores no informados en estudio.

d—Trabajadores expuestos sin proteinuria.

e—492 hembras, 484 varones.

f—Varones ajustados para creatinina: varones = 68.1 g/g Cr, hembras = 64.3 g/g Cr.

h—Informado en el estudio

i—Media aritmética

j—Error estándar geométrico
k—95% del límite de tolerancia superior; para Falck esto está basado sobre la muestra de orina de 24 horas.

n—Controles

p—Trabajadores expuestos a resinas y pigmentos sin proteinuria; Niveles de cadmio en orina hasta 10 g/g Cr.

128. En la página 42440, primera columna, párrafo 5.3.8.3, línea 5, la palabra “Delphiad” está corregida para que lea “Delphia”.

129. En la página 42440, segunda columna, segundo párrafo bajo el párrafo 5.4.3., línea 4, la palabra “chromofore” está corregida para que lea “chromophore”.

130. En la página 42442, tercera columna, primer párrafo bajo el encabezamiento “Anejo 1- Protocolo no mandatorio para un programa de control de calidad/garantía de calidad”, la línea 4 está corregida para que lea: “satisfacer los requisitos de OSHA bajo”.

131. En la página 42442, tercera columna, segundo párrafo bajo el encabezamiento “Anejo 1- 1- Protocolo no mandatorio para un programa de control de calidad/garantía de calidad”, la línea 2 está corregida para que lea: “protocolo el programa de QA/QC para”.

132. En la página 42443, primera columna, el primer párrafo completo está corregido para que lea: “Todos los estándares deben mantenerse frescos y según envejecen, deben ser comparados con los estándares nuevos y substituidos si exceden a los nuevos estándares por $\pm 15\%$.”.

133. En la página 42443, primera columna, primer párrafo completo bajo el encabezamiento “Corridas de caracterización inicial y establecimiento de control”, las líneas 3 y 4 están corregidas para que lean: “de los analitos para los cuales se haga determinaciones. Las concentraciones de calidad”.

134. En la página 42443, primera columna, últimas dos líneas sobre la Fgura 1, están corregidas para que lean “ agregado de cada analito para el cual se haga determinaciones y gráficas de control”.

135. En la página 42443, segunda columna, primer párrafo completo siguiente a la segunda fórmula, las líneas 2 y 3 están corregidas para que lean: “entonces dado por la media más o menos 2 desviaciones estándar (± 2). El control” .

136. En la página 42443, tercera columna, tercer párrafo, en la línea 10, insertar “$\wedge$” sobre “ ”.

137. En la página 42443, la Figura 1 está corregida para que lea:

“Figura 1.-Ejemplo teórico de una gráfica de control para un agregado de analito

1,162 (Límite de control superior)

x

											1,096 (Línea 2 superior)
		x									
	x	…..									1,000 (Media teórica)
				x	x						0.964 (Media)
							x			x	
								x			
			x								0.332 (Línea 2 inferior)
									x		
											0.766 (Límite de control inferior)
Marzo	2	2	3	5	6	9	10	13	16	17	

138. En la página 42444, primera columna, primer párrafo, línea 9 a 11, están corregidas para que lea: “actualizado cada dos meses”.

139. En la página 42444, primera columna, en el quinto párrafo (numerado “2"), los términos estadísticos “2 ” están corregidos para que lean: “2 ∧” .

140. En la página 42444, segunda columna, primer párrafo bajo el encabezamiento “Acciones correctoras” , las líneas 14 y 15 están corregidas para que lean: “(CAR) debe ser completado. Los CARs deben ser mantenidos en archivo por el laboratorio.”.

141. En la página 42444, segunda y tercera columnas, segundo párrafo bajo el encabezamiento “Acciones correctoras” está eliminado.

142. Comenzando en la página 42444 y continuando hasta la página 42446, el “Anejo 2" está corregido para que lea:

Anejo 2

Creatinina en orina (Procedimiento Jaffe)

Uso destinado: El paquete CREA es usado en el analizador clínico discreto Du Pont ACA® para medir cuantitativamente creatinina en sangre y orina,

Resumen: El método CREA emplea una modificación de la reacción cinética Jaffe informada por Larsen. Este método ha sido informado como menos susceptible que los métodos convencionales a la interferencia de compuestos[1] positivos para Jaffe.

Una comparación de muestra dividida entre el método CREA y un procedimiento Jaffe convencional en el Autoanalyzer® mostró una buena correlación. (Véase características específicas de ejecución.)

* Nota: Las subscripciones numeradas se refieren a bibliografía y las subscripciones letradas se refieren a las notas al calce.

Autoanalyzer® es una marca registrada de Technical Corp., Tarrytown, N.Y.

Principios de procedimiento: En presencia de una base fuerte tal como NaOH, el picrato reacciona con la creatinina para formar un cromóforo rojo. El índice de absorbencia en aumento a 510 nm debido a la formación de este cromóforo durante un período de medición de 17.07 segundos es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

$$\text{Creatinina} + \text{Picrato} \xrightarrow{\text{NaoH}} \text{Cromóforo rojo}$$
(Absorbe a 510 nm)

Reagentes:

Compartimiento[a]	Forma	Cantidad de ingrediente[b]
Núm. 2, 3 & 4	Picrato líquido……	0.11 nmol.
Núm. 6……	Líquido……	NaOH (para ajuste de pH)[c]

[a] Los compartimientos están numerados 1-7, con el compartimiento #7 localizado más cerca a la posición de llenado #2.
[b] Valor nominal de manufactura.
[c] Véase precauciones.

Precauciones: El compartimiento #6 contiene 75 L 10 N NaOH: Evítese el contacto: Irritante a la piel; Enjuáguese el área contactada con agua. Cumpla con la norma de patógenos hemato-transmitidos de OSHA mientras maneja muestras biológicas (29 CFR 1910.1039).

Los paquetes usados contienen fluídos corporales humanos; manése con el cuidado apropiado.

Para uso en diagnóstico in vitro

Mezcla y dilución: La mezcla y dilución son realizadas automáticamente por al analizador clínico discreto ACA®. El recipiente de muestra debe contener suficiente cantidad para acomodar el volumen de muestra más el "volumen muerto"; no se requiere el llenado preciso del recipiente.

Volúmenes de recipiente de muestra (µL)

Analizador	Estándar		Microsistema	
	Muerto	Total	Muerto	Total
II, III……	120	3000	10	500
IV, SX…….	120	3000	30	500
V……	90	3000	10	500

Almacenado de los paquetes no procesados: Almacénese a 2-8º C. No congele. No exponga a temperaturas sobre 35º C o a la luz solar directa.

Expiración: Refiérase a la **FECHA DE EXPIRACION** en la etiqueta de la bandeja.

Recolección de espécimen: El suero u orina pueden recogerse mediante los procedimientos[2] normales.

Substancias interferentes conocidas:[3]

· Influencia de proteína serosa-Los niveles de proteína de suero ejercen una influencia directa sobre el avalúo CREA. Lo siguiente puede ser tomado en cuenta cuando este método sea usado para muestras de orina y cuando sea calibrado:

Los estándares de creatinina acuosa o especímenes de orina darán resultados CREA deprimidos por aproximadamente 0.7 mg/dL (62 mol/L)[d] y será menos preciso que las muestras que contengan más de 3 g/dL [30 g/L] proteína.

Todos los especímenes de orina deben ser diluidos con una solución de albúmina para dar una concentración de proteína final de al menos 3 g/dL [30 g/L]. Du Pont Enzyme Diluent (Cat. #79035-901), puede ser usado para este propósito.

· Las altas concentraciones de bilirrubina endrógena ([>20 mg/dL> 342 mol/L]), darán resultados CREA deprimidos (depresión promedio de 0.8mg/dL (71 mol/L).[4]

· La hemoglobina gruesamente hemolizada (hemoglobina >100 mg.dL[>62 mol/L]), o especímenes visiblemente lipémicos pueden causar resultados de CREA falsamente elevados.[5, 6]

· Los siguiente antibióticos de cefalosporina no interfieren con el método CREA cuando están presentes en las concentraciones indicadas. Las imprecisiones sistémicas (errores), debidos a estas substancias son menos que o igual a 0.1 mg/dL [8.84 mol/L), en

concentraciones CREA de aproximadamente 1 mg/dL [88 mol/L] .

Antibiótico	Nivel de suero pico[7, 8, 9]	Concentración de droga		
	mg/dL	[mmol/L]mg/dL[mmol/L]		
Cephaloridine	1.4	0.3	25	
Cephalaxin	0.6-2.0	6.0		
Cephamandole	1.3-2.5	0.2-0.6	25	7.2
Cephapirin	2.0	0.3-0.5	25	4.9
Cephradine	1.5-2.0	0.4	25	
Cefazolin	2.5-5.0	5.6		
		0.4 -0.6	25	7.1
		0.55-1.1	50	
		11.0		

· Los siguientes antibióticos de cephalosporin se ha mostrado que afectan a los resultados de CREA cuando están presentes en las concentraciones indicadas. Las imprecisiones de sistema (error), debido a estas substancias son mayores de 0.1 mg/dL (8.84 mol/L) en concentraciones CREA de:

Antibiótico	Nivel de suero pico [8, 10]	Concentración de droga		
	mg/dL	[mmol/L]mg/dL[mmol/L] efecto(porciento)		
Cephalotin	1-6	0.2-1.5	10025↓20-25	
Cephoxitin	2.0	0.5.	501.2↑35-40	

· La única medición de longitud de onda usada en este método elimina la interferencia de los cromóforos cuya a absorbencia de 510 nm sea constante através del período de medición.

· Todo laboratorio debe determinar la aceptabilidad de sus tubos de recolección de sangre y productos de separación de suero. Puede existir variación en estos productos entre manufactureros y a veces, entre lote y lote. Procedimiento:

Materiales de prueba

Item	II, III Du Pont cat. No.	IV, SX Du Pont cat. No.	V Du Pont cat No.
ACA® CREA Analytical Test Pack……	701976901	701976901	701976901
Sample System Kit……	710642901	710642901	713697901
or			
Micro Sample Sustem Kit……	702694901	710356901	NA
and			
Micro Sample System Holders……	702785000	NA	NA
DYLUX® Photosentitive Printer Paper……	700360000	NA	NA
Thermal Printer Paper……	NA	710639901	713645901
Du Pont Purified Water……	704209901	710615901	710815901
Cell Wash Solution……	701864901	710664901	710864901

Pasos de prueba: El operador sólo necesita cargar el juego de prueba y los paquetes de prueba apropiados en el analizador clínico discreto ACA·. Avanza automáticamente los paquetes a través de los pasos de prueba e imprime los resultados. Véase el manual del instrumento del analizador ACA· para detalles del viaje mecánico de los paquetes de prueba.

Ajuste las condiciones de prueba de creatinina (CREA)

- Volumen de prueba 200 L
- Diluyente: Agua purificada
- Temperatura: 37.0 ±0.1ºC
- Período de reacción: 29 segundos
- Tipo de medición: Indice
- Período de medición: 17.07 segundos
- Longitud de onda: 510 nm
- Unidades: mg/dL[mol/L]

Calibración: El procedimiento de calibración general está descrito en el capítulo Calibración/Verificación de los manuales.

La siguiente información debe ser considerada al calibrar el método CREA:

- Alcance de avalúo: 0-20 mg.mL [0-1768 mol/L][4]
- Material de referencia: Estándares primarios que contengan proteína o calibradores secundarios tales como DuPont Elevated Chemistry Control (Cat #79035903) y Normal Chemistry Control (Cat # 790035905)[g]
- Niveles de calibración sugeridos: 1, 5, 20, mg/mL (88, 442, 1768 mol/L)

- Esquema de calibración: 3 niveles, 3 paquetes por nivel

- Frecuencia: Cada nuevo lote de paquetes. Cada 3 meses para cualquier lote de paquetes.

Condiciones preestablecidas de prueba de creatinina (CREA)

artículo	analizador ACA® II	analizador ACA® III, IV, SX, V
contaje por……	Uno (1) Cinco (5).	NA
punto decimal……	0.0 mg/dL……	000.0 mg/dL
localización……	[000.μmol/L].	[000.μmol/L]
comienzo asignado……	999.8……	- 1.000 E1
punto o desbalance C_o……	[9823.]……	[-8.840 E2]
factor de escala o……	0.2000……	2.004 E-1[h]
término lineal asignado C_1[h.]……	Mg/dLcontaje[h]. [0.3536 μmol/L/contaje]	[1.772E1]

Control de calidad: Se recomienda dos tipos de procedimientos de control de calidad:

- Cotejo instrumental general. Refiérase al procedimiento de balance de filtro y el método de prueba de absorbencia descrito en el ACA Analyzer Instrument Manual. Refiérase también a la literatura de ABS Test Methodology.

- Cotejo de método de creatinina. Al menos una vez diariamente corra una prueba CREA en una solución de actividad de creatinina conocida, tal como un estándar avaluado o estándar de calibración distinto del usado para calibrar el método CREA. Para más detalles, revise la Sección de garantía de calidad del manual químico. El resultado obtenido debe caer dentro de los límites aceptables definidos por la variabilidad de día a día del sistema, según medido en el laboratorio del usuario. (Véase **CARACTERÍSTICAS DE EJECUCIÓN ESPECIFICA** para guía.) Si el resultado cae fuera de los límites de laboratorio aceptables, siga los procedimientos señalados en la sección de solución de problemas químicos del manual químico.

Una posible disfunción de sistema está indicada cuanto el análisis de una muestra con cinco paquetes de prueba consecutivos da los siguientes resultados:

Nivel	SD
1 mg/dL…… (88 mol/L)…… 20mg/dL…… (1768 mol/L)……	>0.15 mg.dL [>13 mol/L] > 0.68 mg/dL [>60 mol/L]

Refiérase al procedimiento señalado en la sección de solución de problemas químicos del manual químico.

Resultados: El analizador ACAR® automáticamente calcula e imprime el resultado CREA en mg/dL [mol/L]

Limitaciones del procedimiento: Resultados > 20 mg/dL [1768 mol/L]:

· Diluya con un diluyente de base de proteína apropiado. Reavalúo: Corrija para diluyente antes de informar.

El sistema de informe contiene mensajes de error para advertir al operador de disfunciones específicas. Cualquier hoja de informe que contenga un código de letra o palabra inmediatamente siguiente al valor numérico no debe ser informado. Refiérase al manual para la definición de los códigos de error.

Intervalo de referencia

Suero [11.i]

Varones… 0.8-1.4 md/dL [71-115 mol/L]

Hembras… 0.6-1.0 md/dL [53-88 mol/L]

Orina [12]

Varones… 0.6-2.5 g/24 hr [53-221 mmol/24 hr]

Hembras… 0.6-1.5 g/24 hr [53-133 mmol/24 hr]

i. Datos de intervalo de referencia obtenido de 200 individuos aparentemente saludables (71 varones, 129 hembras), entre las edades de 19 y 72.

Todo laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia para CREA según realizado en el analizador.

Características de ejecución específicas:

Reproducibilidad[k]

Material	Media	Desviación estándar (CV porciento)	
		Entre corriente	Entre día
Lyophilzed……	1.3	0.05(3.7)	0.05(3.7)
Control……	[115]	(4.4)	(4.4)
Lyophilzed……	20.6	0.12(0.6)	0.37(1.8)
Control……	[1821]	(10.6)	(32.7)

Correlación
[Estadísticas de regresión][1]

Método comparativa	Declive	Intercepto	Coeficiente de correlación	n
Autoanalyzer® ……	1.03	0.03 [2.7]	0.997	260

j. Todas las características de ejecución especificas fueron corridas después de que los cotejos de control de calidad recomendados del equipo fueron realizados (véase el manual de instrucciones).

k. Los especímenes en cada nivel fueron analizados en duplicado por veinte días. Las

desviaciones estándar entre corridas y entre días fueron calculadas mediante el método de variantes.

l. La ecuación modelo para las estadísticas de regresión es:

Resultado del ACA ® Analyzer = Declive (Resultado de método comparativo) + intercepto

Alcances de avalúo:[m] 0.0-2.0 mg/dl [0-1768 mol]

m. Véase REPRODUCIBILIDAD para el método de ejecución dentro del alcance de avalúo.

Especificidad analítica: Véase SUBSTANCIAS INTERFERENTES CONOCIDAS para detalles.

Bibliografía:

[1]Lauren, K, Clin Chem Acta 41, 209 (1972).
[2]Tietz, NW, Fundamentals of Clinical Chemistry, W. B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1976, pp47-52, 1211.
[3]Supplementary information pertaining to the effects of varios drugs and patient conditions on in vivo in vitro diagnostic levels can be found in "Drug Interferences with Clinical Laboratory Tests," Clin. Chem 21 (5) (1975) , and "Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests," Clin Chem, 26 (4) 1D-476D (1980).
[4]Watkins, R, Fieldkamp, Sg, Thibert, RJ, and Zak, B, Clin Chem, 21, 1002 (1975).
[5]Kawas, EE, Richards, AH, and Bigger, R, An Evaluation of a Kinetic Creatinine Test for the DuPont ACA, Du Pont Company, Wilmington, DE (February 1973). (Reprints available from Du Pont Company. Diagnostic Systems).
[6]Westgard, JO, Effects of Hemolysis and Lipemia on ACA Creatinine Method, 0.200 μL, Sample Size, DuPont Company, Wilmington, DE (October 1972).
[7]Physicians'Desk Reference, Medical Economics Company, 33 Edition, 1979.
[8]Henry, JB, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1979, Vol. III.
[9]Krupp, MA, Tierney, LM Jr., Jawetz, E, Roe, RI, Camargo, CA, Physicians Handbook, Lange Medical Publications, Los Altos, CA, 1982 pp 635-636.
[10]Sarah, AJ, Koch, TR, Drusano, GL, Celoxitin Falsey Elevates Creatinine Levels, JAMA 247, 205-206 (1982).
[11]Gadsden, RH, and Phelps, CA, A Normal Range Study of Amylase in Urine and Serum on the Du Pont ACA, DuPont Company, Wilmingtoon, DE (March 1978). (Reprints available from DuPont Company, Diagnostic Systems).
[12]Dicth, JJ, Reference Intervals for Serum Amylase and Urinary Creatinie on the Du Pont ACA® Discrete Clinical Analyzer, DuPont Company, Wilmington, DE (November 1984).
143. En la página 42446, tercera columna, el encabezamiento "Anejo 3 Análisis de creatinina para

la normalización de concentraciones de cadmio y Beta-2-Microglobulina en orina (OSLTC Procedure)".

144. En la página 42446, tercera columna, las líneas 1, 2 y 3 bajo el encabezamiento "Anejo 3" están eliminadas.

145. En la página 42447, primera columna, la línea 34 está corregida para que lea"metilidantoina-2-adentro".

146. En la página 42447 y la página42448, la Tabla de datos de almacenado está corregida para que lea:

Datos de almacenado

Muestra	4 días		54 días	
	Sin SEP-PAK g/L creatinina	Con SEP-PAK g/L creatinina	Sin SEP-PAK g/L creatinina	Con SEP-PAK g/L creatinina
Ácido……	1.09	1.09	1.08	1.09
Ácido ……	1.10	1.10	1.09	1.10
Ácido ……	……	……	1.09	1.09
Sin tratar……	1.13	1.14	1.09	1.11
Sin tratar……	1.15	1.14	1.10	1.10
Sin tratar……	……	……	1.09	1.10
pH 7……	1.14	1.13	1.12	1.12
pH 7……	1.14	1.13	1.12	1.12
pH 7……	……	……	1.12	1.12

147. En la página 42448, primera columna, párrafo 2.7.2, la línea 6 está corregida para que lea: "(CDC) (Ref. 5.8) y la norma de patógenos hematotransmitidos de OSHA (29 CFR 1910.1039).".

148. En la página 42448, segunda columna, primer párrafo bajo el párrafo 3.3., la línea 1 está corregida para que lea: “3.3.1 Los estándares de base son preparados mediante”.

149. En la página 42452, primera columna, primera fórmula, el resultado de la extrema derecha de la ecuación que lee: “mg/L” está corregida bajándolo y poniéndolo paralelo a la columna del medio que lee: “ g/mL”.

150. En la página 42452, primera columna, la parte de la extrema derecha de la ecuación que sigue al párrafo “3.7.4.” está corregido para que lea: g A/g creatinina”.

151. En la página 42452, primera columna, el encabezamiento “XI. Norma Final (Construcción), está corregida para que lea: “XII. Norma Final (Construcción)”.

Parte 1926-[Enmendada]

152. En la página 42452, segunda columna, el párrafo numerado “10", la línea 6, está corregida para que lea: “C, D, E y F de § 1910.1027 de la subparte Z”.

153. En la página 42452, segunda columna, el párrafo (a)(6) está corregida para que lea, “(6) Puesta a tierra eléctrica con soldadura de cadmio o trabajo eléctrico usando conductos recubiertos de cadmio;”.

154. En la página 42453, primera columna, segundo párrafo completo, las líneas 1 y 2 están corregidas para que lean: “ Filtro de alta eficiencia de aire particulado (HEPA), significa un filtro capaz” .

155. En la página 42454, segunda columna, párrafo (f)(5)(i), las líneas 1 a 8 están corregidas para que lean:

(5) *Programa de cumplimiento*. Donde la exposición de los empleados a cadmio exceda al PEL y al patrono se requiera bajo el párrafo (f)(1) de esta sección implantar controles para cumplir con el PEL antes del comienzo del trabajo, el patrono deberá establecer e implantar un programa de cumplimiento escrito para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL. A la extensión en que.

156. En la página 42455, tabla 1.-Protección respiratoria para cadmio, columna derecha, línea 2, bajo el encabezamiento: “Respirador requerido tipo b”, está corregido insertando un paréntesis cerrado después de la abreviación “(PAPR” ”.

157. En la página 42455, tabla 1.-Protección respiratoria para cadmio, columna derecha, línea 11 bajo el encabezamiento “Respirador requerido tipo b”, está corregido para que lea” “Un aparato respirador autocontenido con careta completa operado en la presión”.

158. En la página 42455, tabla 1.-Protección respiratoria para cadmio, la nota al calce c está

corregida para que lea: “HEPA significa Aire particulado de alta eficiencia”.

159. En la página 42456, tercera columna, párrafo (l)(1)(i)(A), la línea 9 está corregida para que lea: “Puesta a tierra con soldadura, corte con cadmio.”.

160. En la página 42456, tercera columna, párrafo (l)(1)(i)(A), línea 17, la palabra “reforzando” está corregida para que lea: “reforzado”.

161. En la página 42457, tercera columna, párrafo (l)(3)(i)(B), la línea 1 está corregida para que lea: “Un año después del inicial” .

162. En la página 42458, tercera columna, párrafo (l)(4)(iv), las líneas 7 a 13 están corregidas para que lean:

“especificado en los párrafos (l)(3)(ii) o (iii) de esta sección; o comenzando el 1ero de enero de 1999, en exceso de los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(ii) o (iv), el patrono deberá tomar las acciones apropiadas especificadas en los párrafos (l)(3)(ii)-(iv) de esta sección, respectivamente.”.

163. En la página 42458, tercera columna, párrafo (l)(4)(v)(A), línea 8, está corregida para que lea: “(l)(3)(i)(B) de esta sección un año”

164. En la página 42459, primera columna, párrafo (l)(4)(v)(B), línea 10, la palabra “dentro” está eliminada.

165. En la página 42459, primera columna, párrafo (l)(4)(v)(B), línea 13, está corregida para que lea: “monitoreo especificado en”.

166. En la página 42459, segunda columna, párrafo (l)(6)(v), las líneas 1 a 5 están corregidas para que lean:

“(iv) Donde los resultados del examen requerido bajo los párrafos (l)(6)(i) o (iii) de esta sección sean anormales, la limitación médica o prohibición de respirador deberá ser”.

167. En la página 42459, tercera columna, párrafo (l)(8)(iii), línea 3, está corregida para que lea: “vigilancia bajo el párrafo (l)(4)(v) de”.

168. En la página 42462, primera columna, párrafo (m)(4)(iii)(H), línea 2, está corregida para que lea: “expedientes bajo § 1910.20(e) y (g).”

Además de las correcciones anteriores, la Parte 1928 está siendo enmendada según se establece a continuación:

Parte 1928-[Enmendada]

1. La autoridad de citación para 29 CFR parte 1928, subparte M está revisada para que lea como sigue:

Autoridad: Secs. 4, 6 y 8, Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, 657); Secretary of Labor's Orders 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.

Sección 1928.21, también emitida bajo 5 U.S.C. 553.

2. La parte 1928 está enmendada añadiendo y reservando las subpartes J a L y añadiendo una nueva subparte M -Salud ocupacional, consistente en una nueva sección 1928.1027, según se establece a continuación

Subparte M-Salud ocupacional

§ 1928.1027 Cadmio

(a) Alcance. Esta norma aplica a toda exposición ocupacional a cadmio y compuestos de cadmio, en todas las formas y en todas las industrias cubiertas por la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional, excepto las industrias relacionadas con la construcción, las cuales están cubiertas bajo 29 CFR 1926.63.

(b) Definiciones. *Nivel de acción* (AL), está definido como una concentración aerosuspendida de cadmio de 2.5 microgramos por metro cúbico de aire (2.5 g/m^3), calculado como un promedio de tiempo ponderado (TWA), de ocho horas.

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 autorizada por el patrono y a quien sus deberes de trabajo le requieran estar presente en áreas reglamentadas o cualquier persona autorizada por la Ley OSH o los reglamentos emitidos a tenor con ello a estar en áreas reglamentadas.

Director significa el Director del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), U.S. Department of Labor and Human Services, o su designado.

Exposición de empleados y lenguaje similar refiriéndose al nivel de cadmio en aire al cual el empleado esté expuesto significa la exposición a cadmio aerosuspendido que pudiera ocurrir si el empleado no estuviera usando equipo de protección respiratoria.

Determinación médica final es la opinión médica escrita del estado de salud del empleado por el médico examinador bajo los párrafos (l)(3)-(12) o en revisión de múltiples médicos bajo el párrafo (l)(13) de la determinación del médico alternativo bajo el párrafo (l)(14) está invocada, es el hallazgo, recomendación o determinación médica final, que emerge de este proceso.

Filtro de aire particulado de alta eficiencia (HEPA), significa un filtro capaz de atrapar y retener al menos 99.97% de las partículas monodispersas de 0.3 micrometros de diámetro.

Area reglamentada significa un área demarcada por el patrono donde la exposición de los empleados a concentraciones aerosuspendidas de cadmio exceda o pueda razonablemente esperarse que exceda al límite de exposición permisible (PEL).

Esta sección significa esta norma de cadmio.

(c) Límite de exposición permisible (PEL). El patrono deberá asegurar que ningún empleado esté expuesto a una concentración aerosuspendida de cadmio que exceda a cinco microgramos por metro cúbico de aire (5 g/m^3), calculado como una exposición de promedio de tiempo ponderado (TWA), de ocho horas.

(d) Monitoreo de exposición
(1) General.

(i) Todo patrono que tenga un lugar de trabajo u operación de trabajo cubierta por esta sección deberá determinar si algún empleado pueda estar expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción.

(ii) Deberá hacerse determinaciones de las muestras de aire de la zona de respiración de los empleados que reflejen la exposición regular, diaria, de TWA de ocho horas del empleado a cadmio.

(iii) Las exposiciones TWA de ocho horas deberán ser determinadas para todo empleado sobre las bases una o más muestras de aire de zona de respiración que reflejen la exposición de turno completo en cada turno, para cada clasificación de trabajo, en cada área de trabajo. Donde varios empleados realicen las mismas tareas de trabajo, en la misma clasificación de trabajo, en el mismo turno, en la misma área de trabajo y la longitud, duración y nivel de cadmio son similares, el patrono puede muestrear una fracción representativa de los empleados, en vez de a todos los empleados para cumplir con este requisito. En muestreo representativo, el patrono deberá muestrear a los empleados que se espere que tengan la más alta exposición a cadmio,

(2) *Específico.*
(i) *Monitoreo inicial.* Excepto según dispuesto en el párrafo (d)(2)(ii) y (d)(2)(iii) de esta sección, el patrono deberá monitorear las exposiciones de los empleados y deberá basar las

determinaciones iniciales sobre los resultados de monitoreo.

(ii) Cuando el patrono haya monitoreado después del 14 de septiembre de 1991, bajo condiciones que en todos los aspectos importantes sean muy similares a las actualmente prevalecientes y donde el monitoreo satisfaga todos los otros requisitos de la sección, incluyendo la precisión y los niveles de confiabilidad del párrafo (d)(6), el patrono puede confiar en tales resultados de monitoreo anterior para satisfacer los requisitos del párrafo (d)(2)(i) de esta sección.

(iii) Cuando el partrono tiene data objectiva, como define en en párrafo (n)(2) de está sección, demostrando que empleados expuestos a exposiciones a cadmio no excederán al nivel de acción bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo, el patrono puede confiar sobre tales datos, en vez de implantar monitoreo inicial.

(3) *Frecuencia de monitoreo (monitoreo periódico)*. (i) Si el monitoreo inicial o el monitoreo periódico revela que las exposiciones de los empleados están en o sobre el nivel de acción, el patrono deberá monitorear en una frecuencia y patrón necesarios para representar los niveles de exposición que estén sobre el PEL para asegurar la adecuacidad de la selección de respiradores y la efectividad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo. Sin embargo, tal monitoreo de exposición deberá realizarse al menos cada seis meses. El patrono, como mínimo, deberá continuar estas mediciones anuales y semianuales a menos que y hasta que se cumplan las condiciones establecidas en el párrafo (d)(3)(ii).

(ii) Si el monitoreo inicial o el monitoreo periódico indica que las exposiciones están bajo el nivel de acción, y esos resultados son confirmados por los resultados de otro monitoreo tomado al menos siete días más tarde, el patrono puede descontinuar el monitoreo para aquellos empleados cuyas exposiciones estén representadas por tal monitoreo.

(4) *Monitoreo adicional*. El patrono deberá instituir el monitoreo de exposición requerido bajo los párrafos (d)(2)(i) y (d)(3) de esta sección siempre que haya habido un cambio en los materiales crudos, equipo, personal, prácticas de trabajo o productos terminados que pudieran resultar en que empleados adicionales sean expuestos a cadmio en o bajo el nivel de acción o en que los empleados ya expuestos a cadmio en o sobre el PEL o cuandoquiera que el patrono tenga razón para sospechar que cualquier otro cambio pudiera resultar en exposición adicional.

(5) *Notificación a los empleados de los resultados de monitoreo*. (i) Dentro de los 15 días laborables después del recibo de los resultados de cualquier monitoreo realizado bajo esta sección, el patrono deberá notificar a los empleados afectados individualmente, por escrito. Además, dentro del mismo período de tiempo, el patrono deberá postear los resultados del monitoreo de exposición en una localización apropiada, que sea accesible a todos los empleados afectados.

(ii) Dondequiera que los resultados de monitoreo indiquen que la exposición de los empleados

excede al PEL, el patrono deberá incluir en el aviso escrito una declaración de que el PEL ha sido excedido y una descripción de la acción de corrección que esté siendo tomada por el patrono para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL.

(6) *Precisión de medición*.

El patrono deberá usar un método de monitoreo y análisis que tenga una precisión de no menos de más menos 25 porciento (±25%), con un nivel de confiabilidad de 95%, para concentraciones aerosuspendidas de cadmio en o sobre el nivel de acción, el límite de exposición permisible (PEL), y el límite de aire de control de ingeniería separado (SECAL).

(e) Areas reglamentadas.

(1) *Establecimiento*. El patrono deberá establecer un área reglamentada siempre que las exposiciones de los empleados a cadmio sea, o pueda razonablemente esperarse exceda al límite de exposición permisible (PEL).

(2) *Demarcación*. Las áreas reglamentadas deberán estar demarcadas del resto del lugar de trabajo en cualquier manera que establezca y alerte adecuadamente a los empleados de los límites del área reglamentada.

(3) *Acceso*. El acceso a las áreas reglamentadas deberá estar limitado a las personas autorizadas.

(4) *Disposición de respiradores*. Toda persona que entre a un área que esté reglamentada deberá estar suplida y requerírsele el uso de un respirador seleccionado de acuerdo con el párrafo (g)(2) de esta sección.

(5) *Actividades prohibidas*. El patrono deberá asegurarse de que los empleados no coman, beban, fumen, masquen tabaco o goma de mascar o se apliquen cosméticos en áreas reglamentadas, carguen los productos asociados con estas actividades a las áreas reglamentadas o almacenen tales productos en estas áreas.

(f) Métodos de cumplimiento.
(1) *Jerarquía de cumplimiento*.

(i) Excepto según especificado en los párrafos (f)(1)(ii), (iii) y (iv) de esta sección, el patrono deberá implantar controles de ingeniería y controles de prácticas de trabajo para reducir y mantener las exposiciones de los empleados a cadmio en o bajo el PEL, excepto a las extensión en que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles.

(ii) Excepto según especificado en los párrafos (f)(1)(iii) y (iv) de esta sección, en industrias donde

se haya especificado un SECAL para procesos particulares (Véase la Tabla 1), el patrono deberá implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir y mantener la exposición de los empleados en o bajo el SECAL, excepto a la extensión en que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles.

Tabla I.- Límites de controles de ingeniería separados (SECALs), para procesos en industrias seleccionadas

Industria	Proceso	SECAL (g/m^3)
baterías de níquel-cadmio...	Fabricación de galvanizado, preparación de galvanizado.....	50
	Todo otro proceso.....	15
Refinado de zinc-cadmio[1]	Refinado de cadmio, moldeado, fundición, producción de óxido, planta de sinterizado.....	50
Manufactura de pigmentos	Calcinado, triturado, molido, secado, mezclado.....	50
	Todo otro proceso.....	15
Estabilizadores[1].....	Cambio de óxido de cadmio, triturado, secado, mezclado.....	50
Fundición de plomo[1].....	Planta de sinterizado, horno de fundición, casa de polvos, área de patio.....	50
Galvanizado[1].....	Galvanizado mecánico.....	15

[1] Los procesos en estas industrias que no están especificados en esta tabla deben alcanzar el PEL usando controles de ingeniería y prácticas de trabajo según requerido en f(1)(l).

(iii) El requisito de implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para alcanzar el PEL o, donde sea aplicable, el SECAL no aplica donde el patrono demuestre los siguiente:

(A) El empleado está sólo intermitentemente expuesto y

(B) El empleado no está expuesto sobre el PEL durante 30 días o más por un año (12 meses consecutivos).

(iv) Dondequiera que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo estén requeridas y no sean suficientes para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL o donde aplique, el SECAL, el patrono, no obstante, deberá implantar tales controles para reducir las exposiciones a los niveles más bajos alcanzables. El patrono deberá suplementar tales controles con la protección respiratoria que cumpla con los requisitos del párrafo (g) de esta sección y el PEL.
(v) El patrono no deberá usar la rotación como método de cumplimiento.

(2) *Programa de cumplimiento*.

(i) Donde se exceda al PEL, el patrono deberá establecer e implantar un programa de

cumplimiento escrito para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL por medio de controles de ingeniería y prácticas de trabajo, según requerido por el párrafo (f)(1) de esta sección. A la extensión en que los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no puedan reducir las exposiciones a o bajo el PEL, el patrono deberá incluir en el programa de cumplimiento escrito el uso de protección respiratoria adecuada para alcanzar el cumplimiento con el PEL.

(ii) El programa escrito de cumplimiento deberá incluir al menos lo siguiente:

(A) Una descripción de cada operación en la cual se emita cadmio; por ejemplo, maquinaria usada, material procesado, controles colocados, tamaño de brigada, responsabilidades de los empleados, procedimientos de operación y prácticas de mantenimiento;

(B) Una descripción de los medios específicos que serán empleados para alcanzar el cumplimiento, incluyendo controles de ingeniería y estudios usados para determinar los métodos seleccionados para controlar la exposición a cadmio, así como también, donde sea necesario, el uso de protección respiratoria apropiada para alcanzar el PEL;

(C) Un informe de la tecnología considerada al alcanzar el PEL;

(D) Datos de monitoreo de aire que documenten las fuentes de emisión de cadmio.

(E) Una agenda detallada para la implantación del programa, incluyendo documentación tal como las copias de las órdenes de compra de equipo, contratos de construcción, etc.;

(F) Un programa de prácticas de trabajo que incluya los artículos requeridos bajo los párrafos (h), (i) y (j) de esta sección;

(G) Un plan escrito para situaciones de emergencia, según especificado en el párrafo (h) de esta sección; y

(H) Otra información relevante.

(iii) Los programas de cumplimiento escritos deberán ser revisados y actualizados al menos anualmente o con mayor frecuencia si es necesario, para reflejar los cambios significativos en el estado de cumplimiento del patrono.

(iv) Los programas de cumplimiento escritos deberán proveerse a petición para examen y copia a los empleados afectados, representantes designados de los empleados, así como al Secretario Auxiliar y al Director.

(3) *Ventilación mecánica.*

(i) Cuando se use ventilación para controlar la exposición, deberá hacerse mediciones que demuestren la efectividad del sistema en controlar la exposición, tal como la velocidad de captura, velocidad de conducto o presión estática según sea necesario para mantener su efectividad.

(ii) Deberá hacerse mediciones de la efectividad del sistema en controlar la exposición según sea necesario dentro de los cinco días laborables de cualquier cambio en producción, proceso o control que pudiera resultar en un aumento significativo en la exposición de los empleados a cadmio.

(iii) *Recirculación de aire*. Si el aire de la ventilación de educción es recirculado al lugar de trabajo, el sistema deberá tener un filtro de alta eficiencia y deberá ser monitoreado para garantizar su efectividad.

(iv) Deberá desarrollarse e implantarse procedimientos para minimizar la exposición de los empleados a cadmio cuando se esté llevando a cabo mantenimiento de los sistemas de ventilación y los cambios de filtro.

(g) Protección respiratoria.

(1) *General*. Cuando los respiradores estén requeridos por esta sección, el patrono deberá proveerlos sin costo al empleado y deberá asegurar que sean usados en cumplimiento con los requisitos de esta sección. Los respiradores deberán ser usados en las siguientes circunstancias:

(i) Donde los niveles de exposición excedan al PEL, durante el período de tiempo necesario para instalar o implantar los controles de ingeniería y prácticas de trabajo necesarios;

(ii) En aquellas actividades de mantenimiento y reparación y durante aquellas operaciones breves o intermitentes donde las exposiciones excedan al PEL y los controles prácticas de trabajo no sean factibles o no estén requeridas;

(iii) En áreas reglamentadas, según prescrito en el párrafo (e) de esta sección;

(iv) Donde el patrono haya implantado todos los controles de ingeniería y prácticas de trabajo factibles y tales controles no sean suficientes para reducir las exposiciones a o bajo el PEL;

(v) En emergencias;

(vi) Dondequiera que un empleado que no esté expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción pida un respirador;

(vii) Dondequiera que en empleado esté expuesto sobre el PEL en una industria para la cual sea

aplicable un SECAL; y

(viii) Dondequiera que un empleado esté expuesto a cadmio sobre el PEL y los controles de ingeniería no estén requeridos bajo el párrafo (f)(1)(iii) de esta sección.

(2) *Selección de respirador.*

(i) Donde los respiradores estén requeridos bajo esta sección, el patrono deberá seleccionar y proveer el respirador apropiado según especificado en la Tabla 2. El patrono deberá seleccionar respiradores de entre aquellos conjuntamente aprobados como protección aceptable contra polvo, emanaciones y nieblas de cadmio por la Mine Safety and Health Administration (MSHA) y por el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), bajo las disposiciones del 30 CFR parte 11.

Tabla 2.-Protección respiratoria para cadmio

Concentración aerosuspendida o condición de uso[a]	Tipo de respirador requerido[b]
10 x o menos……	Un respirador purificador de aire de media careta, equipado con un filtro[d] HEPA[c].
25 x o menos……	Un respirador purificador de aire automático ("PAPR"), con una capucha de ajuste suelto o capacete equipado con un HEPA, o un respirador de aire suplido con una capucha de ajuste suelto o careta de capacete operada al modo de flujo continuo.
50 x o menos……	Un respirador purificador de aire de careta completa equipado con un filtro HEPA, o un respirador purificador de aire automático con una máscara de ajuste hermético equipada con un filtro HEPA o un respirador de aire suplido con media careta hermética operado al modo de flujo continuo.
250 x o menos……	Un respirador purificador de aire automático con careta completa de ajuste hermético equipado con un filtro HEPA o un respirador de aire suplido con media careta de ajuste hermético operado al modo u flujo continuo.
1000 x o menos……	Un respirador purificador de aire de media careta o careta completa operado al modo de demanda de presión u otro medio de presión positiva.
>1000 x concentraciones desconocidas……	Un aparato respirador autocontenido con careta completa operado al modo de demanda de presión u otro modo a presión positiva o un respirador purificador de aire de careta completa operado al modo de demanda de presión u otro modo a presión positiva y equipado con un aparato respirador auxiliar de escape de tipo autocontenido operado al modo de demanda de presión.
Combatir Incendio……	Un aparato respirador autocontenido con careta completa operado al modo de demanda de presión u otro modo a presión positiva.

[a] Concentraciones expresadas como un múltiplo del PEL.

[b] Los respiradores asignados para concentraciones ambientales más altas pueden ser usados en niveles de exposición

más bajos. Las pruebas de ajuste cuantitativas están requeridas para todos los respiradores purificadores de aire de ajuste hermético donde la concentración aerosuspendida a cadmio exceda a 10 veces el PEL TWA (10 x 5 g/m^3 = 50 g/m^3) Se requiere un respirador de rostro completo cuando se experimente irritación de los ojos.
[c] HEPA significa alta eficiencia para aire particulado.
[d] Prueba de ajuste, cualitativa o cuantitativa, según requerida.
Fuente: *Respiratory Decision Logic,* NIOSH, 1987.

(ii) El patrono deberá proveer un respirador purificador de aire automático (PAPR), en vez de un respirador a presión negativa cuando:

(A) Un empleado con derecho a respirador elija usar este tipo de respirador; y

(B) Este respirador provea protección adecuada a los empleados.

(3) *Programa de respirador.*

(i) Donde esté requerida la protección respiratoria, el patrono deberá instituir un programa de protección respiratoria de acuerdo con 29 CFR 1910.134.
(ii) El patrono deberá permitir a todo empleado al cual se requiera usar un respirador purificador de aire que abandone el área reglamentada para cambiar los elementos de filtro o cambiar el respirador cuandoquiera que se detecte un aumento en resistencia a la respiración y deberá mantener un suministro adecuado de elementos de filtro para este propósito.

(iii) El patrono también deberá permitir a todo empleado al cual se requiera usar un respirador, abandonar el área reglamentada para lavarse la cara y la careta del respirador cuandoquiera que sea necesario para evitar la irritación de la piel asociada con el uso del respirador.

(iv) Si el empleado exhibe dificultad en respirar mientras usa un respirador durante una prueba de ajuste o durante el uso, el patrono deberá facilitarle un examen médico de acuerdo con el párrafo (l)(6)(ii) de esta sección para determinar si el empleado puede usar un respirador mientras realiza los deberes requeridos.

(v) No deberá asignarse empleado alguno a tareas que requieran el uso de respirador si, basado en su examen más reciente, el médico examinador determina que el empleado será incapaz de continuar funcionando normalmente mientras usa un respirador. Si el médico determina que el empleado debe estar limitado en, o removido de su trabajo actual debido a la incapacidad del empleado para usar un respirador, la limitación o remoción deberá ser de acuerdo con los párrafos (l)(11) y (12) de esta sección.

(4) *Prueba de ajuste de respirador.*

(i) El patrono deberá garantizar que el respirador asignado al empleado esté apropiadamente

ajustado y exhiba la menor infiltración posible a la careta.

(ii) Para todo empleado que use un respirador purificador de aire de ajuste hermético (ya sea de presión positiva o negativa), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que no excedan a 10 veces el PEL (10 x 5 g/m^3 = 50 g/m^3), el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Si se usa una prueba de ajuste cuantitativa para un respirador a presión negativa, deberá alcanzarse un factor de ajuste que sea al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2), en la prueba.

(iii) Para todo empleado que use un respirador purificador de aire de ajuste hermético (ya sea de presión positiva o negativa), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que excedan a 10 veces el PEL (10 x 5 g/m^3 = 50 g/m^3), el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Si se usa una prueba de ajuste cuantitativa para un respirador a presión negativa, deberá alcanzarse un factor de ajuste que sea al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2), en la prueba.

(iv) Para todo empleado que use un respirador purificador de aire suplido o aparato respirador autocontenido, el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Esto deberá realizarse haciendo pruebas de ajuste con un respirador purificador de aire de tipo, careta, fabricar, modelo y tamaño idénticos al respirador de aire suplido o aparato respirador autocontenido que esté equipado con filtros HEPA y probados como un substituto en el modo de presión negativa. Deberá alcanzarse un factor de ajuste que sea al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2), en la prueba de ajuste cuantitativa. Un respirador purificador de aire o aparato respirador autocontenido del tipo, careta, fabricar, modelo y tamaño idénticos al respirador de aire suplido o aparato respirador autocontenido con el cual el empleado haya pasado la prueba de ajuste cuantitativa puede entonces ser usado por ese empleado hasta el factor de protección listado en la Tabla 2 para esa clase de respiradores.

(v) La pruebas de ajuste deberá conducirse de acuerdo con el Apéndice C de esta sección.

(h) Situaciones de emergencia. El patrono deberá desarrollar e implantar un programa escrito para tratar con situaciones de emergencia que envuelvan escapes substanciales de cadmio aerosuspendido. El plan deberá incluir disposiciones para el uso de respiradores y equipo de protección apropiados. Además, los empleados que no sean esenciales a la corrección de la situación de emergencia deberán estar restringidos de las áreas y las operaciones normales detenidas en las áreas hasta que la emergencia haya sido corregida.

(i) Ropa y equipo de protección. (1) *Provisión y uso*. Si un empleado está expuesto a cadmio aerosuspendido sobre el PEL, o donde la irritación de la piel o los ojos esté asociada con la exposición a cadmio en cualquier nivel, el patrono deberá proveer, sin costo al empleado y asegurarse de que el empleado use ropa y equipo de protección apropiados que eviten la contaminación del empleado y las ropas del empleado. La ropa de trabajo y equipo protectores incluyen pero no están limitados a:
(i) Cubretodos o ropa de trabajo similar para todo el cuerpo;

(ii) Guantes, cubiertas de cabeza y botas o cubiertas para los pies; y

(iii) Escudos protectores faciales, gafas u otro equipo protector apropiado que cumpla con 29 CFR 1910.133.

(2) *Remoción y almacenado*.

(i) El patrono deberá asegurar que los empleados remuevan toda la ropa y equipo protector contaminado con cadmio al terminarse el turno de trabajo y hacerlo sólo en los cuartos de cambio provistos de acuerdo con el párrafo (j)(1) de esta sección.

(ii) El patrono deberá asegurar que ningún empleado se lleve ropas o equipo protector contaminado con cadmio del lugar de trabajo, excepto los empleados autorizados a hacerlo para propósitos de lavado, limpieza, mantenimiento o disposición de la ropa o equipo contaminados con cadmio en una localización o facilidad apropiada lejos del lugar de trabajo.

(iii) El patrono deberá asegurar que la ropa y equipo de protección contaminados con cadmio, al ser removidos para lavado, limpieza, mantenimiento o disposición sean colocados y almacenados en bolsas impermeables selladas u otros envases impermeables cerrados, que estén diseñados para evitar la dispersión de polvo de cadmio.

(iv) El patrono deberá asegurar que las bolsas o envases de ropas o equipo protectores contaminados que hayan de llevarse fuera de los cuartos de cambio o del lugar de trabajo para lavado, limpieza, mantenimiento o disposición deberán llevar etiquetas de acuerdo con el párrafo (m)(3) de esta sección.

(3) *Limpieza, sustitución y disposición*.

(i) El patrono deberá proveer la ropa y equipo de protección requeridos por el párrafo (i)(1) de esta sección en condición limpia y seca, tan frecuentemente como sea necesario para mantener su efectividad, pero en cualquier evento al menos semanalmente. El patrono es responsable de limpiar y lavar la ropa y equipo de protección requeridos por este párrafo para mantener la efectividad y también es responsable de disponer de tal ropa y equipo.

(ii) El patrono también es responsable de reparar o sustituir la ropa o equipo protectores según sea necesario para mantener su efectividad. Cuando se detecte roturas o desgarrones mientras un empleado esté trabajando, deberán remendarse inmediatamente o el traje de trabajo deberá substituirse inmediatamente,

(iii) El patrono deberá prohibir la remoción de cadmio de la ropa y equipo protectores soplando, agitando u otro medio que disperse cadmio al aire.

(iv) El patrono deberá asegurar que cualquier lavado de ropas contaminadas o limpieza de equipo contaminado en el lugar de trabajo se haga en manera que evite la liberación de cadmio aerosuspendido en exceso de los límites de exposición permisible prescrito en el párrafo (c) de esta sección.

(v) El patrono deberá informar a cualquier persona que lave o limpie ropa o equipo de protección contaminado con cadmio de los efectos potencialmente dañinos de la exposición a cadmio y de que la ropa y el equipo deben ser lavados o limpiados de manera que evite efectivamente la liberación de cadmio al aire en exceso del PEL.

(j) Areas y prácticas de higiene.

(1) *General*. Para empleados cuya exposición a cadmio aerosuspendido esté sobre el PEL, el patrono deberá proveer cuartos de cambio limpios, facilidades de lavado de manos, duchas y facilidades de comedor, que cumplan con el 29 CFR 1910.141.

(2) *Cuartos de cambio*. El patrono deberá asegurar que los cuartos de cambio estén equipados con facilidades de almacenado separadas para las ropas de calle y para la ropa y equipo protector, que estén diseñados para evitar la dispersión de cadmio y la contaminación de las ropas de calle del empleado.

(3) *Facilidades de ducha y lavado de manos*. (i) El patrono deberá asegurar que los empleados que estén expuestos a cadmio sobre el PEL se duchen durante el final del turno de trabajo.

(ii) El patrono deberá asegurar que los empleados cuya exposición a aerosuspendida a cadmio esté sobre el PEL se laven las manos y la cara antes de comer, beber, fumar, mascar tabaco, goma de mascar o aplicarse cosméticos.

(4) *Facilidades de comedor*. (i) El patrono deberá asegurar que las facilidades de comedor estén fácilmente accesibles a los empleados, que las mesas para comer sean mantenidas libres de cadmio y que ningún empleado en la facilidad de comedor esté expuesto en ningún momento a cadmio en o sobre una concentración de 2.5 $g/m^{3.}$

(ii) El patrono deberá asegurar que los empleados no entren a las facilidades de comedor con ropa

o equipo protectores, a menos que el cadmio de superficie haya sido removido de la ropa y equipo mediante aspiradora al vacío HEPA o algún otro método que remueva el polvo de cadmio sin dispersarlo.

(k) Orden y limpieza.

(1) Todas las superficies deberán ser mantenidas tan libres como sea practicable de acumulaciones de cadmio.

(2) Todos los derrames y escapes súbitos de material que contenga cadmio deberá limpiarse tan pronto como sea posible,
(3) Las superficies contaminadas con cadmio deberán, siempre que sea posible, limpiarse con aspiradora u otros métodos que minimicen la probabilidad de que el cadmio se vuelva aerosuspendido.

(4) Deberá usarse equipo de aspiradora con filtrado HEPA o métodos de filtración igualmente efectivos para aspirar. El equipo deberá ser usado y vaciado de manera que minimice el retorno del cadmio al lugar de trabajo.

(5) El paleado, barrido seco o mojado y cepillado pueden usarse sólo donde el aspirado u otros métodos que minimicen la probabilidad de que el cadmio se vuelva aerosuspendido se hayan probado y hallado inefectivos .

(6) No deberá usarse aire comprimido para remover cadmio de superficie alguna, a menos que el aire comprimido sea usado en conjunto con un sistema de ventilación diseñado para capturar la nube de polvo creada por el aire comprimido.

(7) Los desechos, desperdicios, escombros, bolsas, envases, equipo de protección personal y ropa contaminada con cadmio y consignada para disposición deberán recogerse y disponerse de ellos en bolsas impermeables selladas u otros envases cerrados, impermeables. Esas bolsas y envases deberán etiquetarse de acuerdo con el párrafo (m)(2) de esta sección.

(l) Vigilancia médica.
(1) General.
(i) Alcance
(A) Actualmente expuestos-El patrono deberá instituir un programa de vigilancia médica para todos los empleados que estén o puedan estar expuestos a cadmio en o sobre el nivel de acción, a menos que el patrono demuestre que el empleado no está y no estará expuesto en o sobre el nivel en 30 días o más al año (12 meses consecutivos); y

(B) Previamente expuestos-El patrono deberá instituir un programa de vigilancia médica para todos los empleados quienes antes de la fecha de vigencia de esta sección pudieran estar expuestos a

cadmio en o sobre el nivel de acción por el patrono, a menos que el patrono demuestre que el empleado no trabajó previamente a la fecha de vigencia de esta sección en trabajo con exposición a cadmio por un total agregado de más de 60 meses.

(ii) Para determinar la aptitud del empleado para usar un respirador, el patrono deberá proveer un examen médico limitado especificado en el párrafo (l)(6) de esta sección.

(iii) El patrono deberá asegurar que todos los exámenes y procedimientos médicos requeridos por esta norma sean realizados por o bajo la supervisión de un médico licenciado, quien haya leído y esté familiarizado con la sección de efectos a la salud del Apéndice A, el texto reglamentario de esta sección, el protocolo de manejo de muestras y la selección de laboratorio en el Apéndice F y el cuestionario del Apéndice D. Estos exámenes y procedimientos deberán proveerse sin costo al empleado y en un tiempo y lugar que sea razonable y conveniente a los empleados.
(iv) El patrono deberá asegurar que la recolección manejo de las muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2microglobulina en orina (2-M), tomadas de empleados bajo esta sección se hace en manera que garantice su confiabilidad y que el análisis de muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2microglobulina en orina (2-M) tomadas de los empleados bajo esta sección sean realizados en laboratorios con eficiencia demostrada para ese analito particular. (Véase el Apéndice F.)
(*2*) *Examen inicial.* (i) El patrono deberá proveer un examen inicial (precolocación) a todos los empleados cubiertos por el programa de vigilancia médica requerido en el párrafo (l)(1)(i) de esta sección. El examen deberá ser provisto a esos empleados dentro de 30 días después de la asignación inicial a un trabajo con exposición a cadmio o no más tarde de 90 días después de al fecha de vigencia de esta sección, lo que sea último.

(ii) El examen médico inicial (pre-colocación), deberá incluir:

(A) Un historial de trabajo y médico detallado con énfasis en: exposiciones pasadas, presentes y anticipadas futuras a cadmio; cualquier historial de disfunción renal, cardiovascular, respiratoria, hematopoyética, reproductora y/o músculo esqueletal; uso actual de medicamentos con efectos secundarios nefrotóxicos potenciales e historial de fumar y estado actual y

(B) Monitoreo biológico que incluye las siguientes pruebas:

(*1*) Cadmio en orina (CdU), estandarizado a gramos de creatinina (g/Cr);

(*2*) Beta-2-microglobulina en orina (2-M), estandarizado a gramos de creatinina (g/Cr), con pH especificado, según descrito en el Apéndice F; y

(*3*) Cadmio en sangre (CdB), estandarizado a litros de sangre entera (lwb).

(iii) *Examen reciente:* No se requiere que se provea un examen inicial si los expedientes adecuados

muestran que el empleado ha sido examinado de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(2)(ii) de esta sección, dentro de los pasados 12 meses. En ese caso, tales expedientes deberán ser mantenidos como parte del registro médico de los empleados y deberán ser tratados como si fueran un examen inicial para los propósitos de los párrafos (l)(3) y (4) de esta sección.

(3) *Acciones activadas por el monitoreo biológico inicial:*

(i) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU del empleado está en o bajo 3 g/g Cr, el nivel de 2-M en o bajo 300 g/g Cr y el nivel de CdB en o bajo 5 g/lwb, entonces:

(A) Para los empleados actualmente expuestos, que estén sujetos a la vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i)(A) de esta sección, el patrono deberá proveer el nivel mínimo de vigilancia médica periódica, de acuerdo con los requisitos en el párrafo (l)(4)(i) de esta sección; y

(B) Para los empleados previamente expuestos, que estén sujetos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i)(B) de esta sección, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, 2-M y CdB una vez al año después del monitoreo biológico inicial y luego el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (l)(4)(v).

(ii) Para todos los empleados que estén sujetos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i), si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 3 g/g Cr, el nivel de 2-M excede a 300 g/g Cr y el nivel de CdB excede a 5 g/lwb, entonces el patrono deberá:

(A) Dentro de las dos semanas después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, reavaluar la exposición ocupacional del empleado a cadmio como sigue:

(*1*) reavaluar las prácticas de trabajo y la higiene personal del empleado;

(*2*) reavaluar el uso de respirador del empleado, si alguno y el programa de respirador;

(*3*) revisar las facilidades de higiene;

(*4*) reavaluar el mantenimiento y la efectividad de los controles de ingeniería relevantes;

(*5*) avaluar el historial y el estado de fumador del empleado;

(B) Dentro de los 30 días después del reavalúo de la exposición, especificado en (l)(3)(ii)(A), dar los pasos razonables para corregir cualesquiera deficiencias halladas en el reavalúo que pudiera ser responsable del exceso de exposición del empleado a cadmio; y

(C) Dentro de los 90 días después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, proveer un examen médico completo al empleado de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(4)(ii) de esta sección. Después de completar el examen médico, el médico examinador deberá determinar en una opinión médica escrita si remover médicamente al empleado. Si el médico determina que la remoción médica no es necesaria, entonces, hasta que el nivel de CdU caiga en o bajo 3 g/g Cr, el nivel de 2-M en o bajo 300 g/g Cr y el nivel de CdB en o bajo 5 g/lwb, el patrono deberá:

(*1*) Proveer monitoreo biológico de acuerdo con el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección semianualmente; y

(*2*) Proveer examen médico anual de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección.

(iii) Para los empleados que estén sujetos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i), si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 15 g/g Cr o el nivel de CdB excede a 15 g/lwb o el nivel de 2-M excede a 1,500 g/g Cr, el patrono deberá cumplir con los requisitos de los párrafos (l)(3)(ii)(A)-(B) de esta sección. Dentro de los 90 días después del recibo de los resultados de monitoreo biológico, el patrono deberá proveer un examen médico completo al empleado de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(4)(ii) de esta sección. Después de completar el examen médico, el médico examinador deberá determinar en una opinión médica escrita si remover médicamente al empleado. Sin embargo, si los resultados de monitoreo biológico inicial y los resultados de monitoreo biológico obtenidos durante el examen médico ambos muestran que: CdU excede a 15 g/g Cr o el nivel de CdB excede a 15 g/lwb o el nivel de 2-M excede a 1,500 g/g Cr; y además, CdU excede a 3 g/g Cr o CdB excede a 5 g/litros, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de la exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción. Si la segunda serie de resultados de monitoreo biológico obtenidos durante el examen médico no muestra que se haya excedido un nivel de activación de remoción mandatoria, no se requiere que el empleado sea removido por las disposiciones de este párrafo. Si al empleado no se requiere ser removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo o por la determinación del médico, entonces, hasta que los niveles de CdU caigan en o bajo 3 g/g Cr, 2-M caiga en o bajo 300 g/g Cr y CdB caiga en o bajo 5 g/lwb, el patrono deberá:

(A) Reavaluar periódicamente la exposición ocupacional del empleado a cadmio;

(B) Proveer monitoreo biológico de acuerdo con el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección trimestralmente; y

(C) Proveer exámenes médicos semianualmente, de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección.

(iv) Para todos los empleados a quienes se provea vigilancia médica, comenzando el 1ero de junio

de 1999 y en lugar de los párrafos (l)(3)(i)-(iii):

(A) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que los niveles de CdU están en o bajo 3 g/g Cr, 2-M en o bajo 300 g/g Cr y CdB en o bajo 5 g/lwb, entonces, para los empleados actualmente expuestos, el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (l)(3)(j)(A) y para los empleados previamente expuestos, el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (l)(3)(i)(B);

(B) Si los resultados de las pruebas del monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 3 g/g Cr, 2-M excede 300 g/g Cr y CdB excede a 5 g/lwb, el patrono deberá cumplir con los requisitos de los párrafos (l)(3)(ii)(A)-(C); y

(C) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 7 g/g Cr, o el nivel de CdB excede a 10 g/lwb o el nivel de 2-M excede a 750 g/g Cr, el patrono deberá: cumplir con los requisitos de los párrafos (l)(3)(ii)(A)-(B) y dentro de 90 días después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, proveer un examen médico completo al empleado, de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(4)(ii) de esta sección. Después de completar los exámenes médicos, el médico examinador deberá determinar en una opinión médica escrita si remover médicamente al empleado. No obstante, si los resultados de monitoreo biológico inicial y los resultados del monitoreo biológico obtenidos durante el examen médico ambos muestran que: CdU excede a 7 g/g Cr, o el nivel de CdB excede a 10 g/lwb o el nivel de 2-M excede a 750 g/g Cr y además CdU excede a 3 g/g Cr, y CdB excede a 5 g/lwb, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de la exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción. Si la segunda serie de resultados de monitoreo biológico no muestra que se ha excedido un nivel de activación de remoción mandatoria, entonces al empleado no se requiere ser removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo. Si al empleado no se requiere ser removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo o por la determinación del médico, entonces, hasta que el nivel de CdU del empleado caiga en o bajo 3 g/g Cr, 2-M en o bajo 300 g/g Cr y CdB en o bajo 5 g/lwb, el patrono deberá: reavaluar periódicamente la exposición ocupacional del empleado a cadmio; proveer monitoreo biológico de acuerdo con el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección trimestralmente y proveer exámenes médicos semianualmente, de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección.

(4) *Vigilancia médica periódica.* (i) Para todo empleado que esté cubierto bajo el párrafo (l)(1)(i)(A), el patrono deberá proveer al menos el nivel mínimo de vigilancia médica periódica que consiste en exámenes médicos periódicos y monitoreo biológico periódico. Deberá proveerse un examen médico periódico dentro de un año después del examen médico inicial requerido por el párrafo (l)(2) y a partir de entonces bienalmente. Deberá proveerse monitoreo biológico al menos anualmente, ya sea como parte de un examen médico periódico o separadamente, como monitoreo biológico periódico.

(ii) El examen médico periódico deberá incluir:

(A) Un historial médico y de trabajo detallado y actualización de ello, con énfasis en: exposiciones presentes, pasadas y futuras anticipadas a cadmio; historial y estado actual de fumador; historial reproductor; uso actual de medicamentos con efectos secundarios nefrotóxicos potenciales; cualquier historial de disfunción renal, cardiovascular, respiratoria, hematopoyética y/o músculoesqueletal; y como parte del historial médico y de trabajo, para empleados que usen respiradores, las preguntas 3-11 y 25-32 en el Apéndice D;

(B) Un examen físico completo con énfasis en: presión sanguínea, sistema respiratorio y el sistema urinario;

(C) Una radiografía de 14 x 17 pulgadas, o una radiografía razonablemente tamaño afiche posterior-anterior del pecho (después de la radiografía inicial, la frecuencia de las radiografías del pecho ha de ser determinada por el médico examinador);

(D) Pruebas de función pulmonar, incluyendo capacidad vital forzadas (FVC) y volumen expiratorio forzado en un segundo (FEV1);
(E) Monitoreo biológico, según requerido en el párrafo (l)(2)(ii)(B);

(F) Análisis de sangre, además del análisis requerido bajo el párrafo (l)(2)(ii)(B), incluyendo nitrógeno urea en sangre, contaje de sangre completo y creatinina en suero;

(G) Urinálisis, además del análisis requerido bajo el párrafo (l)(2)(ii)(B), incluyendo la determinación de albúmina, glucosa y total de proteínas y proteínas de bajo peso molecular;

(H) Para varones sobre 40 años, palpación de la próstata o al menos pruebas diagnósticas igualmente efectivas; y

(I) Cualesquiera pruebas adicionales consideradas apropiadas por el médico examinador.

(iii) Deberá proveerse monitoreo biológico periódico de acuerdo con el párrafo (l)(2)(ii)(B).

(iv) Si los resultados del monitoreo biológico periódico o los resultados del monitoreo biológico realizado como parte del examen médico periódico muestra que el nivel de CdU, $_2$-M o CdB exceden a los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(ii) o (iii); o comenzando el 1ero de enero de 1999, en exceso de los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(ii)-(iv) de esta sección, el patrono deberá tomar las acciones apropiadas especificadas en los parrafos (1)(3)(ii)-(iv) de esta seccción.

(v) Para los empleados previamente expuestos bajo el párrafo (l)(1)(i)(B);

(A) Si los niveles de CdU del empleado no exceden a 3 g/g Cr, CdB no excede a 5 g/lwb y $_2$-M no excede a 300 g/g Cr en las pruebas de monitoreo biológico inicial y si los resultados de los siguientes monitoreos biológicos requeridos por el párrafo (l)(3)(i)(B) un año después del examen inicial confirma los resultados previos, el patrono puede descontinuar toda vigilancia médica periódica para ese empleado.

(B) Si los resultados de monitoreo biológico inicial para CdU, CdB o $_2$-M excedieran a los niveles especificados en (l)(3)(i) pero los resultados de monitoreo biológico subsiguiente requerido por (l)(3)(ii)-(iv) muestran que los niveles de CdU del empleado ya no exceden a 3 g/g Cr, CdB no excede a 5 g/lwb y $_2$-M no excede a 300 g/g Cr, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, CdB y $_2$-M un año después de estos resultados de monitoreo biológico más recientes. Si los resultados del monitoreo biológico de seguimiento, especificado en este párrafo confirma los resultados previos, el patrono puede descontinuar toda vigilancia médica periódica para ese empleado.

(C) Sin embargo, si los resultados de las pruebas de seguimiento especificadas en (l)(4)(v)(A) o (B) indican que el nivel CdU, $_2$-M o CdB del empleado excede a estos niveles, al patrono se requiere proveer exámenes médicos anuales, de acuerdo con las disposiciones del párrafo (l)(4)(ii), hasta que los resultados del monitoreo biológico estén consistentemente bajo estos niveles o el médico examinador determine en una opinión escrita que no se requiere vigilancia médica subsiguiente para proteger la salud del empleado.

(vi) No se requiere que se provea un examen rutinario bienal, de acuerdo con los párrafos (l)(3)(i) y (l)(4) si los expedientes médicos adecuados muestran que el empleado ha sido examinado de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(4)(ii) dentro de los pasados 12 meses. En ese caso, tales expedientes deberán ser mantenidos por el patrono como parte del expediente médico del empleado y el próximo examen médico de rutina será facilitado al empleado dentro de dos años del examen previo.

(5) *Acciones activadas por los exámenes médicos:*

(i) Si los resultados del examen médico llevado a cabo de acuerdo con esta sección indican cualquier hallazgo de laboratorio o clínico consistentes con la toxicidad del cadmio que no requiera acción por el patrono bajo los párrafos (1), (2), (3) o (4) de esta sección, el patrono, dentro de 30 días, deberá reavaluar la exposición ocupacional a cadmio y tomar las siguientes acciones de corrección hasta que el médico determine que ya no son necesarias:

(A) Reavalúo periódico: Las prácticas de trabajo e higiene personal del empleado; uso de respirador del empleado, si alguno; historial y estado de fumador del empleado; programa de protección respiratoria; facilidades de higiene y el mantenimiento y efectividad de los controles de

ingeniería relevantes;

(B) Dentro de 30 días después del reavalúo, dar los pasos razonables para corregir las deficiencias halladas en el reavalúo que pudieran ser responsables del exceso de exposición del empleado a cadmio.

(C) Proveer exámenes médicos semianuales para evaluar las señales clínicas anormales de toxicidad de cadmio hasta que los resultados sean normales o el empleado sea médicamente removido; y

(D) Donde los resultados de las pruebas para el total de proteínas en orina sea anormal, proveer una evaluación médica más detallada de los efectos tóxicos del cadmio sobre el sistema renal del empleado.

(6) *Examen para uso de respirador:*

(i) Para determinar la aptitud del empleado para usar respirador, el patrono deberá proveer un examen médico que incluya los elementos especificados en (l)(6)(A)-(D). Este examen deberá ser provisto antes de que el empleado sea asignado a un trabajo que requiera el uso de respirador o no más tarde de 90 días después de que esta sección entre en vigor, lo que sea más tarde, a cualquier empleado sin un examen médico dentro de los 12 meses precedentes que satisfaga los requisitos de este párrafo.
(A) Un historial médico y de trabajo detallado y actualización de ello, con énfasis en: exposición pasada a cadmio; historial y estado actual de fumador; cualquier historial de disfunción renal, cardiovascular, respiratoria, hematopoyética y/o músculoesqueletal; una descripción del trabajo para el cual el respirador es requerido; las preguntas 3-11 y 25-32 en el Apéndice D;

(B) Una prueba de presión sanguínea;

(C) Monitoreo biológico de los niveles de CdU, CdB y $_2$-M del empleado, de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(2)(ii)(B), a menos que tales resultados ya hayan sido obtenidos dentro de los 12 meses previos y

(D) Cualquier otra prueba o procedimiento que el médico examinador considere apropiado.

(ii) Después de revisar toda la información obtenida del examen médico requerido en el párrafo (l)(6)(i) de esta sección, el médico deberá determinar si el empleado es apto para usar respirador.

(iii) En cualquier momento que un empleado haya exhibido dificultad en respirar durante una prueba de ajuste de respirador o durante el uso de un respirador, el patrono deberá, tan pronto como sea posible, proveer al empleado de examen médico periódico de acuerdo con el párrafo

(l)(4)(ii) para determinar la aptitud del empleado para usar respirador.

(iv) Cuando los resultados del examen requerido bajo el párrafo (l)(6)(i), (ii) o (iii) de esta sección sean anormales, deberá considerarse la limitación médica o la prohibición del uso de respirador. Si al empleado se permite usar un respirador, la capacidad del empleado para continuar haciéndolo deberá ser periódicamente evaluada por un médico.

(7) *Exámenes de emergencia:*

(i) Además de la vigilancia médica requerida en los párrafos (l)(2)-(6) de esta sección, el patrono deberá proveer un examen médico tan pronto como sea posible a cualquier empleado que haya estado agudamente expuesto a cadmio debido a una emergencia.

(ii) El examen deberá incluir los requisitos del párrafo (l)(4)(iii), con énfasis sobre el sistema respiratorio, otros sistemas de órganos considerados apropiados por el médico examinador y los síntomas de la exposición aguda, según sean identificados en el Apéndice A de esta sección en los párrafos II(B)(1)-(2) y IV.

(8) *Examen de terminación de empleo:*

(i) Al terminarse el empleo, el patrono deberá proveer un examen médico de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección, incluyendo una radiografía del pecho, a cualquier empleado a quien en cualquier tiempo anterior al patrono se requiriera proveer vigilancia médica bajo los párrafos (l)(1)(i) o (l)(7) de esta sección. Sin embargo, si el examen satisface los requisitos del párrafo (l)(4)(ii) de esta norma y fue menos de seis meses antes de la fecha de terminación, no se requiere examen subsiguiente, a menos que esté especificado de otro modo en los párrafos (l)(3) o (l)(5);

(ii) Sin embargo, para los empleados cubiertos por el párrafo (l)(1)(i)(B), si el patrono ha descontinuado toda vigilancia médica periódica bajo (l)(4)(v), no se requiere examen médico de terminación de empleo.

(9) *Información provista al médico:* El patrono deberá proveer la siguiente información al médico examinador:

(i) Una copia de esta norma y sus apéndices;

(ii) Una descripción de los deberes pasados, presentes y anticipados del empleado afectado según se relacionan con la exposición ocupacional del empleado a cadmio;

(iii) Los niveles pasados, presentes y anticipados de exposición ocupacional del empleado a

cadmio;

(iv) Una descripción de cualquier equipo de protección personal, incluyendo respiradores, usados o a ser usados por el empleado, incluyendo cuándo y por cuánto tiempo el empleado haya usado el equipo; y

(v) Los resultados relevantes del monitoreo biológico y los exámenes médicos previos.

(10) *Opinión médica escrita:*

(i) El patrono deberá obtener prontamente una opinión escrita, firmada, del médico examinador para cada examen médico realizado en cada empleado. Esta opinión escrita deberá contener:

(A) El diagnóstico del médico para el empleado;

(B) La opinión del médico en relación a si el empleado tiene alguna condición médica detectada que pudiera colocarlo en riesgo aumentado de daño a la salud debido a la exposición a cadmio, incluyendo cualquier indicio de toxicidad potencial del cadmio.

(C) Los resultados de cualquier prueba biológica u otras pruebas o evaluaciones relacionadas que avalúen directamente la absorción de cadmio del empleado;

(D) Cualquier forma de remoción recomendada o limitación sobre las actividades o deberes del empleado o sobre el uso de equipo de protección personal del empleado, tal como respiradores;

(E) Una declaración de que el médico ha explicado clara y cuidadosamente al empleado los resultados del examen médico, incluyendo todos los resultados de monitoreo biológico y cualesquiera condiciones médicas relacionadas con la exposición a cadmio que requieran evaluación o tratamiento subsiguiente y cualesquiera limitaciones sobre la dieta o uso de medicamentos.

(ii) El patrono deberá obtener prontamente una copia de los resultados de cualquier monitoreo biológico provisto por un patrono a un empleado independientemente del médico examinador bajo los párrafos (l)(2) y (l)(4) y en lugar de una opinión médica escrita, una hoja de explicación de esos resultados.

(iii) El patrono deberá instruir al médico a no revelar oralmente o en la opinión médica escrita dada al patrono los hallazgos específicos o diagnósticos no relacionados con la exposición ocupacional a cadmio.

(11) *Protección de remoción médica (MRP):*

(i) *General.*

(A) El patrono deberá remover temporalmente al empleado del trabajo donde haya exceso de exposición a cadmio en toda ocasión en que la remoción médica esté requerida bajo los párrafos (l)(3), (l)(4) o (l)(6) de esta sección y en cada ocasión en que un médico determine en una opinión médica escrita que el empleado debiera ser removido de tal exposición. La determinación del médico puede estar basada sobre resultados de monitoreo biológico, incapacidad para usar un respirador, evidencia de enfermedad, otros señales y síntomas de disfunción o enfermedad relacionada con cadmio o cualquier otra razón considerada médicamente suficiente por el médico.

(B) El patrono deberá remover médicamente al empleado de acuerdo con el párrafo (l)(11) de esta sección, no empece si al tiempo de la remoción hay un trabajo disponible al cual el empleado removido pueda ser transferido.

(C) Cuandoquiera que un empleado sea médicamente removido bajo el párrafo (l)(11) de esta sección, el patrono deberá transferir al empleado removido a un trabajo donde la exposición a cadmio esté dentro de los niveles permisibles especificados en ese párrafo, tan pronto como haya uno disponible.

(D) Para cualquier empleado que esté médicamente removido bajo las disposiciones del párrafo (l)(11)(i) de esta sección, el patrono deberá proveer monitoreo biológico de seguimiento, de acuerdo con (l)(2)(ii)(B), al menos cada tres meses y exámenes médicos de seguimiento semianualmente al menos cada seis meses hasta que en una opinión médica escrita el médico examinador determine que el empleado puede ser devuelto a su antiguo estado de trabajo según especificado bajo (l)(11)(iv)-(v), o el empleado debe ser permanentemente removido del exceso de exposición a cadmio.
(E) El patrono no puede devolver a un empleado que haya sido médicamente removido por cualquier razón a su antiguo estado de trabajo hasta que un médico determine en una opinión médica escrita que la remoción médica continuada ya no es necesaria para proteger la salud del empleado.

(ii) Donde se halle un empleado no apto para usar un respirador bajo el párrafo (l)(6)(ii), el patrono deberá remover al empleado del trabajo donde la exposición a cadmio esté sobre el PEL.

(iii) Donde la remoción esté basada sobre cualquier razón distinta de la incapacidad del empleado para usar respirador, el patrono deberá remover al empleado del trabajo donde la exposición a cadmio esté en o sobre el nivel de acción.

(iv) Excepto según especificado en el párrafo (l)(11)(v), ningún empleado que haya sido removido

debido a su nivel de CdU, CdB y/o $_2$M excede a los niveles de activación de la remoción médica en el párrafo (l)(3) o (l)(4) puede ser devuelto al trabajo con exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción hasta que los niveles de CdU caigan en o bajo 3 g/g Cr, CdB caiga en o bajo 5 g/lwb y $_2$M caiga en o bajo 300 g/g Cr.

(v) Sin embargo, donde, en la opinión del médico examinador, la exposición continuada a cadmio no presente un riesgo aumentado a la salud del empleado y haya circunstancias especiales que hagan de la remoción médica continuada un remedio inapropiado, el médico deberá discutir cuidadosamente estos asuntos con el empleado y luego en una determinación escrita, puede devolver al empleado a su antiguo estado de trabajo, a pesar de lo que de otro modo serían resultados de monitoreo biológico inaceptablemente altos. A partir de entonces, el empleado deberá continuar siendo provisto de vigilancia médica, como si aún estuviera en remoción médica, hasta que los niveles de CdU caigan en o bajo 3 g/g Cr, CdB caiga en o bajo 5 g/lwb y $_2$M caiga en o bajo 300 g/g Cr.

(vi) Donde un patrono, aunque no esté requerido por (l)(11)(i)-(iii) de esta sección a hacerlo, remueva a un empleado de la exposición a cadmio o de otro modo coloque limitaciones sobre un empleado debido a los efectos de la exposición a cadmio sobre las condiciones médicas del empleado, el patrono deberá proveer los mismos beneficios de protección de remoción médica a ese empleado bajo el párrafo (l)(12) que lo que sería provisto de haber estado la remoción requerida bajo el párrafo (l)(11)(i)-(iii) de esta sección.

(12) *Beneficios de protección de remoción médica (MRPB).*

(i) El patrono deberá proveer MRPB por hasta un máximo de 18 meses para un empleado cada vez y mientras el empleado sea temporeramente removido médicamente bajo el párrafo (l)(11) de esta sección.

(ii) Para propósitos de esta sección, el requisito de que el patrono provea MRPB significa que el patrono deberá mantener los ingresos totales normales, los privilegios por antigüedad y todos los otros derechos y beneficios del empleado removido, incluyendo el estado de trabajo, como si el empleado no hubiera sido removido del trabajo o de otro modo médicamente limitado.

(iii) Donde, después de 18 meses en remoción médica debido a resultados de monitoreo biológico elevados, los resultados de monitoreo del empleado no hayan declinado a un nivel lo suficientemente bajo para permitir al empleado regresar a su antiguo estado de trabajo:
(A) El patrono deberá facilitar al empleado un examen médico conforme a esta sección para obtener una determinación médica final en relación a si el empleado puede ser devuelto a su antiguo estado de trabajo o debe ser permanentemente removido del exceso de exposición a cadmio; y

(B) El patrono deberá asegurar que la determinación médica final indique si el empleado puede ser devuelto a su antiguo estado de trabajo y qué pasos, si alguno, debiera darse para proteger a la salud de los empleados.

(iv) El patrono puede condicionar la provisión de MRPB a la participación del empleado en la vigilancia médica provista de acuerdo con esta sección.

(13) *Revisión de múltiples médicos*.

(i) Si el patrono selecciona al médico inicial para conducir cualquier examen o consulta médica provista a un empleado bajo esta sección, el empleado puede designar a un segundo médico para:
(A) Revisar cualesquiera hallazgos, determinaciones o recomendaciones del médico inicial; y

(B) Conducir tales exámenes, consultas y pruebas de laboratorio como el segundo médico considere necesario para facilitar esta revisión.

(ii) El patrono deberá notificar prontamente al empleado del derecho a buscar una segunda opinión después de cada ocasión en que el médico inicial provisto por el patrono conduzca un examen médico o una consulta, conforme a esta sección. El patrono puede condicionar su participación en, y pago por la revisión de múltiples médicos a que el empleado haga lo siguiente dentro de 15 días después del recibo de este aviso, o el recibo de la opinión escrita del médico inicial, lo que sea último:

(A) Informar al patrono de que tiene la intención de buscar opinión médica; y

(B) Iniciar los pasos para hacer una cita con el segundo médico.

(iii) Si los hallazgos, determinaciones o recomendaciones del segundo médico difieren de los del primer médico, entonces el patrono y el empleado deberán asegurar que los dos médicos hagan esfuerzos por resolver cualquier desacuerdo.

(iv) Si los dos médicos han sido incapaces de resolver rápidamente su desacuerdo, entonces el patrono y el empleado, a través de sus respectivos médicos, deberán designar a un tercer médico para:

(A) Revisar cualesquiera hallazgos, determinaciones o recomendaciones de los otros dos médicos; y

(B) Conducir tales exámenes, consultas, pruebas de laboratorio y discusiones con los otros dos médicos según el tercer médico considere necesario para resolver el desacuerdo entre ellos.

(v) El patrono deberá actuar consistentemente con los hallazgos, determinaciones y recomendaciones del tercer médico, a menos que el patrono y el empleado lleguen a un acuerdo que sea consistente con las recomendaciones de al menos uno de los dos médicos.

(14) *Determinación de médico alterno.*

El patrono y el empleado o representante designado del empleado puede acordar sobre el uso de una forma de determinación de médico alterna, en lugar de la revisión de múltiples médicos provista por el párrafo (l)(13) de esta sección, siempre y cuando la alternativa sea expeditiva y al menos tan protectora del empleado.

(15) *Información que el patrono debe proveer al empleado.*

(i) El patrono deberá proveer una copia de la opinión médica escrita del médico al empleado examinado dentro de dos semanas después de su recibo.

(ii) El patrono deberá proveer al empleado de una copia de los resultados de monitoreo biológico y una hoja de explicación de los resultados dentro dos semanas después del recibo de ellos.

(iii) Dentro de los 30 días después de una petición por un empleado, el patrono deberá proveer al empleado de la información que se requiere que el patrono provea al médico examinador bajo el párrafo (l)(9) de esta sección.

(16) Informe. Además de los otros eventos médicos que se requiere que sean informados en el formulario OSHA 200, el patrono deberá informar cualquier condición anormal o desorden causado por la exposición ocupacional a cadmio asociada con el empleo están especificadas en el Capítulo (V)(E) de *Reporting Guidelines for Occupational Injuries and Illnesses*.

(m) Comunicación de riesgos de cadmio a los empleados.

(1) *General.*

En comunicaciones concernientes a riesgos de cadmio, los patronos deberán cumplir con los requisitos de la norma de comunicación de riesgos de OSHA, 29 CFR 1910.1200, incluyendo pero no limitado a los requisitos concernientes a los letreros y etiquetas de advertencia, hojas de información de seguridad de materiales (MSDS), e información y adiestramiento de los empleados. Además, los patronos deberán cumplir con los siguientes requisitos:

(2) *Letreros de advertencia.*

(i) Deberá proveerse letreros de advertencia y desplegarse en las áreas reglamentadas. Además, deberá postearse letreros de advertencia en todos los acercamientos a las áreas reglamentadas, de modo que el empleado pueda leer los letreros y tomar las medidas de protección apropiadas antes de entrar al área.

(ii) Los letreros de advertencia requeridos por los párrafos (m)(2)(i) de esta sección deberán llevar la siguiente información:

PELIGRO
CADMIO
RIESGO DE CANCER
PUEDE CAUSAR ENFERMEDAD RENAL Y PULMONAR
PERSONAL AUTORIZADO SOLAMENTE
RESPIRADOR REQUERIDO EN ESTA AREA

(iii) El patrono deberá asegurar que los letreros requeridos por este párrafo estén iluminados, limpios y mantenidos según sea necesario para que la leyenda sea fácilmente visible.

(3) *Letreros de advertencia.*

(i) Los envases de embarque y almacenado que contengan cadmio, compuestos de cadmio o ropa, equipo, desperdicios, desechos o escombros contaminados con cadmio deberán llevar etiquetas de advertencia apropiadas, según especificado en el párrafo (m)(3)(ii) de esta sección.

(ii) Las etiquetas de advertencia deberán incluir la siguiente información:

PELIGRO
CONTIENE CADMIO
RIESGO DE CANCER
EVITE CREAR POLVO
PUEDE CAUSAR ENFERMEDAD RENAL Y PULMONAR

(iii) Donde sea factible, los productos de cadmio instalados deberán tener una etiqueta visible u otro indicador visible de que hay cadmio presente.

(4) *Información y adiestramiento a los empleados.*

(i) El patrono deberá instituir un programa de adiestramiento para todos los empleados que estén potencialmente expuestos a cadmio, asegurar la participación de los empleados en el programa y mantener un expediente del contenido de tal programa.

(ii) El adiestramiento deberá ser provisto antes o al tiempo de la asignación inicial a un trabajo que envuelva exposición potencial a cadmio y al menos anualmente a partir de entonces.

(iii) El patrono deberá hacer el programa de adiestramiento comprensible al empleado y deberá asegurar que todo empleado esté informado de lo siguiente:

(A) Los riesgos a la salud asociados con la exposición a cadmio, con atención especial a la información incorporada en el Apéndice A a esta sección;

(B) La cantidad, localización, manera de uso, liberación y almacenado de cadmio en el lugar de trabajo y la naturaleza específica de las operaciones que pudieran resultar en exposición a cadmio, especialmente las exposiciones sobre el PEL;

(C) Los controles de ingeniería y prácticas de trabajo asociadas con la asignación de trabajo del empleado;

(D) Las medidas que los empleados pueden tomar para protegerse de la exposición a cadmio, incluyendo la modificación de tales hábitos como fumar e higiene personal y los procedimientos específicos que el patrono haya implantado para proteger a los empleados de exposición a cadmio, tal como las prácticas de trabajo apropiadas, procedimientos de emergencia y la provisión de equipo de protección personal;

(E) El propósito, selección apropiada, ajuste, uso apropiado y limitaciones de los respiradores y la ropa protectora;

(F) El propósito y una descripción del programa de vigilancia médica requerida por el párrafo (I) de esta norma;

(G) El contenido de esta sección y sus apéndices; y

(H) El derecho de acceso del empleado a los expedientes bajo §1910.20(e) y (g).

(iv) Acceso adicional a la información y programa y materiales de adiestramiento.

(A) El patrono deberá facilitar una copia de esta norma y sus apéndices, sin costo, a todos los empleados afectados y deberá proveer una copia, de serle requerida.

(B) El patrono deberá proveer al Secretario Auxiliar y al Director, a petición, todos los materiales relacionados con la información al empleado y el programa de adiestramiento.

(n) Archivo de expedientes.

(1) *Monitoreo de exposición.*
(i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso de todo el monitoreo de aire para cadmio en el lugar de trabajo.

(ii) Este expediente deberá incluir al menos la siguiente información;

(A) La fecha, duración y resultado del monitoreo y los resultados en términos de un TWA de ocho horas de cada muestra tomada;

(B) El nombre, número de seguro social y clasificación de trabajo de los empleados monitoreados y todos los otros empleados cuyas exposiciones el monitorea tenga la intención de representar;

(C) La descripción del muestreo y los métodos analíticos usados y evidencia de su precisión;

(D) El tipo de dispositivo de protección respiratoria, si alguno, usado por el empleados;

(E) Una notación de cualesquiera otras condiciones que pudieran haber afectado los resultados del monitoreo.

(iii) El patrono deberá mantener este expediente por al menos treinta (30) años, de acuerdo con el 29 CFR 1910.20.

(2) *Datos objetivos para exención del requisito de monitoreo inicial.*

(i) Para propósitos de esta sección, los datos objetivos son información que demuestra que un producto o material particular que contenga cadmio o proceso, operación o actividad específicos que envuelvan cadmio no puede liberar polvo o emanaciones de cadmio en concentraciones en o sobre el nivel de acción, aún bajo las peores condiciones de escape. Los datos objetivos pueden obtenerse de un estudio de toda la industria o de los resultados de pruebas de producto de laboratorio de los manufactureros de los productos o materiales que contengan cadmio. Los datos que el patrono use de un estudio de toda la industria deben ser obtenidos bajo condiciones de lugar de trabajo muy parecidas a los procesos, tipos de materiales, métodos de control, prácticas de trabajo y condiciones ambientales en las operaciones actuales del patrono.

(ii) El patrono deberá establecer y mantener un expediente de los datos objetivos por al menos 30 años.

(3) *Vigilancia médica*

(i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso para cada empleado cubierto por la vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i) de esta sección.

(ii) El expediente deberá incluir al menos la siguiente información sobre el empleado:

(A) Nombre, número de seguro social y descripción de los deberes;

(B) Una copia de la opinión escrita del médico y una hoja de explicación para los resultados del monitoreo biológico;
(C) Una copia del historial médico y los resultados de cualquier examen físico y todos los resultados de las pruebas que se requiera que sean provistas por esta sección, incluyendo pruebas biológicas, radiografías, pruebas de función pulmonar, etc., o que hayan sido obtenidas para evaluar subsiguientemente cualquier condición que pudiera estar relacionada con la exposición a cadmio.
(D) Los síntomas médicos del empleado que pudieran estar relacionados a la exposición a cadmio; y

(E) Una copia de la información provista al médico, según requerido por el párrafo (l)(9)(ii)-(v) de esta sección.

(iii) El patrono deberá asegurar que este expediente sea mantenido por la duración del empleo, más treinta (30) años, de acuerdo con 29 CFR 1910.20.

(4) *Adiestramiento*. El patrono deberá certificar que el empleado ha sido adiestrado preparando un expediente de certificación que incluya la identidad de la persona adiestrada, la firma del patrono o la persona que condujera el adiestramiento y la fecha en que se completó el adiestramiento. Los expedientes de certificación deberán mantenerse en archivo por un (1) año después de la fecha de adiestramiento de ese empleado.

(5) *Disponibilidad:*

(i) Excepto según esta sección disponga de otro modo, el acceso a todos los expedientes que se requiere que sean mantenidos por los párrafos (n)(1)-(4) de esta sección, deberán ser de acuerdo con las disposiciones de 29 CFR 1910.20.

(ii) Dentro de los 15 días después de una petición, el patrono deberá facilitar el expediente médico del empleado que se requiere que sea mantenido por el párrafo (n)(3) de esta sección para examen y copia al empleado sujeto, a los representantes designados, a cualquiera que tenga el consentimiento escrito del empleado y después de la muerteo incapacidad del empleado, a los miembros de la familia del empleado.

(6) *Transferencia de expedientes*. Cuandoquiera que un patrono cese en el negocio y no haya patrono sucesor para recibir y retener los expedientes por el período prescrito o el patrono tenga la

intención de disponer de cualesquiera expedientes que se requiera que sean preservados por al menos 30 años, el patrono deberá cumplir con los requisitos concernientes a la transferencia de expedientes establecidos en 29 CFR 1910.20(h).

(o) *Observación de monitoreo*.

(1) *Observación de los empleados*. El patrono deberá proveer a los empleados afectados o a sus representantes designados de la oportunidad de observar cualquier monitoreo de la exposición de los empleados a cadmio.

(2) *Procedimientos de observación*. Cuando la observación del monitoreo requiera la entrada a áreas donde el uso de equipo o ropa de protección esté requerido, el patrono deberá proveer al observador de la ropa y equipo y deberá asegurar que el observador use tal ropa y equipo y cumpla con todos los otros procedimientos de seguridad y salud aplicables.

(p) Fechas.

(1) *Fecha de vigencia*. Esta sección entra en vigor el 14 de diciembre de 1992.

(2) *Fechas de comienzo*. Todas las obligaciones de esta sección comienzan en la fecha de vigencia, excepto como sigue:

(i) *Monitoreo de exposición:* Excepto para los pequeños negocios [diecinueve (19) empleados o menos], el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección deberá ser completado tan pronto como sea posible y en cualquier caso no más tarde de 60 días después de la fecha de vigencia de esta norma. Para pequeños negocios, el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección deberá ser completado tan pronto como sea posible y en cualquier caso no más tarde de 120 días después de la fecha de vigencia de esta norma.

(ii) *Areas reglamentadas*. Excepto por los pequeños negocios, definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, las áreas reglamentadas que se requiere que sean establecidas por este párrafo deberán establecerse tan pronto como sea posible después de que los resultados de monitoreo de exposición sean conocidos y en cualquier caso no más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para pequeños negocios, las áreas reglamentadas que se requiere que sean establecidas por el párrafo (e) de esta sección deberán establecerse tan pronto como sea posible después de que los resultados de monitoreo de exposición sean conocidos y en cualquier caso no más tarde de 150 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iii) *Protección respiratoria*. Excepto para pequeños negocios, definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, la protección respiratoria requerida por el párrafo (g) de esta sección deberá ser provista tan pronto como sea posible y en cualquier caso no más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para los pequeños negocios, la protección respiratoria

requerida por el párrafo (g) de esta sección deberá ser provista tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 150 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iv) *Programa de cumplimiento*. El programa de cumplimiento escrito requerido por el párrafo (f)(2) de esta sección deberá estar completado y disponible para inspección y copia tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de un año después de la fecha de vigencia de esta sección.

(v) *Métodos de cumplimiento*. Los controles de ingeniería requeridos por el párrafo (f)(1) de esta sección deberán implantarse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de dos (2) años después de la fecha de vigencia de esta sección. Los controles de prácticas de trabajo que estén directamente relacionados a los controles de ingeniería a ser implantados de acuerdo con el plan de cumplimiento deberán implantarse tan pronto como sea posible después de que tales controles de ingeniería sean implantados.

(vi) *Facilidades de higiene y comedor*.

(A) Deberá proveerse facilidades de lavado de manos, permanentes o temporeras, de acuerdo con 29 CFR 1910.141(d)(1) y (2), tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de los 60 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(B) Deberá completarse las facilidades de cuartos de cambio, duchas y comedor tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de un año de la fecha de vigencia de esta sección.

(vii) *Información y adiestramiento a los empleados*. Excepto para pequeños negocios definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) anterior, la información y adiestramiento a los empleados requerido por párrafo(m)94) de esta norma deberá ser provisto tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta norma. Para pequeños negocios, la información y adiestramiento a los empleados requerido por el párrafo (m)(4) de esta norma deberán proveerse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 180 días después de la fecha de vigencia de esta norma.

(viii) *Vigilancia médica*. Excepto para pequeños negocios definidos bajo el párrafo (p)(2)(i), anterior, los exámenes médicos iniciales requeridos por el párrafo (l) de esta norma serán provistos tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta norma. Para pequeños negocios, los exámenes médicos requeridos por el párrafo (l) de esta norma deberán proveerse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 180 días después de la fecha de vigencia de esta norma.

(q) Apéndices.

(1) El apéndice C a esta sección está incorporada como parte de esta sección y el cumplimiento con

su contenido es mandatorio.

(2) Excepto donde las porciones de los apéndices A, B, D, E y F a esta sección estén expresamente incorporadas en los requisitos de esta sección, estos apéndices son puramente informativos y no tienen la intención de crear obligaciones adicionales ni de otro modo imponer o quitar de las obligaciones existentes.

Apéndice A-Hoja de datos de seguridad de substancia
Cadmio

I. Identificación de substancia

A. Substancia: Cadmio.

B. Límite de exposición permisible promedio de tiempo ponderado de ocho horas (PEL TWA):

1. PEL TWA: Cinco microgramos de cadmio por metro cúbico de aire 5 g/m^3, promedio de tiempo ponderado (TWA) para un día de trabajo de ocho horas.

C. Apariencia: Metal de cadmio- metal suave, blanco-azul, maleable, lustroso o polvo blanco grisáceo. Algunos compuestos de cadmio también pueden aparecer como una substancia pulverulenta marrón, amarilla o roja.

II. Datos de riesgos a la salud.

A. Rutas de exposición.

El cadmio puede causar irritación local de la piel o los ojos. El cadmio puede afectar a su salud si lo inhala o si lo traga.

B. Efectos de la sobreexposición

1. Exposición a corto término (aguda): El cadmio es mucho más peligroso por inhalación que por ingestión. Las altas exposiciones a cadmio que pueden ser inmediatamente peligrosas a la vida o a la salud ocurren en trabajos donde los trabajadores manejan grandes cantidades de polvo o emanaciones de cadmio; calienten compuestos que contengan cadmio superficies revestidas de cadmio; suelden con soldeos de cadmio o corten materiales que contengan cadmio, tal como tornillos.

2. Puede ocurrir exposición severa antes de que aparezcan los síntomas. Los síntomas tempranos

pueden incluir irritación ligera del tracto respiratorio superior, sensación de constricción en la garganta, sabor metálico y/o tos. Un período de10 horas puede preceder al comienzo respiración corta progresiva, dolor en el pecho y síntomas parecidos a la influenza con debilidad, fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, sudores y dolores musculares. La edema pulmonar aguda usualmente se desarrolla dentro de 24 horas y alcanza el máximo por tres días. Si no ocurre la muerte por asfixia, los síntomas pueden resolverse en una semana.
3. Exposición a largo término (crónica). La exposición repetida o a largo término a cadmio, aún en concentraciones relativamente bajas, puede resultar en daño renal y riesgo aumentado de cáncer del pulmón y la próstata.

C. Procedimientos de primeros auxilios de emergencia

1. Exposición de los ojos: El contacto directo puede causar enrojecimiento o dolor. Lave los ojos inmediatamente con grandes cantidades de agua, levantando los párpados. Obtenga atención médica inmediatamente.

2. Exposición de la piel: El contacto directo puede resultar en irritación. Remueva la ropa y zapatos contaminados inmediatamente. Lave el área afectada con jabón o un detergente suave y grandes cantidades de agua. Obtenga atención médica inmediatamente.

3. Ingestión: La ingestión puede resultar en vómitos, dolor abdominal, náusea, diarrea, dolor de cabeza y dolor de garganta. El tratamiento para los síntomas debe ser administrado por personal médico. Bajo ninguna circunstancia debe el patrono permitir a persona alguna a quien retenga, emplee, supervise o controle someterse a quelación terapéutica. Tal tratamiento es probable que transloque el cadmio del tejido pulmonar u otros tejidos al tejido renal. Obtenga atención médica inmediatamente.

4. Inhalación. Si se inhala grandes cantidades de cadmio, la persona expuesta debe ser movida al aire fresco enseguida. Si la respiración ha cesado, practique resucitación cardiopulmonar. Administre oxígeno, si lo hay disponible. Mantenga a la persona afectada caliente y en descanso. Obtenga atención médica inmediatamente.

5. Rescate. Mueva a la persona afectada del riesgo de exposición. Si la persona expuesta se ha desmayado, intente el rescate sólo después de notificar a al menos otra persona de la emergencia y ponga en efecto los procedimientos de emergencia establecidos. No se vuelva usted mismo una víctima. Entienda sus procedimientos de rescate de emergencia y conozca la localización del equipo de emergencia antes de que surja la necesidad.

III. Información a los empleados.

A. Ropa y equipo protectores.

1. Respiradores: Puede requerírsele el uso de respirador para actividades no rutinarias; en emergencias; mientras su patrono está en el proceso de reducir la exposición a cadmio mediante controles de ingeniería y donde los controles de ingeniería no sean factibles. Si se usa respiradores en el futuro, deben estar aprobados por la Mine Safety and Health Administration (MSHA) y National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). El cadmio no tiene olor detectable, excepto a niveles muy sobre el límite de exposición permisible. Si una persona puede oler el cadmio mientras usa un respirador, proceda inmediatamente al aire fresco. Si experimenta dificultad en respirar mientras usa respirador, dígaselo a su patrono.
2. Ropa protectora: Puede requerírsele que use ropa impermeable, guantes, aditamentos para los pies, escudo facial u otra ropa protectora apropiada para evitar el contacto de la piel con cadmio. Donde la ropa protectora esté requerida, su patrono debe proveer prendas limpias según sea necesario para asegurar que la ropa le proteja adecuadamente. El patrono debe substituir o reparar la ropa protectora que se haya desgarrado o de otro modo haya sufrido daño.

3. Protección para los ojos: Puede requerírsele que use gafas a prueba de salpicaduras o resistentes al polvo para evitar el contacto de los ojos con el cadmio.

B. Requisitos del patrono

1. Médico: Si está expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción, a su patrono se requiere proveer un examen médico, pruebas de laboratorio y un historial médico, de acuerdo con las disposiciones de vigilancia médica bajo el párrafo (l) de esta norma. (Veáse la gráfica sumaria y las tablas en el Apéndice A.) Estas pruebas deberán serle provistas sin costo. Además, si es expuesto accidentalmente a cadmio bajo condiciones que se conozca o sospeche que constituyan exposición tóxica a cadmio, a su patrono se requiere facilitarle pruebas especiales.

2. Acceso a los expedientes. Todos los expedientes médicos son mantenidos estrictamente confidenciales. Usted o su representante tienen derecho a ver los expedientes de las mediciones de su exposición a cadmio. Sus expedientes de exámenes médicos pueden proveerseles a su médico personal o representante designado a petición por usted a su patrono.

3. Observación de monitoreo: A su patrono se requiere realizar mediciones que sean representativas de su exposición a cadmio y usted o su representante designado tienen derecho a observar el procedimiento de monitoreo. Tiene derecho a observar los pasos dados en el procedimiento de medición y a registrar los resultados obtenidos. Cuando el procedimiento de monitoreo esté teniendo lugar en un área donde los respiradores o ropa de protección personal estén requeridos, usted o su representante también deben ser provistos de, y deben usar la ropa y equipo protectores.

C. Requisitos de empleado.

No podrá fumar, comer, beber, mascar goma o tabaco o aplicarse cosméticos en las áreas

reglamentadas. Tampoco podrá cargar o almacenar productos de tabaco, goma de mascar, alimentos o bebidad, ni cosméticos en las áreas reglamentadas porque estos productos se contaminan fácilmente con cadmio del lugar de trabajo y pueden, por lo tanto, crear otra fuente innecesaria de exposición a cadmio.

Algunos trabajadores tendrán que cambiarse de la ropa de trabajo y ducharse al final del día, para lavarse el cadmio de la piel y pelo. El patrono deberá proveer facilidades de lavado de manos y comedor libres de cadmio y debe realizarse siempre la higiene apropiada antes de comer. También se recomienda que no fume o use productos de tabaco porque, entre otras cosas, contienen cadmio naturalmente. Para más información, lea el etiquetado en tales productos.

IV. Información física

A. Introducción

Las disposiciones de vigilancia médica del párrafo (l) en general están dirigidas estos propósitos principales interrelacionados. Primero, identificar a los empleados de más alto riesgo de efectos adversos a la salud debido al exceso de exposición crónica a cadmio; segundo, evitar la enfermedad inducida por cadmio y tercero, eliminar y minimizar la enfermedad inducida por cadmio ya existente. La médula de la vigilancia médica en esta norma es que el monitoreo temprano y periódico de los indicadores biológicos del empleado de: (a) exposición reciente a cadmio; (b) carga corporal de cadmio; y (c) daño renal potencial y actual asociado con la exposición a cadmio.

Los principales efectos adversos a la salud asociados con la sobreexposición a cadmio son cáncer pulmonar y disfunción renal. Aún no se conoce cómo monitorear biológicamente adecuadamente los seres humanos para evitar específicamente el cáncer pulmonar inducido por cadmio. En contraste, el riñón puede ser monitoreado para proveer prevención y detección temprana del daño renal inducido por cadmio. Por lo tanto, para efectos no carcinogénicos, el riñón se considera el órgano blanco primario de la exposición crónica a cadmio, las disposiciones de vigilancia médica de esta norma enfocan efectivamente sobre la enfermedad renal inducida por cadmio. Dentro de ese enfoque, la meta, donde posible, es evitar el comienzo de tal enfermedad y donde sea necesario, minimizar tal enfermedad como ya pueda existir. Los productos secundarios de la prevención exitosa de la enfermedad renal se anticipa que sean la reducción y prevención de otras enfermedades inducidas por cadmio.

B. Efectos a la salud

Los principales beneficios asociados con al sobreexposición a cadmio están descritos a continuación:

1. Riñón

La enfermedad no maligna más predominante observada entre los trabajadores crónicamente expuestos a cadmio es la disfunción renal. Inicialmente, tal disfunción se manifiesta como proteinuria. La proteinuria asociada con la exposición a cadmio está caracterizada más comúnmente por la excreción de proteínas de bajo peso molecular (15,000 a 40,000 MW), acompañada por pérdida de electrolitos, ácido úrico, calcio, aminoácidos y fosfato. Los compuestos comúnmente excretados incluyen: beta-2-microglobulina ($_2$M), proteína ligada a retinol (RBP), cadenas ligeras de inmunoglobulina y lisocima. La excreción de proteínas de bajo peso molecular es característica del daño a los túbulos proximales del riñón (Iwao *et al.*, 1980) También se ha observado que la exposición a cadmio puede llevar a excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular, tal como albúmina, inmunoglobulina G y glicoproteína (ex. 29). La excreción de proteínas de alto peso molecular es característicamente indicadora del daño al glomérulo del riñón. *Bernard et al.,* (1979), sugiere que el daño a los glomérulos y el daño a los túbulos proximales pueden ambos estar ligados a la exposición a cadmio, pero puede ocurrir independientemente uno del otro.

Varios estudios indican que el comienzo de proteinuria de bajo peso molecular es señal de daño irreversible al riñón (Friberg *et al*. 1974, *Roels et al.*, 1982; Piscator 1984; Elinder *et al.,* 1985; Smith *et al.,* 1986). Los niveles específicos anteriores de $_2$M asociado con la exposición a cadmio es improbable que los niveles de $_2$M regresen a lo normal, aún cuando la exposición a cadmio sea eliminada mediante remoción del individuo del ambiente de trabajo de cadmio (Friberg, ex. 29, 1990).

Algunos estudios indican que tal proteinuria puede ser progresiva; los niveles de $_2$M observados en la orina aumentan con el tiempo aún después de que la exposición a cadmio haya cesado. Véase, por ejemplo, Elinder *et al. 1985* . Tales observaciones, sin embargo, no son universales y se ha sugerido que los estudios en los cuales no se ha observado que la proteinuria progrese pudieran no haber rastreado a los pacientes por un intervalo de tiempo lo suficientemente largo (*Jarup,* ex. 8-661).

Cuando la exposición a cadmio continúa después del comienzo de la proteinuria, puede ocurrir nefrotoxicidad (Friberg, ex. 29). La uremia resulta de la incapacidad del glomérulo de filtrar sangre adecuadamente. Esto lleva a disturbios severos de las concentraciones de electrolitos y puede llevar a varias complicaciones clínicas, incluyendo cálculos renales (I-140-50).

Después de exposición prolongada a cadmio, puede desarrollarse proteinuria glomerular, aminoaciduria, fosfaturia e hipercalciuria (exs. 8-86, 4-28, 14-18). El fosfato, calcio, glucosa y aminoácidos son esenciales a la vida y bajo condiciones normales, su excreción debiera ser regulada por el riñón. Una vez se ha desarrollado la proteinuria de bajo peso molecular, estos elementos se disipan del cuerpo humano. La pérdida de función glomerular también puede ocurrir, manifestada mediante índices de filtración glomerular disminuidos y aumento en creatinina serosa. El daño renal severo inducido por cadmio puede desarrollarse eventualmente en falla renal crónica y uremia (ex. 55).

Los estudios en los cuales los animales son crónicamente expuestos a cadmio confirman los efectos renales observados en los humanos (Friberg *et al.*, 1986). Los estudios con animales confirman los problemas con el metabolismo del calcio y los efectos esqueletales relacionados que han sido observados entre los humanos expuestos a cadmio además de los efectos renales. Otros efectos comúnmente informados en los estudios con animales crónicos incluyen anemia, cambios en la morfología hepática, inmunosupresión e hipertensión. Algunos de estos efectos pueden estar asociados con cofactores. La hipertensión, por ejemplo, parece estar asociada con la dieta, así como con la exposición a cadmio. Los animales inyectados con cadmio han mostrado necrosis testicular (ex. 8-86B).

2. Marcadores biológicos

Está universalmente reconocido que la mejor medida de exposición a cadmio y sus efectos son mediciones de cadmio en fluídos biológicos, especialmente orina y sangre. De los dos, CdU es convencionalmente usado para determinar la carga corporal de cadmio en los trabajadores sin enfermedad renal. CdB es convencionalmente usado para monitorear las exposiciones recientes a cadmio. Además, los niveles de CdU y CdB históricamente han sido usados para predecir el porciento de la población con probabilidad de desarrollar enfermedad renal, (Thun *et al.*, Ex. I-140-50; WHO, Ex. 8-674; ACGIH, Exs. 8-667, 140-50).

El tercer parámetro biológico sobre el cual OSHA se basa para vigilancia médica es Beta-2-microglobulina en orina ($_2$M), una proteína de bajo peso molecular. El exceso de $_2$M ha sido ampliamente aceptado por médicos y científicos como un indicador confiable de daño funcional al túbulo proximal del riñón (Exs. 8-447, 144-3-C, 4-47, L-140-45, 19-43-A).

Se halla exceso de $_2$M cuando los túbulos proximales ya no pueden reabsorber esta proteína en manera normal. Esta falla de los túbulos proximales es una etapa temprana de una clase de enfermedad renal que ocurre comúnmente entre los trabajadores con exposición excesiva a cadmio. Usado en conjunto con los resultados de laboratorio que indican niveles anormales de CdU y CdB, el hallazgo de exceso de $_2$M puede establecer para un médico examinador que cualquier enfermedad renal existente esta probablemente relacionada con cadmio (Trs. 6/6/90, pp.82-86, 122, 134). El límite superior de los niveles normales para cadmio en orina y cadmio en sangre son 3 g Cd/g creatinina en orina y 5 gCd/lwb, respectivamente. Estos niveles fueron derivados de estudios de población de amplia base.

Tres asuntos confrontan a los médico en el uso de $_2$M como marcador de disfunción renal y daño material. Primero, hay unos cuantos otros casos de niveles elevados de $_2$M no relacionados a las exposiciones a cadmio, algunas de los cuales pueden ser enfermedades bastante comunes y algunas de las cuales son enfermedades serias (por ejemplo, mieloma o influenza transitoria, Exs. 29 y 8-086). Estos pueden ser médicamente evaluados como causas alternativas (Friberg, Ex. 29) También hay otros factores que pueden causar que la $_2$M se degrade, de modo que los bajos

niveles resultarían en trabajadores con disfunción tubular. Por ejemplo, concerniente a la degradación de 2M, los trabajadores con orina ácida (pH > 6), pudieran tener niveles de 2M que estén dentro del alcance "normal" cuando de hecho ha ocurrido la disfunción renal (Ex. L-140-1) y las proteínas de bajo peso molecular son degradadas en orina ácida. Así, es muy importante que el pH de la orina sea medido, que las muestras de orina sean reguladas según sea necesario (Véase el Apéndice F), y las muestras de orina sean manejadas correctamente, i.e., medir el pH de las muestras de orina vaciadas de fresco, luego, si es necesario, regular el pH > 6 (o por encima, para propósitos de embarque), medir el pH nuevamente y entonces quizás congelar la muestra para almacenado y embarque. (Véase también el Apéndice F). Segundo, hay debate sobre el significado patológico de la proteinuria, sin embargo, la mayoría de los expertos del mundo creen que los niveles de 2M mayores de 300 g/g Cr son anormales (Elinder Ex. 55, Friberg, Ex. 29). Tales niveles significan disfunción renal que constituyen daño material a la salud. Finalmente, la detección de 2M en bajos niveles con frecuencia ha sido considerado difícil; sin embargo, muchos laboratorios tienen la capacidad de detectar el exceso de 2M usando juegos simples, tales como la prueba Phadebas Delphia, que son precisas a niveles de 100 g 2-M/g Cr U (Ex. 1-140-1).

Las recomendaciones específicas para maneras de medir 2-M y el manejo apropiado de muestras de orina han sido discutidos por OSHA en el Apéndice F, en la sección sobre estandarización de laboratorio. Todas las muestras biológicas deben ser analizadas en un laboratorio que sea eficiente en el análisis de ese analito particular, bajo el párrafo (l)(1)(iv). [Véase el Apéndice F]. Específicamente, bajo el párrafo (l)(1)(iv), el patrono debe asegurar que la recolección y manejo de muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB), beta-2-microglobulina en orina (2-M), tomadas de los empleados sean recogidas de manera que asegure su confiabilidad. El patrono también debe asegurar que el análisis de las muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), beta-2-microglobulina en orina (2-M), tomadas de los empleados sea realizado en laboratorios que demuestren eficiencia para ese analito en particular. (Véase el Apéndice F.)

3. Cáncer pulmonar y prostático

Los sitios primarios para cáncer asociado con cadmio parecen ser el pulmón y la próstata (L-140-50). La evidencia de asociación entre el cáncer y la exposición a cadmio se deriva de estudios epidemiológicos y experimentos con animales. La mortalidad debida a cáncer de la próstata asociado con cadmio es ligeramente elevada en varias cohortes industriales pero el número de casos es pequeño y no hay una clara relación de dosis-respuesta. Existe evidencia más substantiva para cáncer pulmonar.

El principal estudio epidemiológico de cáncer pulmonar fue conducido por Thun *et al.,* (Ex. 4-68). Hubo disponibles los datos adecuados para permitir la evaluación de las relaciones de dosis-respuesta entre la exposición a cadmio y el cáncer pulmonar. Se observó un exceso estadísticamente significativo de cáncer pulmonar atribuido a la exposición a cadmio en este

estudio, aún cuando variables confusoras tales como co-exposición a arsénico y hábitos de fumar fueron tomados en consideración (Ex. L-140-50).

La evidencia primaria para cuantificar un enlace entre cáncer pulmonar y exposición a cadmio de los estudios con animales se derivan de dos estudios de bioavalúo de ratas; uno por Takemaka *et al.*, (1983), que es un estudio de cloruro de cadmio y un segundo estudio por Oldiges y Glaser (1990), de cuatro compuestos de cadmio.

Basado sobre los estudios antes citados, la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), clasificó el cadmio como "B1" un carcinógeno probable para humanos en 1985 (Ex. 4-4). La International Agency for Research on Cancer (IARC), en 1987, también recomendó que el cadmio fuera listado como "2A" un carcinógeno probable para humanos (Ex. 4-15). La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), recientemente ha recomendado que el cadmio sea etiquetado como carcinógeno. Desde 1984, NIOSH ha concluido que el cadmio es un posible carcinógeno para humanos y ha recomendado que la exposición sea controlada a los niveles más bajos posible.

4. Efectos no carcinogénicos

La penumonitis aguda ocurre de 10 a 24 horas después de la inhalación aguda inicial de altos niveles de emanaciones de cadmio con síntomas tales como fiebre y dolor en el pecho (Exs. 30, 8-86B). En casos de exposición extrema puede desarrollarse edema pulmonar y causar muerte varios días después de la exposición. Hay disponibles pocos datos de mediciones disponibles sobre el nivel de exposición a cadmio aerosuspendido que cause tales efectos inmediatos adversos al pulmón, no obstante, es razonable creer que una concentración de cadmio de aproximadamente 1 mg/m^3 durante un período de ocho horas es "inmediatamente peligroso" (55 FR 4052, ANSI; Ex. 8-86B).

Además de los efectos pulmonares agudos y los efectos renales crónicos, la exposición a largo término a cadmio puede causar otros efectos severos sobre el sistema respiratorio. La función pulmonar reducida y la enfermedad pulmonar crónica indicadora de enfisema han sido observadas en trabajadores que tiene exposición prolongada a emanaciones o polvos de cadmio (Exs. 4-29, 4-22, 4-42, 4-50, 4-63). En un estudio de los trabajadores conducido por Kazantzis *et al.,* se halló un exceso estadísticamente significativo de muertes de trabajadores debidas a bronquitis aguda, que en su opinión estaba directamente relacionada con las altas exposiciones a cadmio de 1 mg/m^3 o más (Tr. 6/8/90, pp. 156-157).

El cadmio no necesita ser respirable para constituir un riesgo. Las partículas de cadmio inspirables que son demasiado grandes para ser respirables, pero lo suficientemente pequeñas para entrar a la región traqueobronquial del pulmón puede llevar a bronquioconstricción, enfermedad pulmonar crónica y cáncer de esa porción del pulmón. Todas estas enfermedades han sido asociadas con la exposición ocupacional a cadmio (Ex. 8-86B). Las partículas que son

constreñidas por su tamaño a las regiones extratorácicas del sistema respiratorio, tal como la nariz y los senos maxilares pueden ser tragadas através de limpieza mucociliar y ser absorbido al cuerpo (ACGIH, Ex. 8-692). El impacto de estas partículas en las vías superiores puede llevar a anosmia o pérdida del sentido del olfato, que es un indicio temprano de la sobreexposición entre los trabajadores expuestos a metales pesados. Esta condición es comúnmente informada entre los trabajadores expuestos a cadmio (Ex. 8-86B).

C. Vigilancia médica

En general, las disposiciones principales de la sección de vigilancia médica de la norma, bajo los párrafos (l)(1)-(17) del texto reglamentario son como siguen:

1. Los trabajadores expuestos sobre el nivel de acción están cubiertos;

2. Los trabajadores con exposiciones intermitentes no están cubiertos;

3. Los trabajadores pasados que estén cubiertos reciben monitoreo biológico por al menos un año;
4. Los exámenes iniciales incluyen un cuestionario médico y monitoreo biológico de cadmio en sangre (CdB), cadmio en orina (CdU) y Beta-2-microglobulina en orina (2-M);

5. El monitoreo biológico de estos tres analitos es realizado al menos anualmente, se realiza examen médico completo bienalmente;

6. Hasta cinco años desde la fecha de vigencia de la norma, la remoción médica está requerida cuando CdU es mayor de 15 g/ gramos de creatinina (g Cr); o CdB es mayor de 15 g/litro de sangre entera (lwb), o 2-M es mayor de 1500 g/g Cr y CdB es mayor 5 g/lwb o CdU es mayor de 3 g/g Cr;

7. Comenzando cinco años después de que la norma esté en vigor, los activadores de remoción médica serán reducidos;

8. Ha de proveerse beneficios de protección de remoción médica por hasta 18 meses;

9. Se requiere exámenes médicos iniciales limitados para uso de respirador;

10. Las disposiciones principales están descritas por entero bajo la sección (1) del texto reglamentario; están señaladas aquí, como sigue:

A. Elegibilidad

B. Monitoreo biológico

C. Acciones activadas por los niveles de CdU, CdB y 2-M (Véase Gráficas sumarias y tablas en el Anejo 1)

D. Vigilancia médica periódica

E. Acciones activadas por la vigilancia médica periódica (Véase el Apéndice A Gráficas sumarias y tablas en el Anejo 1)

F. Uso de respirador

G. Exámenes médicos de emergencia

H. Terminación de los exámenes

I. Información al médico

J. Opinión médica

K. Protección de remoción médica

L. Beneficios potenciales de la remoción médica

M. Revisión de múltiples médicos

N. Revisión de médico alterno

O. Información que el patrono da al empleado

P. Archivo de expedientes

Q. Informe en OSHA 200

11. El resumen antes mencionado de las disposiciones de vigilancia médica, la gráfica sumaria y las tablas para las acciones activadas a diferentes niveles de CdU, CdB y 2-M (en el Apéndice A, Anejo 1), están incluidas sólo con el propósito de facilitar la comprensión de las disposiciones de los párrafos (l)(3) de la norma final de cadmio. El resumen de las disposiciones, la gráfica sumaria y las tablas no añaden o reducen a los requisitos del párrafo (l)(3).

D. Recomendaciones a los médicos.

1. Se recomienda mucho que los pacientes con proteinuria tubular sean aconsejados sobre: Los riesgos de fumar; evitación de nefrotoxinas y ciertas prescripciones y medicamentos sin receta que puedan exacerbar los síntomas renales; cómo controlar la diabetes y/o presión sanguínea; hidratación apropiada, dieta y ejercicio (Ex. 19-2). Se añade una lista de nefrotoxinas prominentes o comunes. (Véase Apéndice A, el Anejo 2.)

2. NO QUELANTE: CONOZCA CUÁLES DROGAS SON NEFROTOXINAS O ESTÁN ASOCIADAS CON NEFRITIS.

3. La gravedad del daño renal inducido por cadmio está compuesto por el hecho de que no hay tratamiento médico para evitar o reducir la acumulación en el riñón (Ex. 8-619). El Dr. Friberg, uno de los principales expertos en toxicidad de cadmio, indicó en 1992, que no hay forma de agente quelante que pudiera ser usado sin riesgo substancial. Declaró que la proteinuria tubular tiene que ser tratada de la misma manera que otros desórdenes del riñón (Ex.29).

4. Después de que los resultados del monitoreo biológico o los exámenes médicos del trabajador sean recibidos, al patrono se requiere proveer una hoja de información al paciente, explicando brevemente el significado de los resultados. (Véase el anejo 3 de este Apéndice A.)

5. Para información adicional, se refiere el médico a los siguientes recursos adicionales:

a. El médico puede siempre obtener una copia del preámbulo, con su discusión completa de los efectos a la salud, del Sistema Información Computarizado (OCIS), de OSHA.

b. El Docket Officer mantiene un expediente de la reglamentación. El Cadmium Docket (H-057 A), está localizado en: 200 Constitution Ave. NW., Room N-2625, Washington, DC 20210; teléfono: 202-523-7894.

c. Los siguientes artículos y "exhibits" en particular de ese docket (H-057 A):

Número de "exhibit"-Autor y título del trabajo

8—447.—Lauwerys et. al., Guide for physicians, *Health Maintenance of Workers Exposed to Cadmium* published by the Cadmium Council.

4—67.—Takenaka, S., H. Oldiges, H. Konig, D. Hochrainer, G. Oberdorster. "Carcinogenicity of Cadmium Chloride Aerosols in Wistar Rats", *JNCI* 70:367373, 1983. (32)

4—68.—Thun. M.J., T.M. Schnoor, A. B. Smith, W.E. Halperin, R.A. Lemen. "Mortality Among a Cohort of U.S. Cadmium Production Workers—An Update." *JNCI* 74(2):325-33, 1985. (8)

4—25.—Elinder, C.G., Kjellstrom, T., Hogstedt, C., et al., “Cancer Mortality of Cadmium Workers.” Brit J. Ind. Med. 42:651-655, 1985 (14)

4—26.—Ellis, K.J. et al., “Critical Concentrations of Cadmium in Human Renal Cortex: Dose Effet Studies to Cadmium Smelter Workers.” J. Toxicol. *Environ Health* 7:691-703, 1981.(76)

4—27.—Ellis, K.J., S.H. Cohn and T.J. Smith. “Cadmium Inshalation Exposure Estimates: Their Significance with Respect to Kidney and Liver Cadmium Burden.” J. Toxicol. *Environ Health* 15:173-187, 1985.

4—28.—Falck, F.Y., Jr., Fine, L.J., Smith, R.G., McClatchey, K.D., Annesley, T., England, B., and Schork, A.M. “Occupational Cadmium Exposure and Renal Status.” Am J. Ind. Med. 4:541, 1983 (64)

8—86A. Friberg, L., C.G. Elinder, et al., *Cadmium and Health a Toxicological and Epidemiological Appraisal* Volume I Exposure, Dose, and Metabolism. CRC Pres, Inc. Boca Raton, FL, 1986.(Available from the OSHA Technical Data Center)

8—86B. Friberg, L., C.G. Elinder, et al. *Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal Volume II Effects and Response.* CRC Press, Inc. Boca Raton, FL. 1986. (Available from the OSHA Technical Data Center)

L—140—45. Elinder, C.G., “Cancer Morality of Cadmium Workers”, *Brit. J. Ind. Med.*, 42, 651-655, 1985.

L—140-50. Thun, M., Elinder, C.G., Friberg, I. “Scientific Basis for an Occupational Standard for Cadmium, Am. J. Ind. Med., 20;629-642, 1991.

V. Hoja de información

La hoja de explicación (Apéndice A, Anejo-3), o una igualmente explicadora debe serle provista después de que los resultados de monitoreo biológico sean revisados por el médico o cuando sea aplicable, después de los exámenes médicos.

Apéndice A-Anejo 1: Gráfica sumaria y Tablas A y B de los activadores de acción mediante monitoreo biológico.

Apéndice A-Gráfica sumaria: Sección (1)(3) Vigilancia médica

Categorizando los resultados de monitoreo biológico

(A) Las categorías de monitoreo biológico están establecidas en el Apéndice A, Tabla A para los períodos que terminan el 31 de diciembre de 1998 y para el período que comienza el 1ero de enero de 1999.

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

Acciones activadas por el monitoreo biológico

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

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

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

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

(v) El empleado es asignado a la categoría B si los resultados de cualquier monitoreo para cualquiera de los tres marcadores biológicos caen dentro del alcance de los niveles indicados en la tabla listada para la categoría B, siempre que ningún resultado exceda a los niveles para la categoría B.

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

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

Apéndice A-Tabla A

Categorización de resultados de monitoreo biológico

Marcador biológico	Categorías de resultados de monitoreo		
	A	B	C
Aplicable hasta 1998 solamente:			
Cadmio en orina (CdU); (g/g creatinina)……	≤3	>3 a ≤5	> 15
2-microglobulina (2-M); (g/g creatinina)……	≤300	> 300 a ≤ 1500	[1] >1500
Cadmio en sangre (CdB); (g/lwb)……	≤5	>5 a ≤ 15	> 15
Aplicable comenzando el 1ero de enero de 1999:			
Cadmio en orina (CdU); (g/g creatinina)……	≤3	> 3 a ≤ 7	> 7
2-microglobulina (2-M); (g/g creatinina)……	≤300	> 300 a ≤ 750	[2] >750
Cadmio en sangre (CdB); (g/lwb)……	≤5	> 5 a ≤ 10	> 10

[1] Si los niveles de 2-M están sobre 1,500 g/g Cr, para que la remoción médica mandatoria requerida sea (Véase el Apéndice A, Tabla B), el nivel de CdU del empleado también debe ser > 3 g/g Cr o el nivel de CdB debe ser > 5 g/lwb.

[2] Si los niveles de 2-M están sobre 750 g/g Cr, para que la remoción médica mandatoria requerida sea (Véase el Apéndice A, Tabla B), el nivel de CdU del empleado también debe ser > 3 g/g Cr o el nivel de CdB debe ser > 5 g/lwb.

Apéndice A-Tabla B

Acciones determinadas por el monitoreo biológico

Esta tabla presenta las acciones requeridas basado sobre los resultados de monitoreo en el Apéndice A, Tabla A. Cada ítem es un requisito separado al citar incumplimiento. Por ejemplo, un examen médico dentro de 90 días para un empleado en la categoría B está separado del requisito de administrar un examen médico periódico para los empleados en la categoría B anualmente.

Acciones requeridas	Categoría de resultados de monitoreo		
	A[1]	B[1]	C[1]
(1) Monitoreo biológico:			
(a) Anual……	X		
(b) Semianual……		X	
(c) Trimestral……			X
(2) Examen médico			
(a) Bienal……	X		
(b) Anual……		X	

	Categoría de resultados de monitoreo		
(c) Semianual……			X
(d) dentro de 90 días……		X	X
(3) Avalúo dentro de dos semanas			
(a) Exceso de exposición a cadmio……		X	X
(b) Prácticas de trabajo……		X	X
(c) Higiene personal……		X	X
(d) Uso de respirador……		X	X
(e) Historial de fumador……		X	X
(f) Facilidades de higiene……		X	X
(g) Controles de ingeniería……		X	X
(h) Corregir dentro de 30		X	X
días……			X
(i) Avaluar la exposición periódicamente……		X	X
(4) Remoción médica discrecionaria:			[2]X
(5) Remoción médica mandatoria:			

[1] Para todos los empleados cubiertos por la vigilancia médica exclusivamente debido a la exposición previa a la fecha de vigencia de esta norma, si están en la Categoría A, el patrono deberá seguir los requisitos de los párrafos (l)(3)(i)(B) y (l)(4)(v)(A). Si están en la categoría B o C, el patrono deberá seguir los requisitos de los párrafos (l)(4)(v)(B)-(C).
[2] Véase la nota al calce del Apéndice A, Tabla A.

Apéndice A-Anejo 2: Lista de medicamentos

Una lista de los medicamentos más comunes que el médico y el empleado pueden desear revisar es probable que incluya algunos de los siguientes: (1) anticonvulsantes: Paramethadione; phenytoin; trimethadone; (2) drogas antihipertensión: captopril, methyldopa; (3) antimicrobiales: aminoglycosides, amphotericin B, cephalosporin, ethambutol; (4) agentes antineoplásticos: cisplatin, methotrexate, mitomycin-C, nitrosoureas, radiación; (4) diuréticos sulfonamide: acetazolamide, chlorthalidone, furosemide, thiazides; (5) alkanes halogenados, hidrocarbonos y solventes que pueden ocurrir en algunos escenarios; tetracloruro de carbono, glycol etileno, tolueno, medios de contraste radiográfico iodados, drogas antiinflamatorias no esteroides; y (7) otros compuestos misceláneos; acetaminofen, allopurinol, anfetaminas, azathioprine, cimetidine, cyclosporine, litio, methoxyflurane, methysergide, penicilina-D, phenaacetin, phenendione. La lista de drogas asociadas con nefritis intersticial aguda incluye: (1) drogas antimicrobiales: cephalosporins, chloramphenicol, colistin, eritromicina, ethambutol, isoniazid, ácido paraaminosalicílico, penicilinas, polymyxin B, rifampin, sulfonamidas, tetraciclinas y vencomicina: (2) otras drogas misceláneas: allopurinol, antipyrene, azathioprine, captoril, cimetidine, clofibrate, methyldopa, phenindione, phenylpropanolamine, phenytion, probenecid, sulfinpyrazone, diuréticos sulfonamida, triamterene y (3) Metales: bismuto, oro.

Esta lista ha sido derivada de los libros de texto médicos (por ejemplo, Ex. 14-18). La lista ha sido incluida meramente para facilitar la comprensión del médico, el patrono y el empleado. La lista no representa la opinión oficial de OSHA o la política concerniente al uso de estos medicamentos para empleados particulares. El uso de tales medicamentos debe ser bajo la discreción médica.

Apéndice A-Anejo 3

Resultados de monitoreo biológico y exámenes médicos

Empleado_____
Fecha de prueba_____
Cadmio en orina_____ g/g Cr
Cadmio en sangre_____ g/lwb
Beta-2-microglobulina en orina_____ g/g Cr

Niveles normales: ≤3 g/g Cr; ≤5 g/lwb; ≤300 g/g Cr;

Resultados de examen físico: N/A_____ Satisfactorio_____ No satisfactorio_____
(ver al médico nuevamente)

Revisión del médico de la prueba de función pulmonar: N/A_____ Normal_____Anormal_____

Próximo monitoreo biológico o examen médico programado para _____

El programa de monitoreo biológico ha sido diseñado con tres propósitos principales: (1) para identificar a los empleados en riesgo de efectos adversos a la salud debido a la exposición crónica, excesiva a cadmio; (2) para evitar la enfermedad inducida por cadmio; y (3) para detectar y minimizar las enfermedades inducidas por cadmio.

Los niveles de cadmio en orina y sangre proveen un estimado de la cantidad total de cadmio en el cuerpo. La cantidad de una proteína específica en la orina (beta-2-microglobulina), indica los cambios en función renal. Las tres pruebas deben ser evaluadas juntas. Un solo resultado ligeramente elevado puede no ser importante si las pruebas en una fecha posterior indican que los resultados son normales y el lugar de trabajo ha sido evaluado para disminuir las posibles fuentes de exposición a cadmio. Los niveles de cadmio o $_2$M pueden cambiar durante un período de días a meses y el tiempo necesario para estos cambios es diferente para cada trabajador.
Si los resultados para monitoreo biológico están sobre los “altos niveles” específicos [cadmio en orina mayor de 10 microgramos por gramo de creatinina (g/g Cr), cadmio en sangre mayor de 10 microgramos por litro de sangre entera (lwb), o beta-2-microglobulina mayor de 1000 microgramos por gramo de creatinina (g/g Cr), el trabajador tiene una mayor probabilidad de desarrollar enfermedad renal.

Una manera de medir la función renal es midiendo la $_2$M en orina. La $_2$M es una proteína que es normalmente hallada en la sangre según es filtrada al riñón y el riñón reabsorbe o devuelve casi toda la $_2$M a la sangre. Una cantidad muy pequeña (menos de 300 g/g Cr. En la orina), de la $_2$M no es reabsorbida en la sangre, debe ser liberada en la orina. Si el cadmio daña el riñón, la cantidad de $_2$M en la orina aumenta porque las células renales son incapaces de reabsorber la $_2$M normalmente. Un aumento en la cantidad de $_2$M en orina es una señal muy temprana de la disfunción renal. Un pequeño aumento en la $_2$M en orina servirá como advertencia temprana de que el trabajador puede estar absorbiendo cadmio del aire, cigarrillos contaminados en el lugar de trabajo o comiendo en áreas que están contaminadas con cadmio.

Aún si el cadmio causa cambios permanentes en la capacidad del riñón para reabsorber $_2$M y la $_2$M está sobre los "altos niveles," la pérdida de la función renal puede no llevar a algún problema de salud serio. También, la función renal declina naturalmente según la persona envejece. El riesgo de cambios en la función renal para los trabajadores que tengan resultados de monitoreo biológico entre los "valores normales" y los "altos niveles" no es bien conocido. Algunas personas son más tolerantes al cadmio, mientras otras son más susceptibles.

Para cualquiera con aún un ligero aumento de $_2$M, cadmio en orina o cadmio en sangre, es muy importante proteger el riñón de daño subsiguiente. El daño al riñón puede venir de otras fuentes distintas del exceso de exposición a cadmio, así que también se recomienda que si los niveles del trabajador están "altos", debe recibir consejería sobre beber más agua; evitar el tabaco contaminado con cadmio y ciertos medicamentos (nefrotoxinas, acetaminofen); controlar la dieta, consumo de vitaminas, presión sanguínea; etc.

Apéndice B-Guías técnicas de substancia para cadmio

I. Metal cadmio

A. Datos físicos y químicos

1. *Identificación de substancia*
Nombre químico: Cadmio
Fórmula: Cd
Peso molecular: 112.4.
Chemical Abstracts Service (CAS) Registry No. 7740-43-9.

Otros identificadores: RETCS EU 9800000; EPA D006; DOT 2570 53.
Sinónimos: Cadmio coloidal, Kadmium (alemán); CI 77180.

2. *Datos físicos:*

Punto de ebullición: (760 mm Hg); 765º C

Punto de fundición: 321º C.

Gravedad específica: (H_2O =@ 20º C); 8.64.

Solubilidad: Insoluble en agua; soluble en ácido nítrico diluido, y en ácido sulfúrico.

Apariencia: metal suave, blanco-azul, maleable, lustroso o polvo blanco grisáceo.

B. Datos de fuego, explosión y reactividad

1. Incendio

Riesgos de incendio y explosión: El metal dividido finamente es pirofórico, que el polvo es un severo riesgo de incendio y un riesgo de explosión moderado al ser expuesto a calor o a las llamas. El material que se quema reacciona violentamente con los agentes extintores tales como agua, espuma, bióxido de carbono y halones.

*Punto de inflamación: i*nflamable (polvo)

Medio extinción: Arena seca, dolomita seca, grafito seco, o cloruro de sodio.

2. *Reactividad*

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad: Estable al mantenerse en envases sellados bajo temperatura y presión normales pero el polvo puede inflamarse al contacto con el aire. El metal se oxida con el aire húmedo.

Incompatibilidades: Nitrato de amonia, fundido: reacciona violentamente o explosivamente con polvo de cadmio bajo 20º C. Acido hidrozoico: ocurre explosión violenta después de 30 minutos. Ácidos: reacciona violentamente, forma gas hidrógeno. Agentes oxidantes o metales: fuerte reacción con polvo de cadmio. Fluoruro de nitrilo a temperaturas ligeramente elevadas; ocurre incandescencia luminosa o blanca. Selenio: reacciona exotérmicamente. Amonia: reacción corrosiva. Bióxido de azufre: reacción corrosiva. Agentes extintores de incendios (agua, espuma, bióxido de carbono y halones); reacciona violentamente. Telerio: reacción incandescente en atmósferas de hidrógeno.

Productos peligrosos de la descomposición: El metal calentado forma rápidamente emanaciones marrones, altamente tóxicas de óxidos de cadmio.

C. Derrames, escapes y procedimientos de disposición

1. *Pasos a darse si el material es liberado o derramado*

No toque el material derramado. Detenga el escape si puede hacerlo sin riesgo. No eche agua dentro del envase. Para derrames grandes, haga un dique alrededor del derrame para disposición posterior. Mantenga a la gente innecesaria alejada, aísle el área de riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendment and Reauthorization Act of 1988, Sección 304, requiere que un escape igual o mayor a la cantidad informable para esta substancia (una libra), debe ser inmediatamente informado al comité de planificación de emergencia local, la comisión de respuesta de emergencia estatal y el Centro de Respuesta Nacional (800) 424-8802; en el área metropolitana de Washington, D.C., (202) 426-2675.

II. Oxido de cadmio

A. Datos químicos y físicos

1. *Identificación de substancia*

Nombre químico: Oxido de cadmio

Fórmula: CdO

Peso molecular: 128.4.

CAS No.: 1306-19-0

Otros identificadores: RTECS EV1929500.

Sinónimos: Kadmu tlenek (polaco).

2. *Datos físicos*

Punto de ebullición: (760 mm Hg); 950º C descompone

Punto de fundición: 1500º C.

Gravedad específica: (H_2O = @ 20º C): 7.0

Solubilidad: Insoluble en agua; soluble en ácidos y alcalinos

Apariencia: Cristales rojos o marrón.

B. Datos de incendio, explosión y reactividad

1. *Incendio*

Riesgos de incendio o explosión: Riesgo de incendio insignificante al ser expuesto al calor o llamas.

Punto de inflamación: No inflamable

Medios extintores: Químico seco, bióxido de carbono, rocío de agua o espuma.

2. *Reactividad*
Condiciones que contribuyen a la inestabilidad: Estable bajo temperatura y presión normales.

Incompatibilidades: El magnesio puede reducir el CdO_2 explosivamente al calentarse.

Productos peligrosos de la descomposición: Emanaciones tóxicas de cadmio.

C. Derrames, escapes y procedimientos de disposición

1. *Pasos a darse si el material es liberado o derramado*

No toque el material derramado. Detenga el escape si puede hacerlo sin riesgo. Para pequeños derrames, absorba con arena u otro material absorbente y coloque en envases para disposición posterior. Para pequeños derrames secos, use una pala limpia para colocar el material en un envase limpio, seco y luego cubra. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, haga un dique alrededor del derrame para disposición posterior. Mantenga a la gente innecesaria alejada, aísle el área de riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendment and Reauthorization Act of 1988, Sección 304, requiere que un escape igual o mayor a la cantidad informable para esta substancia (una libra), debe ser inmediatamente informado al comité de planificación de emergencia local, la comisión de respuesta de emergencia estatal y el Centro de Respuesta Nacional (800) 424-8802; en el área metropolitana de Washington, D.C., (202) 426-2675.

III. Sulfito de cadmio

A. Datos físicos y químicos

1. *Identificación de substancia*

Nombre químico: Sulfito de cadmio

Formula: CdS
Peso molecular: 144.5.

CAS No.: 1306-23-6.
Otros identificadores: RETCS EV2150000.

Sinónimos: Amarillo aurora, Dorado de cadmio 366, Amarillo limón de cadmio 527; Anaranjado de cadmio,Amarillo rojizo de cadmio 819; Sulfito de cadmio; Amarillo de cadmio,Amarillo de cadmio 000, Concentrado de amarillo de cadmio, Concentrado de amarillo oro de cadmio,Concentrado de amarillo limón de cadmio,Concentrado de amarillo rojizo de cadmio, Amarillo oscuro de cadmio Oz, Amarillo rojizo de cadmio 47-1400, Concentrado de amarillo de cadmio 10G; Amarillo de cadmio 892, Amarillo dorado Cadmopur N; Amarillo Cadmopur; Capsebon; C.I. 77199; C.I. Pigmento anaranjado 20; C.I. Pigmento amarillo 37;Amarillo ferro limón, Amarillo ferro anaranjado, Amarillo ferro; Greenockite; NCI-C02711.

2. *Datos físicos*

Punto de ebullición: (760 mm Kg): sublima en N_2 a 980º C

Punto de fundición: 1750º C (100 atm).

Gravedad específica: (H_2O = @ 20º C): 4.82.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua; soluble en ácido.

Apariencia: Cristales amarillo claro o amarillo anaranjado.

B. Datos de incendio, explosión y reactividad

1. *Incendio*

Riesgos de incendio y explosión : Riesgo de incendio insignificante al ser expuesto al calor o llamas.

Punto de inflamación: No inflamable

Medios extintores: Químico seco, bióxido de carbono, rocío de agua o espuma.

2. *Reactividad*

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad:

Generalmente es no reactivo bajo condiciones normales. Reacciona con ácidos para formar gas de sulfito de hidrógeno tóxico.
Incompatibilidades: Reacciona vigorosamente con monocloruro de yodo.

Productos peligrosos de la descomposición: Emanaciones tóxicas de cadmio y óxidos de azufre.

C. Derrames, escapes y procedimientos de disposición

1. *Pasos a darse si el material es liberado o derramado*

No toque el material derramado. Detenga el escape si puede hacerlo sin riesgo. Para pequeños derrames secos, use una pala limpia para colocar el material en un envase limpio, seco y luego cubra. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, haga un dique alrededor del derrame para disposición posterior. Mantenga a la gente innecesaria aleja. Aísle el área de riesgo y deniegue la entrada.

IV. Cloruro de cadmio

A. Datos físicos y químicos

1. *Identificación de substancia*

Nombre químico: cloruro de cadmio.

Fórmula: $CdCl_2$

Peso molecular: 183.3

CAS No. 10108-64-2.

Otros identificadores: RETCS EY0175000

Sinónimos: Caddy, bicloruro de cadmio, NA 2570 (DOT); UI-CAD; biclorocadmio.

2. *Datos físicos*

Punto de ebullición (760 mm Hg): 960º C.

Punto de fundición: 568º C.

Gravedad específica: (H_2O = @ 20º C): 4.05.

Solubilidad: Soluble en agua (140 g/100 cc); soluble en acetona.

Apariencia: Pequeños cristales blancos.

B. Datos de incendio, explosión y reactividad

1. *Incendio*

Riesgos de incendio y explosión : Riesgo de explosión insignificante en la forma de polvo, al ser expuesto al calor o llamas.

Punto de inflamación: No inflamable.

Medios extintores: Químico seco, bióxido de carbono, rocío de agua o espuma.

2. *Reactividad*

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad:
Generalmente estable bajo condiciones de temperatura y presión normales.

Incompatibilidades: El trifluoruro de bromo ataca rápidamente al cadmio. Una mezcla de potasio y cloruro de cadmio puede producir una fuerte explosión de haber impacto.

Productos peligrosos de la descomposición: La descomposición térmica puede liberar emanaciones tóxicas de cloruro de hidrógeno, cloruro, cloro u óxidos de cadmio.

C. Derrames, escapes y procedimientos de disposición

1. *Pasos a darse si el material es liberado o derramado*

No toque el material derramado. Detenga el escape si puede hacerlo sin riesgo. Para pequeños derrames, absorba con arena u otro material absorbente y coloque en envases para disposición posterior. Para pequeños derrames secos, use una pala limpia para colocar el material en un envase limpio, seco y luego cubra. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, haga un dique alrededor del derrame para disposición posterior. Mantenga a la gente innecesaria alejada, aísle el área de riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendment and Reauthorization Act of 1988, Sección 304, requiere que un escape igual o mayor a la cantidad informable para esta substancia (100 libra), debe ser inmediatamente informado al comité de

planificación de emergencia local, la comisión de respuesta de emergencia estatal y el Centro de Respuesta Nacional (800) 424-8802; en el área metropolitana de Washington, D.C., (202) 426-2675.

Apéndice C-Procedimientos de pruebas de ajuste cuantitativas y cualitativas

1. *Protocolos de pruebas de ajuste*

A. General

El patrono deberá incluir las siguientes disposiciones en los procedimientos de las pruebas de ajuste. Estas disposiciones aplican a las pruebas de ajuste cualitativas (QLFT), y a las pruebas de ajuste cuantitativas (QNFT). Todas las pruebas deben conducirse anualmente.

1. Al sujeto de prueba deberá permitirse escoger el respirador más cómodo de una selección que incluya respiradores de varios tamaños de diferentes manufactureros. La selección deberá incluir al menos tres tamaños de caretas elastoméricas del tipo de respirador que haya de ser probado i.e., tres tamaños de media careta; o tres tamaños de careta completa. Los respiradores de cada tamaño deben ser provistos de al menos dos manufactureros.

2. Antes del proceso de selección, al sujeto de prueba deberá mostrarse cómo ponerse un respirador, cómo debe ser colocado sobre la cara, cómo ajustar la tensión de las correas y cómo determinar un ajuste cómodo. Deberá haber un espejo disponible para asistir al sujeto a evaluar el ajuste y colocarse el respirador. Esta instrucción no puede ser constituir el adiestramiento formal del sujeto sobre el uso de respirador; es sólo un repaso.

3. Deberá informarse al sujeto de prueba que se le pide que seleccione el respirador que provea el ajuste más cómodo. Cada respirador representa un tamaño y forma diferente y si es ajustado, mantenido y usado apropiadamente, proveerá protección substancial.

4. Deberá instruirse al sujeto de prueba a sostenerse cada careta a la cara y eliminar aquellas que obviamente no ofrecen un ajuste cómodo.

5. Se señalan las caretas más cómodas; se pone la careta más cómoda y se usa por al menos cinco minutos para avaluar su comodidad. Puede darse asistencia en avaluar la comodidad discutiendo los puntos en el ítem 6, a continuación. Si el sujeto de prueba no está familiarizado con el uso de un respirador particular, deberá dirigirse al sujeto de prueba a ponerse la máscara varias veces y a ajustarse las correas cada vez para volverse diestro en el ajuste apropiado de la tensión de las correas.

6. El avalúo de comodidad deberá incluir la revisión de los siguientes puntos con el sujeto de prueba y permitir al sujeto de prueba tiempo adecuado para determinar la comodidad del

respirador:
(a) Posición de la máscara sobre la nariz;
(b) Espacio para protección de los ojos;
(c) Espacio para hablar; y
(d) Posición de la máscara sobre la cara y mejillas
7. Deberá usarse los siguientes criterios para ayudar a determinar la adecuacidad del ajuste del respirador:
(a) Barbilla adecuadamente colocada;
(b) Tensión adecuada de las correas, no demasiado apretada;
(c) Ajuste del puente de la nariz;
(d) Respirador de tamaño apropiado para cubrir la distancia de la nariz a la barbilla;
(e) Tendencia del respirador a resbalar; y
(f) Autoobservación en el espejo para evaluar el ajuste y la posición del respirador.

8. El sujeto de prueba deberá conducir las pruebas de cotejo de presión positiva y negativa, según descrita a continuación o en ANSI Z88.2-1980. Antes de conducir la prueba de tensión negativa o positiva, al sujeto deberá decirse que se 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 de prueba falla las pruebas de cotejo de ajuste.

(a) *Prueba de presión positiva*. Cierre la válvula de exhalación y exhale suavemente en la careta. El ajuste de cara se considera satisfactorio si puede alcanzarse una ligera presión positiva dentro de la careta sin evidencia de escape hacia afuera del aire en el sello. Para la mayoría de los respiradores, este método de probar escape requiere que el usuario primero remueva la cubierta de la válvula de exhalación antes de cerrar la válvula de exhalación y luego volverla a colocar cuidadosamente después de la prueba.

(b) *Prueba de presión negativa*. Cierre la abertura de entrada del canasto o cartuchos cubriéndolos con la palma de la mano o substituyendo los sellos de filtro. Inhale suavemente de modo que la careta colapse ligeramente y aguante la respiración por 10 segundos. Si la careta permanece en su condición colapsada y no se detecta infiltración de aire hacia adentro, la hermeticidad del respirador se considera satisfactoria.

9. La prueba no deberá conducirse si hay crecimiento de vello entre la piel y la superficie del sello de la careta, tal como crecimiento de barba o patillas largas que crucen la superficie del sello del respirador. Cualquier tipo de vestimenta que interfiera con un ajuste satisfactorio deberá ser alterado o removido.

10. Si el sujeto de prueba exhibe dificultad en respirar durante las pruebas, deberá ser referido a un médico adiestrado en enfermedad respiratoria o medicina pulmonar para determinar, de acuerdo

con el párrafo (1), (2) y (3) de esta norma, si el sujeto de prueba puede usar un respirador mientras realiza sus deberes.

11. Al sujeto de prueba deberá darse la oportunidad de usar exitosamente el respirador ajustado por un período de dos semanas. Si en cualquier momento durante este período el respirador se torna incómodo, al sujeto de prueba deberá darse la oportunidad de seleccionar una careta diferente y volverse a probar.

12. El patrono deberá mantener un expediente de las pruebas de ajuste administradas al empleado. El expediente deberá contener al menos la siguiente información:

(a) Nombre del empleado;
(b) Tipo de respirador;
(c) Marca, tamaño del respirador;
(d) Fecha de prueba; y
(e) Cuando se use QNFT, el factor de ajuste y el registro de la gráfica de cinta u otro registro de los resultados de la prueba. Los expedientes deberán mantenerse hasta que se administre la próxima prueba de ajuste.

13. Régimen de ejercicios. Antes de comenzar la prueba de ajuste, al sujeto de prueba deberá darse una descripción de las responsabilidades del sujeto de prueba durante el procedimiento de prueba. La descripción del proceso deberá incluir la descripción de los ejercicios de prueba que el sujeto estará realizando. El respirador a ser probado deberá usarse por cinco minutos antes de comenzar la prueba de ajuste.

14. Ejercicios de prueba. El sujeto de prueba deberá realizar ejercicios en el ambiente de prueba, 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, sin hablar, el sujeto deberá respirar lentamente y profundamente, tomando cuidado de no hiperventilar.

(c) Volver la cabeza de lado a lado.De pie, el sujeto deberá lentamente volver la cabeza de lado a lado entre las posiciones extremas a cada lado. La cabeza deberá sostenerse en cada extremo momentáneamente, de modo que el sujeto pueda inhalar a cada lado.

(d) Mover la cabeza de arriba a abajo. De pie, el sujeto deberá mover la cabeza de arriba a abajo. Deberá instruirse al sujeto a inhalar en la posición de arriba (i.e., al mirar hacia el techo).

(e) Hablar. El sujeto deberá hablar en voz alta los suficientemente alto y lento para ser oído 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 memorizado.

(f) Muecas. El sujeto deberá hacer muecas sonriendo o frunciendo el ceño.

(g) Doblarse. El sujeto deberá doblarse por la cintura como si fuera a tocarse los dedos de los pies. Trotar en el mismo sitio deberá ser substituido por este ejercicio en aquellos ambientes de prueba tales como las unidades de prueba QNFT tipo sudario, que prohíbe doblarse de la cintura.

(h) Respiración normal. Igual al ejercicio 1. Cada ejercicio deberá realizarse por un minuto, excepto por el ejercicio de muecas, que deberá realizarse por 15 segundos. El conductor de la prueba deberá preguntar al sujeto de prueba en relación a la comodidad del respirador al completare este protocolo, Si el respirador se ha vuelto incómodo, deberá probarse otro modelo.

B. Protocolos de pruebas de ajuste cualitativas (QLFT)

1. General.

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos que deberán asumir la responsabilidad completa por la implantación del programa de pruebas de ajuste de respirador.

(b) El patrono deberá asegurar que las personas que administren QLFTs sean capaces de preparar las soluciones de prueba, calibrar el equipo y realizar las pruebas apropiadamente, reconocer las pruebas inválidas y asegurar que el equipo de prueba esté en condiciones de funcionamiento apropiadas.

(c) El patrono deberá asegurar 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 acetato de isoamilo

(a) Prueba de 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 acetato de isoamilo.

(1) Se requiere tres tarros de cristal con tapas de metal.

(2) Deberá usarse agua libre de olor (por ejemplo, agua destilada o agua de manantial), a aproximadamente 25° C para las soluciones.

(3) La solución de acetato de isoamilo (IAA) (también conocido como acetato de isopentilo), es preparada añadiendo 1 cc de IAA puro a 800 cc de agua libre de olor en un tarro de un litro y agitándose por 30 segundos. Deberá prepararse una nueva solución al menos semanalmente.

(4) La prueba de selección deberá ser conducida en un cuarto separado del cuarto usado para la prueba de ajuste actual. Los dos cuartos deberán estar bien ventilados y no deberán estar conectados al mismo sistema de recirculación de aire.

(5) La solución de prueba de olor es preparada en un segundo tarro 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 permitir que se asiente por dos o tres minutos, hasta que la concentración de IAA sobre el líquido pueda alcanzar el equilibrio. La solución deberá ser usada por sólo un día.
(6) Deberá prepararse un blanco de prueba en un tercer tarro, añadiendo 500 cc de agua libre de olor.

(7) Los tarros de la prueba de olor y el blanco de prueba deberán estar etiquetados 1 y 2 para identificación de tarros. Las etiquetas deberán ser colocadas en las tapas, de modo que puedan pelarse periódicamente, secarse y cambiarse para mantener la integridad de la prueba.

(8) Deberá mecanografiarse las instrucciones en un segunda 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 bajas concentraciones. Las dos botellas frente a usted contienen agua. Una de estas botellas también contiene una pequeña cantidad de aceite de banana. Asegúrese de que las tapas estén apretadas, luego agite cada botella por dos segundos. Destape la tapa de cada botella, una a la vez, y huela la boca de la botella. Indique al conductor de la prueba qué botella contiene el aceite de banana.

(9) Las mezclas usadas en la prueba de detección de olor de IAA deberán ser preparadas en un área separada del donde se realice la prueba, para evitar la fatiga olfativa en el sujeto.

(10) Si el sujeto de prueba no es capaz de identificar correctamente la solución de prueba de olor, no deberá realizarse la prueba de ajuste cualitativa de IAA.

(11) Si el sujeto de prueba identifica correctamente el tarro que contiene la solución de prueba de olor, el sujeto de prueba puede proceder a la selección del respirador y la prueba de ajuste.

(b) Prueba de ajuste de acetato de isoamilo

(1) La cámara de prueba deberá ser similar a un forro de tambor de 55 litros transparente

suspendido invertido sobre un marco de dos pies de diámetro, de modo que la parte de arriba de la cámara esté alrededor de seis pulgadas sobre la cabeza del sujeto de prueba. El centro interior de arriba de la cámara deberá tener un gancho añadido.

(2) Todo respirador usado para el ajuste y la prueba de ajuste deberá estar equipado con cartuchos de vapores orgánicos u ofrecer protección contra vapores orgánicos. Los cartuchos o máscaras deberán cambiarse al menos semanalmente.

(3) Después de seleccionar, ponerse y ajustarse apropiadamente el respirador, el sujeto de prueba deberá usarlo al cuarto de la prueba de ajuste. Este cuarto deberá estar separado del cuarto usado para la prueba de selección de umbral de olor y selección de respirador y deberá estar bien ventilado como por un abanico de educción o campana de laboratorio, para evitar la contaminación general del cuarto.

(4) Deberá pegarse una copia de los ejercicios de prueba y cualquier texto preparado del cual el sujeto deba leer dentro de la cámara de prueba.

(5) Al entrar a la cámara de prueba, al sujeto de prueba deberá darse un pedazo de papel toalla de 6 x 5" u otro material poroso, absorbente de pliego sencillo, doblado a la mitad y mojado con 0.75 cc de IAA puro. El sujeto de prueba deberá colgar la toalla mojada del gancho en la parte de arriba de la cámara.

(6) Permita dos minutos para que la concentración de prueba del IAA se estabilice antes de comenzar los ejercicios de la prueba de ajuste. Este es un momento apropiado para hablar con el sujeto de la prueba y explicarle la prueba de ajuste, la importancia de su cooperación y el propósito de los ejercicios de cabeza y demostrar algunos de los ejercicios.

(7) Si en algún momento durante la prueba el sujeto detectara el olor parecido a banana del IAA, el ajuste del respirador es inadecuado. El sujeto de prueba deberá salir rápidamente de la cámara de prueba y abandonar el área de la cámara de prueba para evitar la fatiga olfativa,

(8) Si el ajuste del respirador es inadecuado, el sujeto deberá regresar al cuarto de selección y remover el respirador, repetir la prueba de sensitividad de olor, seleccionar y ponerse otro respirador, regresar a la cámara de prueba y comenzar el procedimiento descrito en el párrafo (l)(B)(2)(b)(1) al (7) de este apéndice. El proceso continúa hasta que se halle un respirador que ajuste bien. De fallarse la prueba de sensitividad de olor, el sujeto deberá esperar alrededor de cinco minutos antes de volver a probar. La sensitividad al olor deberá haber retornado para entonces.

(9) Cuando se halle un respirador que pase la prueba, su eficiencia deberá ser demostrada para el sujeto haciendo que el sujeto rompa el sello de cara y haga una respiración profunda antes de salir

de la cámara.

(10) Cuando el sujeto de prueba abandone la cámara, el sujeto deberá remover la toalla saturada y devolverla a la persona que conduzca la prueba. Para evitar que el área de prueba se contamine, las toallas usadas deberán mantenerse en una bolsa de autosellado, de modo que no haya acumulación significativa de concentración de IAA en la cámara de prueba durante las pruebas subsiguientes.

3. Protocolo de humo irritante

(a) El respirador a ser probado deberá estar equipado de filtros de alta eficiencia para aire particulado (HEPA).

(b) El sujeto de prueba deberá permitirse oler una concentración débil de humo irritante antes de ponerse el respirador para familiarizarse con su olor característico.

(c) Rompa ambos extremos de un tubo de humo de ventilación que contenga oxicloruro estánico, tal como el MSA part No.5645 o equivalente. Una un extremo del tubo de humo a una bomba de aire de bajo flujo ajustado para impeler 200 mililitros por minuto.

(d) Advertir al sujeto de prueba que el humo puede ser irritante a los ojos e instruir 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 desde el tubo de humo hacia el sello alrededor de la cara del sujeto de prueba. Deberá comenzar al menos a 12 pulgadas de la careta y gradualmente moverse a dentro de una pulgada, moviéndose alrededor de todo el perímetro de la máscara.

(f) El ejercicio identificado en la sección 1.A.14, anterior, deberá ser realizado por el sujeto de prueba mientras se reta el sello del respirador con el humo.

(g) A todo sujeto de prueba que pase la prueba de respirador sin evidencia de respuesta deberá darse un cotejo de sensitividad del humo del mismo tubo, una vez el respirador haya sido removido para determinar si reacciona al humo. La falla en evocar una respuesta deberá invalidar la prueba de ajuste.

(h) Deberá realizarse una prueba de ajuste en una localización con ventilación de educción suficiente para evitar la contaminación general del área de prueba por el agente de prueba..

4. Protocolo de aerosol de solución de sacarina

Deberá explicarse todo el procedimiento de selección y prueba al sujeto de prueba antes de conducir la prueba de selección.

(a) Prueba de selección de umbral de sabor. La prueba de selección de umbral de sabor de sacarina, realizada sin usar respirador, tiene la intención de determinar si el individuo que esté siendo probado puede detectar el sabor de la sacarina.

(1) Durante la prueba de selección de umbral de olor, así como durante las pruebas de ajuste, el sujeto deberá usar un recinto alrededor de la cabeza y los hombros que sea aproximadamente de 12" de diámetro por 14" de alto con al menos la porción del frente transparente y que permita el libre movimiento de la cabeza cuando se use el respirador. Es adecuado un recinto substancialmente similar a la junta de capucha de 3M; partes #F T 14 y FT 15, combinadas.

(2) El recinto de prueba deberá tener un agujero de ¾" (1.9 cm), frente a la nariz y la boca del sujeto de prueba para acomodar la boquilla del nebulizador.

(3) El sujeto de la prueba deberá ponerse el recinto de prueba. Durante la prueba de selección de umbral, el sujeto deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta con la lengua extendida.

(4) Usando un "DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer" o equivalente, el conductor de la prueba deberá rociar la solución de cotejo de umbral al recinto. El nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de prueba de ajuste.

(5) La solución de cotejo de umbral se prepara disolviendo 0.83 gm de sacarina de sodio USP en 1cc de agua tibia. Puede ser preparada poniendo 1ccl de la solución de prueba de ajuste (veáse (b)(5), a continuación), en 100 cc de agua destilada.

(6) Para producir aerosol, se aprieta el bulbo del nebulizador firmemente, de modo que colapse completamente, luego se suelta y se permite que se expanda completamente.

(7) Se repiten diez apretones rápidamente y luego se pregunta al sujeto de prueba si gusta el sabor de la sacarina.

(8) Si la primera respuesta es negativa, se repiten otros diez apretones rápidamente y de nuevo se pregunta al sujeto de la prueba si percibe el gusto de la sacarina.

(9) Si la segunda respuesta es negativa, se repite otros apretones rápidamente y se pregunta nuevamente al sujeto de la prueba si percibe el gusto de la sacarina.

(10) El conductor de la prueba tomará nota del número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor.

(11) Si no puede percibirse el sabor de la sacarina después de 30 apretones (paso 10), el sujeto de la prueba es incapaz de gustar la sacarina y no puede realizar la prueba de ajuste de sacarina.

(12) Si se obtiene una respuesta de sabor, deberá preguntarse al sujeto de prueba que tome nota del sabor para referencia en la prueba de ajuste.

(13) El uso correcto del nebulizador significa que se usó aproximadamente 1 cc de líquido por vez en el cuerpo del nebulizador.

(14) Deberá enjuagarse cuidadosamente el nebulizador en agua, agitarse hasta que se seque y volverse a llenar cada mañana y tarde o al menos cada cuatro horas.

(b) Procedimiento de prueba de ajuste con aerosol de solución de sacarina.

(1) El sujeto de la prueba no puede comer, beber (excepto agua), o mascar goma por 15 minutos antes de la prueba.

(2) La prueba de ajuste usa el mismo recinto descrito en 3(a), antes mencionado.

(3) El sujeto de la prueba deberá ponerse el recinto mientras el respirador seleccionado en la sección (a) de arriba. El respirador deberá estar apropiadamente ajustado y equipado con filtros para particulados.

(4) Se usa un segundo nebulizador "DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer es usado para rociar la solución de prueba de ajuste al recinto. Este nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de la prueba de selección de solución.

(5) La solución de prueba de ajuste se prepara añadiendo 83 gramos de sacarina de sodio a 100 cc de agua tibia.

(6) Como antes, el sujeto de la prueba deberá respirar a través de la boca ligeramente abierta con la lengua extendida.

(7) Se inserta el nebulizador por el agujero en el frente del recinto y se rocía una concentración inicial de solución de prueba de ajuste de sacarina al recinto, usando el mismo número de apretones basado en el número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor.

(8) Después de generar el aerosol, el sujeto de la prueba deberá ser instruido a realizar los ejercicios en la sección I.A.14 de este apéndice.

(9) Deberá reabastecerse la concentración de aerosol cada 30 segundos, usando la mitad del número original de apretones usados inicialmente.

(10) El sujeto de prueba deberá indicar al conductor de la prueba si en algún momento durante la prueba detecta el sabor de la sacarina.

(11) Si se detecta el sabor de la sacarina, el ajuste se considera insatisfactorio y un diferente respirador deberá ser probado.

Protocolos de pruebas de ajuste cualitativas (QLFT)

1. *General*

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos que deberán asumir toda la responsabilidad de implantar el programa de prueba de ajuste cuantitativa.

(b) El patrono deberá asegurarse de que esas personas que administran las QNFTs sean capaces de calibrar equipo y llevar a cabo las pruebas apropiadamente, reconocer las pruebas no válidas, calcular el factor de ajuste apropiadamente y asegurarse de que el equipo esté en buen funcionamiento.

(c) El patrono deberá asegurarse de que el equipo de QNFT esté limpio y bien mantenido, de modo que opere dentro de los parámetros para los cuales fue diseñado.

2. Definiciones

(a) Prueba de ajuste cuantitativa. Esta prueba se lleva a cabo en una cámara de prueba. El elemento purificador de aire normal del respirador es sustituído por un filtro de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) en el caso de aerosoles o sorbentes QNFT particulados que ofrecen protección de penetración de contaminante equivalente a filtros de alta eficiencia donde el agente de prueba QNFT es un gas o vapor.

(b) Agente retante significa el aerosol, gas o vapor introducido a la cámara de prueba, de modo que la concentración dentro y fuera del respirador pueden ser medidas.

(c) Sujeto de prueba significa la persona que use el respirador para una prueba de ajuste cuantitativa.

(d) Posición normal de pie significa pararse erecto y derecho con los brazos hacia abajo a los lados y mirando al frente.

(e) Método de penetración pico máximo significa el método de determinar la penetración del agente de prueba en el respirador, según determinado por el registro en la gráfica de cinta de la prueba. La penetración pico más alta para un ejercicio dado se toma para representar la penetración promedio al respirador para ese ejercicio.

(f) Método de penetración pico máximo significa el método de determinar la penetración del agente de prueba al respirador, utilizando un registro de gráfica de cinta, integrador o computadora. La penetración del agente está determinada por un promedio de las alturas pico en la gráfica o por integración computadorizada, para cada ejercicio, excepto el ejercicio de muecas. Los integradores o computadoras que regulan la penetración actual del agente de prueba al respirador para cada ejercicio se considerará que también cumplen con los requisitos del método de penetración pico promedio.

(g) "Factor de ajuste" significa la razón de la concentración del agente retante fuera, respecto al interior de la cubierta de entrada del respirador (careta o recintado).

3. Aparato

(a) Instrumentación. Deberá usarse sistemas de generación de aerosol, dilución y medición que usen aceite de maíz o cloruro de sodio como aerosoles de prueba para pruebas de ajuste cuantitativas.

(b) Cámara de prueba. La cámara de prueba deberá ser lo suficientemente grande para permitir a todos los sujetos de prueba que lleven a cabo libremente todos los ejercicios requeridos sin alterar la concentración del agente retante o el aparato de medición. La cámara de prueba deberá estar equipada y construida de modo que el agente retante esté efectivamente aislado del aire ambiental, pero uniforme en concentración por toda la cámara.

(c) Al probar respiradores purificadores de aire, el elemento de filtro normal o elemento de cartucho deberán ser sustituidos por un filtro particulado de alta eficiencia suplido por el mismo manufacturero.

(d) El instrumento de muestreo deberá ser seleccionado de modo que pueda hacerse un registro de gráfica de cinta de esta prueba que muestre las altas y bajas de la concentración del agente retante con cada inhalación y exhalación a factores de ajuste de al menos 2,000. Los integradores o computadoras que integren la cantidad de escape de penetración de agente de prueba al respirador para cada ejercicio pueden usarse, siempre que se haga un registro de las lecturas.

(e) La combinación de los elementos purificadores de aire, agente retante y concentración de agente retante en la cámara de prueba deberá ser tal que el sujeto a prueba no sea expuesto en exceso a un límite de exposición establecido para el agente retante, en cualquier tiempo durante el

proceso de prueba.

(f) El puerto de muestreo en el respirador espécimen de prueba deberá estar colocado y construido de modo que no ocurra escape alrededor del puerto (e.g., donde el respirador sea examinado), se permita un flujo libre de aire en todo tiempo a la línea de muestreo y de manera que no haya interferencia con el ajuste o ejecución del respirador.

(g) La cámara de prueba y el escenario de prueba deberá permitir a la persona que administra la prueba que observe al sujeto de prueba dentro de la cámara durante la prueba.

(h) El equipo generador de la atmósfera retante deberá mantener la concentración del agente retante dentro de la cámara de prueba constante a dentro de una variación de 10 porciento por la duración de la prueba.

(i) El retraso de tiempo (intervalo entre un evento y el registro del evento en la gráfica de cinta. Deberá haber una asociación clara entre la ocurrencia de un evento dentro de la cámara de prueba y su registro.

(j) El entubado para líneas de muestreo para la cámara de prueba 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 educción 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 a 50%.

(m) Las limitaciones de detección del instrumento deberán tomarse en cuenta al determinar el factor de ajuste.
(n) Los respiradores de prueba deberán ser mantenidos en condiciones de trabajo apropiadas e inspeccionada en busca de deficiencias tales como grietas, válvulas y arandelas perdidas, etc.

4. Requisitos procedurales

(a) Al realizar las pruebas de presión negativa y positiva iniciales, la línea de muestreo deberá ser rebordeada para evitar escape de presión de aire durante cualquiera de estas pruebas.

(b) Una prueba abreviada de acetato de isoamyl o prueba de humo irritante puede ser utilizada para identificar rápidamente los respiradores de ajuste pobre que pasaran la prueba de presión positiva y/o negativa y así reducir la cantidad de tiempo de QNFT. Al conducir una prueba de acetato de

isoamyl, deberá usarse una combinación cartuchos/canastos de vapor orgánico de alta eficiencia.

(c) Deberá medirse una concentración razonablemente estable del agente retante antes de la prueba. Para las unidades de prueba tipo dosel o cortina de baño, la determinación de la estabilidad del agente retante puede ser establecida después de que el sujeto de prueba haya entrado al ambiente de prueba.

(d) Inmediatamente después de que el sujeto de prueba entre a la cámara de prueba, la concentración del agente retante dentro del respirador deberá ser medida para asegurar que la penetración pico no exceda a 5% para media máscara 1% para careta completa.

(e) Deberá obtenerse una concentración de reto estable antes del comienzo actual de la prueba.

(f) Las correas de amarre del respirador no deberán estar excesivamente apretadas para la prueba. Las correas deberán ser ajustadas por el usuario con ayuda de otras personas para dar un ajuste razonablemente cómodo típico del uso normal.

(g) La prueba deberá ser terminada siempre que cualquier penetración pico sencillo exceda a 5% para medias máscaras y 1% para respiradores de careta completa. El sujeto de prueba deberá ser reajustado y vuelto a probar. Si dos de las tres pruebas requeridas son terminadas, el ajuste deberá considerarse inadecuado.

(h) Para completar exitosamente una QNFT, se requiere tres pruebas de ajuste exitosas. Los resultados de cada una de las tres pruebas de ajuste independientes deben exceder al factor de ajuste mínimo necesario para la clase de respirador (e.g., respirador de media máscara, respirador de careta completa).

(i) Cálculo de los factores de ajuste.

(1) El factor de ajuste deberá ser determinado para la prueba de ajuste cuantitativa tomando la razón de la concentración promedio de la cámara a la concentración dentro del respirador.

(2) La concentración promedio de cámara de prueba es el promedio aritmético de la concentración de la cámara de prueba al comienzo y al final de la prueba.

(3) La concentración del agente de prueba dentro del respirador deberá ser determinada por uno de los siguientes métodos:

(i) Concentración pico promedio;

(ii) Concentración pico máxima;

(iii) Integración mediante el cálculo del área bajo el pico individual para cada ejercicio. Esto incluye integración computadorizada.

(j) Interpretación de los resultados de prueba. El factor de ajuste establecido por la prueba de ajuste cuantitativa deberá ser el más bajo de los valores de factor de ajuste calculados de las tres pruebas de ajuste requeridas.

(k) Al sujeto de prueba no se le permitirá usar un respirador de media máscara o un respirador de careta completa a menos que se obtenga un factor de ajuste mínimo equivalente al menos a 10 veces el nivel de exposición peligrosa.

(l) Los filtros usados para pruebas de ajuste cuantitativas deberán ser sustituidos al menos semanalmente, o cada vez que se encuentre resistencia a la respiración, o cuando el agente de prueba haya alterado la integridad de los medios de filtro. Los cartuchos/canastos de vapores orgánicos deberán ser sustituidos diariamente (cuando usados), o antes si hay indicio de entrada por algún agente de prueba

Apéndice D-Entrevista de historial de salud ocupacional con referencia a exposición a cadmio.

Direcciones.

(Para ser leído por el empleado y firmado antes de la entrevista)

Por favor, conteste las preguntas que se le hará lo más completa y cuidadosamente que pueda. Estas preguntas se hacen a todo el que trabaja con cadmio. También se le pedirá que de muestras de sangre y orina. El médico le dará a su patrono una opinión escrita sobre si está apto para trabajar con cadmio. Legalmente, el médico no puede revelarle a su patrono información personal que usted pueda darle. La siguiente información se considera estrictamente confidencial. Los resultados de las pruebas le llegarán a usted, a su médico y a su patrono. También recibirá una hoja de información explicando los resultados de cualquier monitoreo biológico o exámenes físicos realizados.

Si ha sido reclutado recientemente, los resultados de esta entrevista y exámenes serán usados para:

(1) Establecer su estado de salud y ver si el trabajo con cadmio pudiera esperarse que cause problemas inusuales.

(2) Determinar su estado de salud hoy y ver si hay cambios con el tiempo.

(3) Ver si puede usar un respirador con seguridad.

Si es un nuevo reclutamiento:

OSHA dice que todo el que trabaje con cadmio puede obtener exámenes médicos periódicos realizados por un médico. Las razones para esto son:

(a) Si hay cambios en su salud, ya sea debido al cadmio o alguna otra razón, hallarlos temprano,

(b) Para evitar daño renal.

Por favor, firme debajo.

He leído estas direcciones y las entiendo:

Firma del empleado:

Fecha:

Gracias por constestar a estas preguntas

(Formato sugerido)

Nombre:
Edad:
Seguro Social:
Compañía:
Trabajo:

Tipo de examen precolocación:
[] Periódico
[] Terminación
[] Inicial
[] Otro
Presión sanguínea:_____
Indice de pulso:_____
1. ¿Por cuánto tiempo ha trabajado en el trabajo antes mencionado?
[] Aún no reclutado
[] Número de meses
[] Número de años

2. Deberes de trabajo, etc:
_____
_____
_____.

3. ¿Le ha dicho un médico que tenía bronquitis?
[] Sí
[] No
Si es sí, ¿hace cuánto tiempo?
[] Número de meses
[] Número de años

4. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene enfisema?
[] Sí
[] No
Si es sí, ¿hace cuánto tiempo?
[] Número de años
[] Número de meses

5. ¿Le ha dicho un médico que tiene otros problemas pulmonares?
[] Sí
[] No
Si es sí, describa el tipo de problemas pulmonares y cuándo tuvo estos problemas.

_____.

6. En el pasado año, ¿ha tenido tos?
[] Sí
[] No
Si es sí, ¿tosía esputo?
[] Sí
[] No
Si es sí, ¿cuánto duró la tos con producción de esputo?
[] Menos de tres meses
[] Tres meses o más
Si es sí, ¿por cuántos años ha tenido episodios de tos con producción de esputo que dure tanto tiempo?
[] Menos de uno
[] 1
[] 2

[] Más de dos

7. ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos?
[] Sí
[] No

8. ¿Fuma cigarrillos ahora?
[] Sí
[] No

9. Si fuma o ha fumado cigarrillos ¿por cuántos años ha fumado o fuma?
[] Menos de un año
[] Número de años

¿Cuál ha sido el número mayor de paquetes por día que haya fumado?
[] Número de paquetes

Si dejó de fumar cigarrillos, ¿cuántos años hace que lo dejó?
[] Menos de un año
[] Número de años

¿Cuántos paquetes al día fuma ahora?
[] Número de paquetes por día

10. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene una enfermedad o desorden del tracto urinario?
[] Sí
[] No

11. ¿Ha tenido alguna vez alguno de estos desórdenes?
Cálculos renales [] Sí [] No
Proteína en orina [] Sí [] No
Sangre en orina [] Sí [] No
Dificultad al orinar [] Sí [] No
Otros desórdenes renales/urinarios [] Sí [] No

Por favor, describa los problemas, edad, tratamiento y seguimiento para cualesquiera problemas renales o urinarios que haya tenido:

_____.

12. ¿Alguna vez le ha dicho un médico o cualquier otro proveedor de cuidado de la salud que le

haya tomado la presión, que su presión sanguínea estaba alta?
[] Sí
[] No

13. ¿Se le ha aconsejado alguna vez que tome medicamentos para la presión sanguínea?
[] Sí
[] No

14. ¿Está en la actualidad tomando medicamentos para la presión sanguínea?
[] Sí
[] No

15. ¿Está tomando cualquier otro medicamento en la actualidad?
[] Sí
[] No

16. Por favor, liste cualquier medicamente para la presión sanguínea u otros medicamentos y describa por cuánto tiempo ha estado tomando cada uno:
Medicamento:

Por cuánto tiempo lo ha tomado

17. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene diabetes? (azúcar en la sangre u orina)
[] Sí
[] No

Si es sí, está viendo a un médico en relación a su diabetes?
[] Sí
[] No

Si es sí, ¿cómo controla su azúcar sanguínea?
[] Dieta sólamente
[] Dieta y medicamento oral
[] Dieta e insulina (inyección)

18. ¿ Alguna vez un médico le ha dicho que tiene:
anemia…… [] Sí [] No
Contaje de sangre bajo……. [] Sí [] No

19. ¿En la actualidad siente que se cansa o agota sus energías antes de lo normal o antes que otras personas de su edad?
[] Sí
[] No

Si es sí, ¿por cuánto tiempo ha sentido que se cansa fácilmente?
[] Menos de un año
[] Número de años

20. ¿Ha dado sangre durante el último año?
[] Sí
[] No

Si es sí, ¿cuántas veces?
[] Número de veces

¿Cuánto tiempo hace que dió sangre por última vez?
[] Menos de un mes
[] Número de meses

21. Dentro del último año, ¿ha tenido alguna lesión con sangrado fuerte?
[] Sí
[] No

Si es sí, ¿cuánto hace?
[] Menos de un mes
[] Número de meses
Describa:

22. ¿Ha sufrido alguna cirugía recientemente?
[] Sí
[] No
Si sí, por favor describe:

23. ¿Ha visto sangre en su excreta últimamente, o después de un movimiento intestinal?
[] Sí
[] No

24. ¿Alguna vez se le ha hecho pruebas de sangre en la excreta?
[] Sí
[] No
¿Qué otras evaluaciones y tratamiento se hizo?

Las siguientes preguntas tienen que ver con la capacidad para usar respirador. Puede hallarse información adicional para el médico en The Respiratory Protective Devices Manual.

25. ¿Alguna vez le ha dicho el médico que tiene asma?
[] Sí
[] No
Si sí, ¿está tomando al presente algún medicamento para el asma? Marque todo lo que aplique:
[] Vacunas
[] Píldoras
[] Inhaladores

26. ¿Ha tendio alguna vez un ataque cardíaco?
[] Sí
[] No
Si sí, ¿cuánto tiempo hace?
[] Número de años
[] Número de meses

27. ¿Ha tenido alguna vez dolores en el pecho?
[] Sí
[] No
Si sí, ¿cuándo suceden usualmente?
[] Mientras descansa
[] Mientras trabaja
[] Mientras se ejercita
[] No importa qué actividad

28. ¿Ha tenido alguna vez problema de tiroides?
[] Sí
[] No

29. ¿Ha tenido alguna vez accesos o ataques?

[] Sí
[] No

30. ¿Alguna vez ha tenido un infarto (accidente cerebrovascular)?
[] Sí
[] No

31. ¿Ha tenido alguna vez un tímpano perforado o un problema de audición serio?
[] Sí
[] No

32. ¿Padece en la actualidad de claustrofobia, o sea, miedo a los espacios hacinados o cerrados, o de cualesquiera problemas psicológicos que le dificulten el uso de respirador?
[] Sí
[] No

Las siguientes preguntas están relacionadas con su historial reproductor.

33. ¿Ha tenido usted o su pareja problemas para concebir un hijo?
[] Sí
[] No

Si es sí, especifique:
[] Usted
[] Pareja actual
[] Pareja anterior

34. ¿Ha consultado usted o su pareja a un médico por un problema de fertilidad u otro problema?
[] Usted
[] Cónyuge/pareja
[] Usted y su pareja
Si sí, especifique el diagnóstico hecho:

35. ¿Ha concebido usted o su pareja una criatura que resultara en aborto, natimuerto o progenie deforme?
[] Sí
[] No

Si es sí, especifique.
[] Aborto
[] Natimuerto
[] Progenie deforme
Si el resultado fue un progenie deforme, por favor, especifique el tipo:

36. ¿Fue esto el resultado de un embarazo de:
[] Suyo con su pareja actual
[] Suyo con una pareja anterior

37. ¿Coincidió el tiempo de cualquier embarazo anormal con su empleo actual?
[] Sí
[] No
Liste las fechas de las ocurrencias:

38. ¿Cuál es la ocupación de su cónyuge o pareja?

Para mujeres únicamente

39. Tiene períodos menstruales?
[] Sí
[] No

¿Ha tenido irregularidades menstruales?
[] Sí
[] No
Si es sí, especifique el tipo:

Si es sí, ¿en qué fecha aproximada empezó este problema?

Fecha aproximada en que cesó el problema:

Para hombres únicamente

40. ¿Le ha diagnosticado un médico que tiene problemas de la glándula prostática?

[] Sí
[] No
Si es sí, por favor describa el tipo de problemas y qué se hizo para evaluar y tratar el problema:

Apéndice E-Cadmio en atmósferas de lugar de trabajo

Número de método: ID-189.

Matriz: Aire

Límites de exposición permisibles de OSHA: 5 g/m^3 (TWA), 2.5 g/m^3 (Nivel de acción TWA).
Procedimiento de recolección: Se atrae un volumen de aire conocido através de cartucho de filtro de 37 mm de diámetro que contenga una membrana de filtro de éster de celulosa mixta de 0.8 m (MCEF).

Volumen de aire recomendado: 960 L.
Indice de muestreo recomendado: 2.0 L/min.

Procedimiento analítico: Las muestras de filtros de aire son digeridas con ácido nítrico. Después de la digestión, se añade una pequeña cantidad de ácido hidroclorídrico. Las muestras son luego diluidas a volumen con agua desionizada y analizadas ya sea mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (AAS) o espectroscopía de absorción atómica sin llama, usando un atomizador de horno de grafito calentado (AAS-HGA).

Límites de detección:

Cualitativo: 0.2 g/m^3 para una muestra de 200 L mediante ASS de llama; 0.007 g/m^3 para una muestra de 60 L mediante AAS-HCA

Cuantitativo: 0.70 g/m^3 para una muestra de 200 L mediante ASS de llama; 0.025 g/m^3 para una muestra de 60 L mediante AAS-HGA.

Precisión y exactitud: *ASS de llama*
Análisis, AA-HGA.

Nivel de validación

	2.5 a 10 g/m^3 para 400 L volumen de aire	1.25 a 5.0 g/m^3 para 60 L volumen de aire
CV[1].....	0.010	0.043
Desviación analítica.....	+4.0%	-5.8%
Error analítico general.....	±6.0%	±14.2%

Clasificación de método: Validado
Fecha: junio de 1992
Inorganic Service Branch, IL, OSHA Salt Lake Technical Center, Salt Lake City, Utah.

Los manufactureros y productos comerciales mencionados en este método son para uso descriptivo solamente y no constituyen endoso por USDOL-OSHA. Puede substituirse por productos similares de otras fuentes.

1. Introducción

1.1 Alcance- Este método describe la recolección de cadmio elemental y compuestos de cadmio aerosuspendidos en filtros de éster de celulosa mixta de 0.8 m y su análisis subsiguiente ya sea mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (AAS) o espectroscopía de absorción atómica sin llama, usando un atomizador de horno de grafito calentado (AAS-HGA). Es aplicable en las mediciones del TWA y al PEL TWA nivel de acción. Estas dos técnicas analíticas de absorción atómica incluidas en este método no diferencian entre las muestras de emanaciones de cadmio y polvos de cadmio. Tampoco diferencian entre el cadmio elemental y sus compuestos.

1.2. Principio-El cadmio elemental y los compuestos de cadmio aerosuspendidos son recogidos en un filtro de éster de celulosa mixta de 0.8 m (MCEF). Las muestras de filtro de aire son digeridas con ácido nítrico concentrado para destruir la matriz orgánica y disolver los analitos de cadmio. Después de la digestión, se añade una pequeña cantidad de ácido hidroclorídrico para

ayudar a disolver otros metales que pudieran estar presentes. Las muestras son diluidas a volumen con agua desionizada y luego aspiradas a la llama de aire oxidante/llama de acetileno de un espectrofotómetro de absorción atómica para análisis de cadmio elemental. Si la concentración de cadmio en una solución simple es muy baja para cuantitación mediante la técnica analítica de AAS de llama y la muestra ha de ser promediada con otras muestras para cálculos de TWA, más tarde se inyecta alícuotas de la muestra y un modificador de matriz a una plataforma L'vov en un tubo de grafito pirolíticamente revestido de una junta de espectrofotómetro de absorción atómica Zeeman/horno de grafito para análisis de cadmio elemental. Se añade el modificador de matriz para estabilizar el metal de cadmio y minimizar el cloruro de sodio como interferencia durante el paso de quemado de alta temperatura del análisis (5.1., 5.2.).

1.3. Historial. Anteriormente se usaba dos métodos de muestreo y analíticos para cadmio concurrentemente (5.3., 5.4.). Ambos de estos métodos también requerían filtros de éster de celulosa mixta de 0.8 m para la recolección de muestras de aire. Estas muestras de filtro de aire de cadmio eran analizadas mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (5.3), o espectroscopía de emisión plasma/atómica acoplada (ICP-AES) (5.4.). Ninguno de estos dos métodos analíticos tienen la sensitividad adecuada para medir cadmio aerosuspendido en el lugar de trabajo en el nuevo TWA o PEL TWA nivel de acción más bajo cuando se toman muestras consecutivas y los resultados de muestra necesitan ser promediados con otras muestras para determinar un único TWA.

La inclusión de dos técnicas de absorción atómica en el nuevo método de muestreo y análisis para cadmio aerosuspendido permite la cuantificación de los resultados de muestra através de un amplio alcance de niveles de exposición y períodos de muestreo. La técnica analítica de AAS de llama incluida en este método es similar al procedimiento previamente dados en General Metal Method ID-121 (5.3.), con algunas modificaciones. La sensitividad de la técnica analíticaAAS-HGA incluida en este método es adecuada para medir niveles de exposición a 1/10 del nivel de acción TWA o más bajo, cuando necesiten promediarse juntas muestras de menos de turno completo.

1.4. Propiedades (5.5.)-El cadmio elemental es un metal lustroso plateado-blanco con un tinte azul, que se corta fácilmente con un cuchillo. Se oxida lentamente con el aire húmedo para formar óxido de cadmio. Es insoluble en agua pero reacciona prontamente con ácido nítrico diluido. Algunas de las propiedades físicas y otra información descriptiva del cadmio elemental están dadas a continuación:

CAS No. 7440-43-9
Número atómico-48
Símbolo atómico-Cd
Peso atómico-112.41
Punto de fundición-321º C
Punto de ebullición-765º C

Densidad-8.65 g/mL (25º C)

Las propiedades de los compuestos específicos de cadmio están descritos en la referencia 5.5.

1.5. Ejecución de método- A continuación se halla una sinópsis de la ejecución del método según prescrito. Puede encontrarse información adicional en la Sección 4.

1.5.1. Los límites de detección cualitativo y cuantitativo para la técnica analítica AAS de llama son 0.04 g/ (0.004 g/mL) y 0.14 g (0.014 g/mL), de cadmio, respectivamente, para un volumen de solución de 1o mL . Estos corresponden, respectivamente, a 0.2 g/m^3 y 0.70 g/m^3 para un volumen de aire de 200 L.
1.5.2. Los límites de detección cualitativo y cuantitativo para la técnica analítica de AAS-HGA son 0.44 ng (0.44 ng/mL), y 1.5 ng (0.15 ng/mL), de cadmio, respectivamente, para un volumen de solución de 10 mL. Estos corresponden, respectivamente, a 0.007 g/m^3 y 0.025 g/m^3 para un volumen de aire de 60 L.

1.5.3. La recuperación promedio mediante la técnica analítica AAS de llama de 17 muestras MCEF trazadas que contienen cadmio en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración meta TWA de 5 g/m^3 (asumiendo un volumen de aire de 400 L), fue 104.0% con un coeficiente agregado de variación (CV), de 0.010. La técnica analítica de llama exhibió una desviación positiva de +4.0% para los alcances de concentración validados. El error analítico general (OAE), para la técnica analítica AAS de llama fue ± 6.0%.

1.5.4. La recuperación promedio mediante la técnica analítica AAS-HGA de 18 muestras MCEF trazadas que contienen cadmio en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración meta TWA de 2.5 g/m^3 (asumiendo un volumen de aire de 60 L), fue 94.2% con un coeficiente agregado de variación (CV), de 0.043 La técnica analítica de AAS -HGA exhibió una desviación positiva de -5.8% para los alcances de concentración validados. El error analítico general (OAE), para la técnica analítica AAS de llama fue ± 14.2%.

1.5.5. La sensitividad en la absorción atómica de llama está definida como la concentración característica de un elemento que se requiera que produzca una señal de 1% absorbencia (0.0044 unidades de absorbencia). Los valores de sensitividad están listados para cada elemento por manufacturero del espectrofotómetro de absorción atómica y ha resultado ser una herramienta diagnóstica muy valiosa para determinar si los parámetros instrumentales están optimizados y si el instrumento está ejecutando de acuerdo con las especificaciones. La sensitividad del espectrofotómetro usado en la validación de la técnica analítica AAS de llama de acuerdo con las especificaciones del manufacturero (5.6.); el estándar de cadmio da una lectura de absorbencia de 0.350 unidades de abs.

1.5.6. La sensitividad en la absorción atómica de horno de grafito está definida en términos de la

característica: masa, el número de picogramos requeridos para dar un valor de absorción de 0.0044 absorbencia-segundo (5.7.). Los datos sugieren que bajo las condiciones del horno de plataforma de temperatura estabilizada (STPF) (véase la Sección 1.6.2.), los valores de masa característicos son transferibles entre los instrumentos apropiadamente fluctuantes a una precisión de alrededor de 20% (5.2). La masa característica para el análisis de STPF de cadmio con corrección de trasfondo Zeeman listada por el manufacturero del instrumento usado en la validación de la técnica analítica de AAS-HGA fue 0.35 pg. El valor de masa característico experimental observado durante la determinación del alcance de trabajo y los límites de detección de la técnica analítica AAS-HGA fue 0.41 pg.

1.6. Interferencias

1.6.1. La alta concentración de silicato interfiere al determinar cadmio mediante AAS de llama (5.6.). Sin embargo, los silicatos no son significativamente solubles en la matriz de ácido usada para preparar las muestras.
1.6.2. Las interferencias, tales como la absorción de trasfondo, son reducidas a un mínimo en la técnica analítica AAS-HGA tomando ventaja del concepto del horno de plataforma de temperatura estabilizada (STPF). STPF incluye todos los siguientes parámetros (5.2.):

a. Absorbencia integrada.
b. Electrónica de instrumentos rápida y frecuencia de muestreo.
c. Corrección de trasfondo
d. Calentamiento de máxima energía
e. Atomización de la plataforma L'vov en un tubo de grafito pirolíticamente revestido.
f. Detención de gas durante la atomización.
g. Uso de modificadores de matriz

1.7. Toxicología (5.14.)

La información listada dentro de esta sección es una sinópsis del conocimiento actual de los efectos fisiológicos del cadmio y no tiene la intención de ser usada como base para la política de OSHA.

IARC clasifica el cadmio y ciertos de sus compuestos como un carcinógeno del Grupo 2A (probable carcinógeno para humanos). Las emanaciones de cadmio son intensamente irritantes al tracto respiratorio. La exposición de lugar de trabajo puede causar efectos crónicos y agudos. Los efectos agudos incluye traqueobronquitis, neumonitis, y edema pulmonar. Los efectos crónicos incluyen anemia, rinitis/anosmia, enfisema pulmonar, proteinuria y cáncer pulmonar. Los órganos blanco primarios para la enfermedad crónica son los riñones (no carcinogénico), y los pulmones (carcinogénico).

2. Muestreo

2.1 Aparato

2.1.1. Unidad de cartucho de filtro para muestreo de aire: Un filtro de membrana de éster de celulosa mixta con un tamaño de poro de 0.8 m, contenido en un soporte de filtro de dos o tres piezas de poliestireno de 37-mm (part no, MAWP 037 AO, Millipore Corp., Bedford, MA). El filtro es soportado con una almohadilla de respaldo de celulosa. El cartucho es sellado antes de usarse con una banda de gelatina encogible.

2.1.2. Una bomba de muestreo personal calibrada cuyo flujo esté determinado a una precisión de ± 15% en el flujo recomendado con la unidad del cartucho de filtro alineado.

2.2 Procedimiento

2.2.1. Unir el cartucho preparado a la bomba de muestreo calibrada (la almohadilla de trasfondo debe estar de cara a la bomba), usando tubo flexible. Coloque el dispositivo de muestrear en el empleado, de modo que el aire sea muestreado desde la zona de respiración.

2.2.2. Recolecte las muestras de aire a un índice de flujo de 2.0 l/min. Si el filtro no se sobrecarga, se recomienda mucho una muestra de turno completo (al menos siete horas), para mediciones de TWA y nivel de acción TWA con un volumen de aire máximo de 960 L. Si ocurre la sobrecarga, recopile las muestras de aire consecutivas para períodos de muestreo más cortos para cubrir el turno de trabajo completo.

2.2.3. Vuelva a poner los tapones de los extremos en los cartuchos de filtro inmediatamente después de muestrear. Registre las condiciones de muestreo.

2.2.4. Envuelva seguramente el cartucho de filtro de muestra extremo con extremo con un sello de muestra del formulario OSHA 21.

2.2.5. Someta al menos un blanco de muestra con cada serie de muestras de aire. El blanco de muestra debe ser manejado de la misma manera que otras muestras, excepto que no se pasa aire através de ellos.

2.2.6. Embarque las muestras al laboratorio para análisis tan pronto como sea posible en un envase apropiadamente diseñado para evitar el daño durante el tránsito.

3. Análisis

3.1. Precauciones de seguridad

3.1.1. Use gafas de seguridad, ropa protectora y guantes en todo momento.

3.1.2. Maneje las soluciones ácidas con cuidado. Maneje todas las muestras y soluciones de cadmio con el mayor cuidado (véase Sec. 1.7.). Evite el contacto directo con las superficies de área de trabajo, ojos, piel y ropas. Lave las soluciones ácidas que pudieran hacer contacto con la piel o los ojos con cantidades de agua copiosas.

3.1.3. Realice todas las digestiones ácidas y diluciones ácidas mientras usa un escudo facial. Para evitar la exposición a vapores ácidos, no remueva las buretas que contengan soluciones de ácidos concentradas de la campana de educción hasta que hayan vuelto a la temperatura del cuarto y hayan sido diluidas o vaciadas.

3.1.4. Tenga cuidado al usar cristalería de laboratorio. No use pipetas vasos volumétricos, buretas o cualquier otra cristalería astillada o picada con bordes afilados expuestos para evitar la posibilidad de cortaduras o abrasiones.

3.1.5. Nunca pipete con la boca.

3.1.6. Refiérase a los manuales de instrucciones y SOPs del instrumento (5.8., 5.9.), para la operación apropiada y segura del espectrofotómetro de absorción atómica, atomizador de horno de grafito y equipo asociado.

3.1.7. Debido a que los elementos metálicos y otras substancias tóxicas son vaporizados durante la operación de AAS de llama o atomizador de horno de grafito, es imperativo que se use la ventila de educción. Siempre asegure que el sistema de educción esté operando apropiadamente durante el uso del instrumento.

3.2. Aparato para preparación de muestras y estándares

3.2.1. Plato caliente, capaz de alcanzar 150°C, instalado bajo una campana de educción.

3.2.2. Bureta Phillips, 125 mL.

3.2.3. Botellas de boca estrecha, de polietileno o cristal, con tapas herméticas, usadas para el almacenado de estándares y modificadores de matriz.

3.2.4. Vasos volumétrico, pipetas volumétricas, buretas y otra cristalería de laboratorio general asociada,

3.2.5. Forceps y otro equipo de laboratorio general asociado.

3.3. Aparato para análisis AAS de llama

3.3.1. Espectrofotómetro de absorción atómica consistente en:

Nebulizador y cabezal de quemador.

Dispositivo regulador de presión capaz de mantener oxidante y presión de combustible constantes,

Sistema óptico capaz de aislar la longitud de onda de radiación deseada (228.8 nm).

Ranura ajustable.

Dispositivo medidor y amplificador de luz.

Despliegue, gráfica de tira o interfase de computadora para indicar la cantidad de radiación absorbida.

Lámpara de cátodo hueco de cadmio o lámpara de descarga de electrodo (EDL) y suministro de energía.

3.3.2. Aire comprimido oxidante, filtrado para remover agua, aceite y otras substancias foráneas.

3.3.3. Combustible: Tanques comercialmente disponibles de acetileno disuelto en acetona; los tanques deben estar equipados con detenedores de llama. PRECAUCIÓN: No use grados de acetileno que contengan solventes distintos de la acetona, porque pueden dañar la tubería de PVC usada en algunos instrumentos.
3.3.4. Válvulas reductoras de presión: reguladores de dos calibradores y dos etapas para mantener las presiones de combustible y oxidante algo más altas que las presiones de operación controlada del instrumento.

3.3.5. Ventila de educción instalada directamente sobre el cabezal de quemador del espectrofotómetro.

3.4. Aparato para el análisis AAS-HGA

3.4.1. Espectrofotómetro de absorción atómica consistente en:
Atomizador de horno de grafito calentado (HGA) con un sistema de purga de argón.

Dispositivos reguladores de presión capaces de mantener presión de purga de argón constante.

Sistema óptico capaz de aislar la longitud de onda de radiación deseada (228.8 nm).

Ranura ajustable

Dispositivo medidor y amplificador de luz.

Despliegue, gráfica de tira o interfase de computadora para indicar la cantidad de radiación absorbida (como absorbencia integrada, área pico).

Corrector de trasfondo: Zeeman o arco deuterio; Se recomienda el corrector de trasfondo Zeeman.

Lámpara de cátodo hueco de cadmio o lámpara de descarga de electrodo (EDL) y suministro de energía.

Automuestreador capaz de inyectar precisamente de 5 a 20 L alícuotas de muestra a la plataforma L'vov en un tubo de grafito.

3.4.2. Tubos de grafito pirolíticamente revestidos que contengan plataformas L'vov pirolíticas sólidas.

3.4.3. Vasos de muestra de polietileno, de 2.0 a 2.5 mL para usarse con el automuestreador.

3.4.4. Gas inerte de purga para el atomizador de horno de grafito; cilindro de gas comprimido de argón purificado.

3.4.5. Regulador de presión de dos calibres, dos etapas para el cilindro de gas argón.

3.4.6. Suministro de agua para enfriar el atomizador de horno de grafito.

3.4.7. Ventila de educción instalada directamente sobre el atomizador de horno de grafito.

3.5. Reagentes

Todos los reagentes deben ser del grado analítico ACS o mejor.

3.5.1. Agua desionizada con una conducción específica de menos de 10 S.

3.5.2. Acido nítrico concentrado, HNO_3

3.5.3. Acido clorhídrico concentrado, HCl.

3.5.4. Fosfato de amonio, monobásico, $NH_4H_2PO_4$.

3.5.5. Nitrato de magnesio $Mg(NO_3)_2 * 6H_2O$

3.5.6. Solución diluyente (4% HNO_3, 0.04% HCl); Añada 40 mL HNO_3 y 4ml HCI cuidadosamente a aproximadamente 500 mL de agua desionizada y diluya a 1L con agua desionizada.

3.5.7. Solución básica estándar de cadmio, 1,000 g/mL; Use un estándar de cadmio comercialmente disponible certificado de 1,000 g/mL estándar de cadmio o alternativamente, disuelva 1000 g de metal de cadmio en un volumen mínimo de 1:1 HCl y diluya a 1 L con de HNO_3 al 4% . Observe las fechas de expiración de estándares comercial. Disponer propiamente de estándares comercial con fecha no expirada o los estándares preparados un año después de su recibo o fecha de preparación.

3.5.8. Modificador de matriz para análisis AAS-HGA: Disuelva 1.0 g $NH_4H_2PO_4$ y 0.15 g $Mg(NO_3)_2 \cdot 6\ H_2O$ aproximadamente 200 mL de agua desionizada. Añada 1 mL HNO_3 y diluya a 500 mL con agua desionizada.

3.5.9. Acido nítrico, 1:1 mezcla de HNO_3/ DI H_2O. Añada cuidadosamente un volumen medido de HNO_3 concentrado para un volumen igual de DI H_2O.

3.5.10. Acido nítrico, 10% v/v; Añada cuidadosamente 100 mL de HNO_3 concentrado a 500 mL de DI H_2O y diluya a 1 L.

3.6 Preparación de cristalería

3.6.1. Limpie las buretas Phillips refluyendo con 1:1 ácido nítrico en un plato caliente en una campana para emanaciones. Enjuague cuidadosamente con agua desionizada e invierta las buretas para permitir que se escurran y sequen.

3.6.2. Enjuague los vasos volumétricos y toda la otra cristalería con ácido nítrico al 10% y agua desionizada antes del uso.

3.7. Preparaciones estándar para análisis de ASS de llama
3.7.1. Soluciones básicas diluidas: Prepare 1, 5, 10 y 100 de estándar de cadmio haciendo las diluciones en serie apropiadas de soluciones básicas de estándar de cadmio de 1000 g/mL con la solución diluyente descrita en la sección 3.5.6.

3.7.2. Estándares de trabajo. Prepare estándares de trabajo de cadmio en el alcance de 0.02 a 2.0
g/mL haciendo las diluciones en serie apropiadas del las soluciones básicas diluidas con la misma solución diluyente. A continuación se da un método sugerido de preparación de estándares de trabajo.

Estándar de trabajo	Solución estándar (g/mL)	Alícuota (mL)	Vol. Final (mL)
0.02	1	10	500
.05	5	5	500

Estándar de trabajo	Solución estándar (g/mL)	Alícuota (mL)	Vol. Final (mL)
.1	10	5	500
.2	10	10	500
.5	10	25	500
1	100	5	500
2	100	10	500

Almacene los estándares de trabajo en botellas de polietileno o cristal de boca estrecha de 500 mL con tapas herméticas. Prepare cada 12 meses.

3.8. Preparación de estándares para análisis AAS-HGA.

3.8.1. Soluciones básicas diluidas: Prepare soluciones de estándar de cadmio de 10, 100 y 1000 ng/mL haciendo las diluciones de 10 veces de la solución básica de estándar de cadmio de 1000ng/ml con la solución diluyente descrita en la Sección 3.5.6.

3.8.2. Estándar de trabajo: Prepare estándares de trabajo de cadmio en el alcance de 0.2 a 20 ng/mL haciendo las diluciones en serie apropiadas de las soluciones básicas diluidas con la misma solución diluyente. Un método sugerido de preparación de los estándares de trabajo se da a continuación.

Estándar de trabajo	Solución estándar (g/mL)	Alícuota (mL)	Vol. Final (mL)
0.2	10	2	100
.5	10	5	100
1	10	10	100
2	100	2	100
5	100	5	100
10	100	10	100
20	1,000	2	100

Almacene los estándares de trabajo en botellas de polietileno o cristal de boca estrecha con tapas herméticas. Prepare cada mensualmente.

3.9. Preparación de muestras

3.9.1. Transfiera cuidadosamente cada filtro de muestra con tenazas de su unidad de cartucho de filtro a una bureta Phillips de 125-mL limpia, separada, con cualquier pérdida de polvo encontrado en el cartucho, etiquetada cada bureta Phillips con el número de muestra apropiado.

3.9.2. Digiera la muestra añadiendo 5 mL de ácido nítrico (HNO_3), concentrado a cada bureta Phillips que contenga una muestra de filtro de aire. Coloque las buretas Phillips sobre un plato caliente en una campana de educción y caliente las muestras hasta que quede aproximadamente 0.5 mL. La solución de muestra en cada bureta Phillips debe volverse transparente, digerir la muestra con otra porción de ácido nítrico concentrado.

3.9.3. Después de completar la digestión de HNO_3 y enfriar las muestras, añada 40 L (dos gotas), de HCl concentrado a cada solución de muestra de aire. Añada cuidadosamente alrededor de 5 mL de agua desionizada a cada bureta.

3.9.4. Transfiera cuantitativamente cada solución de muestra de aire enfriada de cada bureta Phillips a un vaso volumétrico limpio de 10-mL. Diluya cada vaso a volumen con agua desionizada y mezcle bien.

3.10. Análisis AAS de llama

Analice todas las muestras de aire para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica (AAS), conforme las instrucciones dadas a continuación.

3.10.1 Ajuste el espectrofotómetro de absorción atómica para el análisis de llama de aire/acetileno de acuerdo con el SOP (5.8), o las instrucciones operacionales del manufacturero. Para la lámpara de fuente, use la lámpara de cátodo hueco de cadmio o la lámpara de descarga sin electrodo operada en los índices recomendados del manufacturero para operación continua. Permita que la lámpara se caliente por hasta 10 a 20 min. o hasta que la salida de energía se estabilice. Optimice las condiciones tales como posición de lámpara, alineación de cabezal de quemador, índices de flujo de combustible y oxidante, etc. Véase SOP o manuales instrumentales específicos para los detalles. Los parámetros instrumentales para el modelo Perkins-Elmer Model 603 usado en la validación de este método están dados en el Anejo 1.

3.10.2. Aspire y mida la absorción de una solución estándar de cadmio. La concentración estándar debe estar dentro del alcance lineal. Para la instrumentación usada en la validación de este método a 2 g/mL de cadmio estándar da una lectura de absorbencia neta de alrededor de 0.350 unidades de abs. (Véase la Sección 1.5.5.), cuando el instrumento y la lámpara fuente estén realizando las especificaciones del manufacturero.

3.10.3. Para aumentar la respuesta de instrumento, expanda a escala la lectura de absorbencia del estándar de trabajo de 2 g/mL aproximadamente cuatro veces. Aumente el tiempo de integración a al menos 3 segundos para reducir el ruido de señal.

3.10.4. Autocere el instrumento mientras aspira un blanco de agua desionizada. Monitoree la variación en la lectura de línea de base de absorbencia (ruido de línea de base), por unos cuantos minutos para asegurar que el instrumento, lámpara de fuente y equipo asociado estén en buenas

condiciones de operación.

3.10.5. Aspire los estándares de trabajo y las muestras directamente a la llama y registre sus lecturas de absorbencia. Aspire el blanco de agua desionizada inmediatamente después de cada muestra o estándar para corregir para y monitorear cualquier desviación o ruido. Registre esta lectura de línea de base de cada blanco de agua desionizada. Etiquete cada lectura de estándar y muestra y su lectura de línea de base acompañante.

3.10.6. Se recomienda que la serie entera de estándares de trabajo sea analizada al comienzo y al final del análisis de una serie de muestras para establecer una curva de respuesta de concentración, asegurar que las lecturas estándar estén de acuerdo entre ellas y sean reproducibles. También, analizar un estándar de trabajo después de cada cinco o seis muestras para monitorear la ejecución del espectrofotómetro. Las lecturas estándar deben estar de acuerdo dentro de $\pm$10 a 15% de las lecturas obtenidas al comienzo del análisis.

3.10.7. Haga aproximaciones de las lecturas de muestra con los estándares durante el análisis. Si la lectura de absorbencia está sobre la lectura de absorbencia del estándar de trabajo más alto, diluya la muestra con solución diluyente y reanalice. Use el factor de dilución apropiado en los cálculos.

3.10.8. Repita el análisis de aproximadamente 10% de las muestras para un cotejo de precisión.

3.10.9. Si es posible, analice las muestras de control de calidad desde una fuente independiente como cotejo de la recuperación y precisión analítica.

3.10.10. Registre los ajustes finales del instrumento al final del análisis. Feche y etiquete el resultado.

3.11. Análisis AAS-HGA

Analice inicialmente todas las muestras de aire para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica (AAS), de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 3.10. Si la concentración de cadmio en una solución de muestra es menos que tres veces el límite de detección cuantitativo (0.04 g/mL), para la instrumentación usada en la validación y los resultados de muestra han de ser promediados con otras muestras para los cálculosTWA proceden con los análisis AAS-HGA de la muestra según descrita a continuación.

3.11.1 Ajuste el espectrofotómetro de absorción atómica para análisis de cadmio por absorción atómica sin llama de acuerdo con el SOP (5.9), o las instrucciones operacionales del manufacturero y permita que el instrumento se estabilice. El atomizador de horno de grafito está equipado con un tubo de grafito pirolíticamente revestido que contenga una plataforma pirolítica. Para la lámpara de fuente, use una lámpara de cátodo hueco de cadmio o lámpara de descarga de

electrodo operada en las especificaciones recomendadas del manufacturero para la operación de horno de grafito. El corrector de trasfondo Zeeman y EDL están recomendados para usarse con la plataforma L'vov. Los parámetros instrumentales para el espectrofotómetro Perkin-Elmer 5100 y horno de grafito Zeaman HGA-600 usados en la validación de este método están dados en el Anejo 2.

3.11.2. Optimizar la lectura de energía del espectrofotómetro a 228.8 nm ajustando la posición de la lámpara y la longitud de onda de acuerdo a las instrucciones del manufacturero.

3.11.3.Ajuste el automuestreador para inyectar una alícuota de 5- L de solución de estándar de trabajo, muestra o reagente de blanco a la plataforma L'vov junto con 10- L de superpuesto del modificador de matriz.

3.11.4. Analice el blanco reagente (solución diluyente, Sección 3.5.6), y luego autocere el instrumento antes de comenzar el análisis de una serie de muestras. Se recomienda que el blanco reagente sea analizado varias veces durante el análisis para asegurar que la lectura de la absorbencia integrada (área pico), permanezca en o bajo cero.

3.11.5. Analice un estándar de trabajo aproximadamente en medio de la porción lineal del alcance del estándar de trabajo dos o tres veces para cotejar la reproducibilidad y sensitividad (véase las Secciones 1.5.5 y 1.5.6), antes de comenzar el análisis de las muestras. Calcule el valor masa de la característica experimental de la lectura de absorbencia promedio integrada y volumen de inyección del estándar de trabajo analizado. Compare el valor del valor sugerido por el manufacturero como cotejo de la operación apropiada del instrumento.

3.11.6. Analice las soluciones de blanco reagente, estándar de trabajo y muestra. Registre y etiquete las lecturas de área pico (abs-sec), y los perfiles de pico y pico de trasfondo en la gráfica.

3.11.7. Se recomienda que la serie entera de estándares de trabajo sea analizada al comienzo y al final del análisis de una serie de muestras. Establezca una curva de concentración-respuesta y asegúrese de que las lecturas de estándar estén de acuerdo entre ellas y sean reproducibles. También, analice un estándar de trabajo después de cada cinco o seis muestras para monitorear la ejecución del sistema. Las lecturas de estándar deben concordar dentro de $\pm$ 15% de la lectura obtenida al comienzo del análisis.

3.11.8. Haga aproximaciones de las lecturas de muestras con los estándares durante el análisis. Si las lecturas de áreas pico de una muestra están sobre las áreas pico del estándar de trabajo más alto, diluya la muestra con la solución diluyente y reanalice. Use la dilución apropiada y reanalice. Use el factor apropiado en los cálculos.

3.11.9. Repita el análisis de aproximadamente 10% de las muestras para un cotejo de precisión.

3.11.10. Si es posible, analice las muestras de control de calidad de una fuente independiente como cotejo de la recuperación analítica y precisión.

3.11.11. Registre los ajustes finales del instrumento al final del análisis. Feche y etiquete el resultado.

3.12. Cálculos

Nota: Los estándares usados para análisis HGA están en ng/mL. Las cantidades totales de cadmio de los cálculos estarán en ng (no g), a menos que se haga una conversión previa.

3.12.1 Corrija para cambio de línea de base y ruido en el análisis de AAS de llama restando cada lectura de línea de base de su estándar de trabajo correspondiente o absorbencia de muestra para obtener la lectura de absorbencia neta para cada estándar y muestra.

3.12.2. Use un programa de regresión de menos cuadros para marcar la curva de concentración-respuesta (o área pico para análisis de HGA), versus concentración (g/mL o ng/mL), de cadmio en cada estándar de trabajo.

3.12.3. Determine la concentración (g/mL o ng/mL), de cadmio en cada muestra de la curva de concentración-respuesta resultante. Si las concentraciones de cadmio en una solución de muestra es tres veces el límite de detección cuantitativo a 0.04 g/mL (40 ng/mL), para la instrumentación usada en la validación del método y si se tomó muestras consecutivas de un empleado y los resultados de muestra han de ser promediados con otras muestras para determinar un solo TWA, reanalice la muestra mediante AAS-HGA según descrito en la Sección 3.11 e informe los resultados analíticos de AAS-HGA.

3.12.4. Calcule la cantidad total (g o ng), de cadmio en cada muestra del volumen de la solución de muestra (mL):

$$W = (C)\ (\text{volumen de muestra, mL})(DF)$$

Donde:

W = Total de cadmio en la muestra
C= Concentración de cadmio calculada
DF = Factor de dilución (si aplicable)

3.12.5. Haga una corrección blanco para cada muestra de aire restando la cantidad total de cadmio en el blanco de muestra correspondiente de la cantidad total de cadmio en la muestra.

3.12.6. Calcule la concentración de cadmio en una muestra de aire (mg/m^3 o g/m^3), usando una de las siguiente ecuaciones:

$$\mathbf{mg/m^3 = W_{bc}/(volumen\ de\ aire\ muestreado,\ L)}$$

o

$$\mathbf{\mu g/m^3 = (W_{bc})(1{,}000\ ng/\mu g)/(volumen\ de\ aire\ muestreado,\ L)}$$

Donde:

W_{bc} = total de g de cadmio corregido para blanco en la muestra (1 g = 1,000 ng)

4. Datos de respaldo

4.1.1. El propósito de esta evaluación es determinar la recuperación del método analítico, alcance de estándar de trabajo y límites de detección cualitativo y cuantitativo de las dos técnicas de analíticas de absorción atómica en este método. La evaluación consiste en los siguientes experimentos:

1. Un análisis de 24 muestras (seis muestras cada una a 0.1, 0.5, 1 y 2 veces el PEL-TWA), para el estudio de recuperación de método analítico de la técnica analítica AAS de llama.

2. Un análisis de 18 muestras (seis muestras cada una a 0.5, 1 y 2 veces el nivel de acción PEL - TWA), para el estudio de recuperación de método analítico de la técnica analítica AAS-HGA.
3. Análisis múltiples del reagente de blanco y una serie de soluciones estándar para determinar el alcance del estándar de trabajo y los límites de detección cualitativo y cuantitativo para ambas técnicas analíticas de absorción atómica.

4.1.2. Los resultados del método de recuperación analítico en todos los niveles de prueba fueron calculados de las curvas de concentración-respuesta y examinado estadísticamente para extrínsecos en el nivel de confiabilidad de 99%. Los posibles extrínsecos fueron determinados usando la prueba de Tratamiento de extrínsecos (5.10). Además, los resultados de las dos técnicas analíticas a 0.5, 1.0 y 2.0 veces las concentraciones meta, fueron probadas para homogeneidad de variantes también en el nivel de confiabilidad de 99%. La homogeneidad de los coeficientes de variación fue determinada usando la prueba Bartlett (5.11). El error analítico general (OAE) en el nivel de confiabilidad de 95% fue calculado usando la ecuación (5.12.).

$$\mathbf{OAE = \pm[|Bias| + (1.96)(CV_1(pooled))(100\%)]}$$

4.1.3. Se usó una derivación de la ecuación del límite (5.13) de detección de la International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), para determinar los límites de detección cualitativo y cuantitativo para ambas técnicas analíticas de absorción atómica:

$$C_{ld} = k(sd)/m \qquad \text{(Ecuación 1)}$$

Donde:

C_{ld} = la más pequeña concentración detectable que un instrumento analítico pueda determinar en un nivel de confiabilidad dado.
k=3 para el límite de detección cualitativo en el nivel de confiabilidad de 99.86%.
= 10 para el límite de detección cuantitativo en el nivel de confiabilidad de 99.99%.
sd = desviación estándar de las lecturas de blanco de reagente
m = sensitividad analítica o declive según calculado por la regresión lineal.

4.1.4. Recolección de emanaciones metálicas y atmósferas de polvo en filtros de 0.8 m de membrana de éster de celulosa mixta están bien documentado y ha sido demostrado ser excelente(5.11). Desde cadmio elemental y los componentes de los compuestos de cadmio no son volátiles, no se realizó estudios de estabilidad de muestras de cadmio trazadas MCEF.

4.2. Equipo

4.2.1. Se usó un espectofotómetro Perkin-Elmer (PE) Model 603 equipado con un sistema de control de gas manual, un nebulizador de acero inoxidable, una cámara de quemador, mezcladora, un disminuidor de flujo y un cabezal de quemador de 10 cm (una ranura), en la validación experimental de la técnica analítica AAS de llama. Se usó una lámpara de cátodo hueco, operada en los ajustes recomendados por el manufacturero para la operación continua (4 mA), como la lámpara fuente. Los parámetros instrumentales están listados en el Anejo 1.

4.2.2. Se usó un espectrofotómetro PE Model 5100, un atomizador de horno de grafito Zeeman HGA-600 y un automuestreador AS-60 HGA en la validación experimental de la técnica analítica AAS-HGA. El espectrofotómetro estaba equipado con una computadora profesional PE Series 7700 y un impresor Modelo PR-310. Se usó una lámpara de descarga sin electrodo de cadmio PE System, operada en los ajustes especificados por el manufacturero para la operación modulada (170 mA), fue usada como la lámpara fuente. Los parámetros instrumentales están listados en el Anejo 2.

4.3. Reagentes

4.3.1. Se usó ácido nítrico de J.T. Baker Chem Co. (grado analizado), 69.0-71.0% y ácido hidroclorídrico concentrado, 36.5-38.0% para preparar las muestras y los estándares.

4.3.2. Se usó fosfato de amonio, monobásico, $NH_4H_2PO_4$ y nitrato de magnesio $Mg(NO_3)_2 + 6 H_2O$, ambos manufacturados por Mallinckrodt Chem. Co. para preparar el modificador de matriz para el análisis de AAS-HGA.

4.4. Preparación estándar para análisis AAS de llama.

4.4.1. Soluciones básicas diluidas. Preparado soluciones básicas estándares de cadmio de 0.01, 0.1, 1, 10 y 100 g/mL haciendo las diluciones en serie apropiadas, de 1,000 g/mL de una solución estándar de cadmio comercialmente disponible (RICCA Chemical Co., Lote # A102), con la solución diluyente (4% HNO_3, 0.4% Hcl).

4.4.2. Estándares analizados: Estándares de cadmio preparados en el alcance de 0.001 a 2.0 g/mL pipetando 2 a 10 mL de la solución básica de cadmio diluida apropiada a un vaso volumétrico de 100-mL; ponga en el vaso y diluya a volumen con la solución diluyente. (Veáse la Sección 3.7.2.).

4.5. Preparación estándar para análisis AAS-HGA

4.5.1. Soluciones básicas diluidas: Preparadas 1, 10, 100 y 1,000 g/mL soluciones básicas de estándar de cadmio haciendo las diluciones de serie apropiadas de una solución básica de estándar de cadmio comercialmente disponible (J.T. Baker Chemical Co., Instra-analyzed), Lote #D22642), con la solución diluyente (4% HNO_3, 0.4% HCl).

4.5.2. Estándares analizados: Estándares de cadmio preparados en el alcance de 0.1 a 40 ng/mL pipetando de 2 a 10 mL de la solución básica diluida apropiada de cadmio en un vaso volumétrico y diluyendo a volumen con la solución diluyente (Véase la Sección 3.8.2).

4.6. Los límites de detección y alcance de trabajo estándar para análisis de AAS de llama.

4.6.1. Analizó la solución de blanco reagente y la serie entera de estándares de cadmio en el alcance de 0.001 a 2.0 g/mL tres a seis veces de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 3.10. La solución diluyente (4% HNO_3, 0.4% HCl), fue usada como blanco reagente. El tiempo de integración en el espectrofotómetro fue ajustado a: 3.0 segundos y una expansión de cuatro veces la lectura de absorbencia del estándar de cadmio 2.0 g/mL fue hecha antes del análisis. El estándar de 2.0 g/mL dio una lectura de absorbencia de 0.350 unidades de absorción antes de la expansión de acuerdo con las especificaciones del manufacturero (5.6.).

4.6.2. Las lecturas de absorbencia netas del blanco reagente y la baja concentración de estándares de Cd desde 0.001 a 0.1 g/mL y el análisis estadístico de los resultados se muestran en la Tabla 1. La desviación estándar sd de las seis lecturas de absorbencia neta del blanco reagente es 1.05 unidades de abs. El declive, m, según calculado por una gráfica de regresión lineal de las lecturas de absorbencia netas (mostrado en la Tabla II) de los estándares de cadmio de 0.02 a 1.0 g/mL versus sus concentraciones es 772.7 unidades de abs/(g/mL).

4.6.3. Si estos valores para sd y el declive, m, son usados en Eqn. 1 (Sección 4.1.3), los límites de detección cuantitativo y cualitativo según determinado por el IUPAC Method son:

$$C_{ld} = (3)(1.05 \text{ unidades de abs.})/(772.7 \text{ unidades abs./ (g/mL))}$$
$$= 0.0041 \text{ g/mL para el límite de detección cualitativo.}$$

$$C_{ld} = (10)(1.05 \text{ unidades de abs.})/(772.7 \text{ unidades abs./ (g/mL))}$$
$$= 0.014 \text{ g/mL para el límite de detección cuantitativo.}$$

Los límites de detección cuantitativo y cualitativo para la técnica analítica de AAS de llama son 0.041 g y 0.14 g de cadmio, respectivamente, a 0.2 g/m^3 y 0.70 g/m^3 para un volumen de aire de 200 L.

4.6.4. El alcance de estándar de trabajo recomendado para el análisis AAS de llama es 0.02 a 2.0 g/mL. Las lecturas de absorbencia neta del blanco reagente y los alcances de estándares de trabajo recomendados y el análisis estadístico de los resultados se muestran en la Tabla II. El estándar de concentración más bajo en el alcance de trabajo, 0.02 g/mL, es ligeramente mayor que el límite de detección cuantitativo calculado de 0.014 g/mL. El estándar de más alta concentración en el alcance de trabajo, 2.0 g/mL, es el extremo superior del alcance de trabajo sugerido por el manufacturero (5.6.). Aunque las lecturas de absorbencia neta no son estrictamente lineales en concentraciones sobre 0.5 g/mL, la derivación de linealidad es sólo alrededor de 10% en el límite superior del alcance del estándar de trabajo recomendado. La desviación de la linealidad es probablemente causada por la expansión cuádruple de la señal sugerida en el método. Según mostrado en la Tabla II, la precisión de las lecturas de absorbencia neta estándar son excelentes através de el alcance de trabajo; las desviaciones de las lecturas alcanzan de 0.009 a 0.064.

4.7. Límites de detección y alcance de trabajo estándar para análisis AAS-HGA

4.7.1. Analizada la solución del blanco reagente y la serie completa de estándares de cadmio en el alcance de 0.1 a 40 ng/mL, conforme a las instrucciones dadas en la Sección 3.11. La solución de

dilución (4% HNO_3, 0.4% HCl), fue usada como blanco reagente. Se usó una alícuota fresca de blanco reagente y de cada estándar para cada análisis. El valor masa característico experimental fue 0.41 pg, calculado de la lectura del área de pico promedio (asb-sec),leyendo 5 ng/mL del estándar que está aproximadamente a mitad de la porción lineal del alcance de estándar de trabajo. Esto acordó dentro del 20% con el valor de masa característico, 0.35 pg., listado por el manufacturero del instrumento (5.1).

4.7.2. Las lecturas del área pico (abs-sec), del blanco reagente y los estándares de baja concentración de Cd desde 0.1 a 2.0 ng/mL y los análisis estadísticos de los resultados se muestran en la Tabla III. Cinco de las lecturas de las áreas pico del blanco reagente fueron cero y la sexta lectura fue 1 y fue un extrínseco. La casi falta de una señal de blanco no satisface una interpretación estricta del método IUPAC para determinar los límites de detección. Por lo tanto la desviación estándar de las seis lecturas de área pico del estándar de cadmio de 0.2 ng/mL, 0.75abs-sec, fue usado para calcular los límites de detencíon por el método IUPAC. Este declive, m, según calculado por un cuadriculado de regresión lineal de las lecturas de área pico (abs-sec) (mostradas en la Tabla IV) de 0.2 a 10 ng/mL de estándares de cadmio versus su concentración es 51.5 abs-sec (ng/mL).

4.7.3. Si se usa 0.75 abs-sec (sd) y 51.5 abs-sec/(ng/mL) (m) en la Equ. 1 (Sec. 4.1.3.), los límites de detección cualitativo y cuantitativo según determinados por el método IUPAC son:

$$C_{ld} = (3)(0.75 \text{ abs-sec})/(51.5 \text{ abs-sec/(ng/mL)})$$
$$= 0.044 \text{ ng/mL para el límite de detección cualitativo}$$

$$C_{ld} = (10)(0.75 \text{ abs-sec})/(51.5 \text{ abs-se/(ng/mL)})$$
$$= 0.15 \text{ ng/mL para el límite de detección cuantitativo.}$$

Los límites de detección cualitativo y cuantitativo para la técnica analítica AAS-HGA son 0.44 ng y 1.5 ng de cadmio,respectivamente, para un volumen de solución de 10mL. Estos corresponden, respectivament, para un volumen de solución de 0.007 g/m^3 y 0.025 g/m^3 para un volumen de aire de 60 L.

4.7.4. Las lecturas de área pico (abs-sec) de los estándares de cadmio de 0.2 a 40 ng/mL y el análisis estadístico de los resultados esta dado en la tabla IV. El alcance de trabajo de la norma recomendada para análisis de AAS-HGA es 0.2 a 20 ng/mL. El estándar de más baja concentración en el alcance de trabajo más recomendado es ligeramente mayor que los límites de detección cuantitativo calculado. 0.15 ng/mL. La desviación de la linealidad de las lecturas de área pico del estándar de 20 ng/mL, la concentración estándar más alta en el alcance de trabajo es aproximadamente 10%. La desviación de linealidad de las lecturas de área pico de los estándares de 30 y 40 ng/mL son significativamente mayores de 10%. Según mostrado en la Tabla IV, la

precisión de las lecturas de las áreas pico son satisfactoria através del alcance de trabajo recomendado, las desviaciones estándar relativas de las lecturas varían de 0.025 a 0.083.

4.8. Recuperación del método analítico para análisis de AAS de llama.

4.8.1. Se preparó cuatro series de muestras MCEF con trazador isotópico inyectando 20 g/mL de soluciones básicas de cadmio de 10, 50, 100 y 200 en filtros de g/mL en filtros de 37 mm de diámetro (part no, AAWP 037 00, Millipore Corp., Bedford, MA), con una micropipeta calibrada. Las soluciones básicas diluidas fueron preparadas haciendo una dilución en serie apropiada de una solución básica estándar de cadmio comercialmente disponible de 1,000 g/mL (RICCA Chemical Co. Lot # A102), con la solución de dilución (4% HNO_3, 0.4% HCl). Cada serie contenía seis muestras y un blanco de muestra. La cantidad de cadmio en las series preparadas fueron equivalentes a 0.1, 0.5, 1.0 y 2.0 veces la concentración meta PEL TWA de 5 g/m^3 para un volumen de aire de 400 L.

4.8.2. Los filtros trazados secados con aire fueron digeridos y analizados para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica (AAS), siguiente al procedimiento descrito en la Sección 3. Los estándares de cadmio de 0.02 a 2.0 g/mL (el alcance de trabajo sugerido), fueron usados en el análisis de los filtros trazados.

4.8.3. Los resultados de los análisis están dados en la Tabla V. Un resultado a 0.5 veces la concentración meta PEL TWA fue un extrínseco y fue excluido del análisis estadístico. La justificación experimental para rechazarlo es que los valor extrínseco fue debido probablemente a un error de trazado. La variación de coeficientes para los tres niveles de prueba a 0.5 a 2.0 veces la concentración meta PEL TWA pasó la prueba de Bartlett y fue agregada.

4.8.4. La recuperación promedio de las seis muestras de filtro trazadas a 0.1 veces la concentración meta PEL TWA fue 118.2% con un coeficiente de variación (CV_1) de 0.128. La recuperación promedio de las muestras de filtro trazadas en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración meta TWA fue 104.0% con una variación de coeficiente (CV_1) de 0.010. Consecuentemente, el error analítico hallado en los resultados de muestra trazadas durante el alcance de concentración probado fue +4.0% y OAE fue ±6.0%.

4.9. Recuperación de método analítico para análisis AAS-HGA.

4.9.1. Se preparó tres series de muestras MCEF trazadas inyectando 15 g/mL de soluciones básicas de cadmio diluidas de 5, 10 y 20 g/mL en filtros de 37 mm de diámetro (part no. AAWP 037 00 Millipore Corp., Bedford, MA), con una micropipeta calibrada. Las soluciones básicas diluidas fueron preparadas tomando diluciones en serie apropiadas de una solución básica de cadmio comercialmente disponible certificada a 1,000 g/mL (Fisher Chemical Co., Lot # 913438-24) con la solución de dilución (4% HNO_3, 0.4% HCl). Cada serie contenía seis muestras

y un blanco. La cantidad de cadmio en las series preparadas fue equivalente a 0.5, 1 y 2 veces la concentración meta del nivel de acción TWA meta de 2.5 g/m^3 para un volumen de aire de 60 L.

4.9.2. Los filtros de aire trazado secados con aire fueron digeridos y analizados para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica sin llama, usando un atomizador atómico de horno de grafito calentado siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3. Se hizo una dilución de cinco veces las muestras de filtro trazadas a dos veces el Nivel de acción TWA. Los estándares de cadmio de 0.05 a 20 ng/mL fueron usados en el análisis de los filtros trazados.

4.9.3. Los resultados de los análisis están dados en la Tabla VI. No hubo valores extrínsecos. Los coeficientes de variación para los tres niveles de prueba a 0.5 a 2.0 veces el nivel de acción PEL TWA pasaron la prueba Bartlett y fueron agregados. La recuperación promedio de las muestras de filtro trazadas fue 94.2% con un coeficiente de variación agregado (CV_1), de 0.043. Consecuentemente, el error analítico fue -5.8% y OAE fue $\pm$14.2%.

4.10. Conclusiones

Los experimentos realizados en esta evaluación muestran que las técnicas de absorción atómica incluidas en este método son precisas y exactas y tienen suficiente sensitividad para medir cadmio aerosuspendido sobre un amplio alcance de niveles de exposición y períodos de muestreo.

5. **Referencias**

5.1. Salvin, W. Graphite Furnace AAS—A Source Book; Perkin-Elmer Corp., Spectrocopy Div.: Ridgefield, CT, 1984; p. 18 and pp. 83-90.

5.2. Grosser, A., Ed.: Techniques in Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometry; Perkin-Elmer Corp., Spectrocpy Div.: Ridgefield, CT, 1985.

5.3. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: Metal and Metalloid Particulate in Workplace Atmospheres (Atomic Absorption) (USDOL/OSHA Method No. ID-121). In OSHA Analytical Methods Manual 2nd ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991.

5.4. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: Metal and Metalloid Particulate in Workplace Atmospheres (ICP) (USDOL/OSHA Method No. ID-125G). In OSHA Analytical Methods Manual 2nd ed. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industria Hygienists, 1991.

5.5. Windholz, M., Ed.; The Merck Index, 10th ed.; Merck & Co.: Rahway, NJ. 1983.

5.6. Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrophotometry, The Perkin-Elmer Corporation: Norwalk, CT, 1982.

5.7. Slavin, W., D.C. Manning, G. Carnrick, and E. Pruszkowska: Properties of the Cadmium Determination with the Platform Furnace and Zeeman Background Correction. Spectrochim. Acta 36B:1157-1170 (1983).

5.8. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: Standard Operating Procedure for Atomic Absorption, Salt Lake City, UT: USDOL/OSHA-SLTC, In progress.

5.9. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: AAS-HGA Standard Operating Procedure. Salt Lake City, UT: USDOL/OSHA-SLCT, In progress.

5.10. Mandel, J.: Accuracy and Precision, Evaluation and Interpretation of Analytical Results. The Treatment of Outliers. In Treatise On Analytical Chemistry, 2nd ed., Vol. 1, edited by I.M> Kolthoff and P. J. Elving. New York: John Wiley and Sons, 1978. Pp. 282-285.

5.11. National Institute for Occupational Safety and Healtlh: Documentation of the NIOSH Validation Tests by D. Taylor, R. Kupel, and J. Bryant (DHEW/NIOSH Pub. No. 77-185). Cincinnati, OH: National Insitute for Occupational Safety and Health, 1977.

5.12. Occupational Safety and Health Administration Analytical Laboratory: Precision and Accuracy Dato Protocol for Laboratory Validations, In OSHA Analytical Methods Manual 1st e. Cincinnati, OH: American Conference of Governmental Industrial Hygienist (Pub. No. ISBN:0-936712-66X), 1985.

5.13. Long, G.I., and J.D. Winefordner: Limit of Detectioon—A Closer Look at the IUPAC Definition. Anal. Chem. 55:712A-724A (1983).

5.14. American Conference of Governmental Industrial Hygienists; Documentation of Threshold Limit Values and Biological Exposure Induces, 5th ed. Cincinnati, OH: Ameican Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1986.

Tabla I.- Estudio de límite de detección de cadmio
[Análisis de AAS de llama]

STD (μg/mL)	Lectura de absorbencia a 228.8nm		Análisis estadístico
Blanco reagente……	5	2	n=6.
	4	3	Mean=3.50.
	4	3	std dev=1.05.
			CV=0.30.
0.001……	6	6	n=6.
	2	4	Mean=5.00.
	6	6	std dev=1.67.
			CV=0.335.
0.002……	5	7	n=6.
	7	3	Mean=5.50.
	7	4	std dev-1.76.
			CV=0.320.
0.005……	7	7	n=6.
	8	8	mean=7.33.
	8	6	std dev=0.817.
			CV=0.111.
0.010……	10	9	n=6.
	10	13	mean=10.3.
	10	10	std dev=1.37.
			CV=0.133.
0.020……	20	23	n=6.
	20	22	mean=20.8
	20	20	std dev=1.33.
			CV=0.064.
0.050……	42	42	n=6.
	42	42	mean=42.5.
	42	45	std dev=1.22.
			CV=0.029.

STD (μg/mL)	Lectura de absorbencia a 228.8nm	Análisis estadístico
0.10……	84 80 83	n=3. mean=82.3 std dev=2.08. CV=0.025.

Tabla II.- Estudio de alcance de estándar de trabajo de cadmio [Análisis de AAS de llama]

STD (μg/mL)	Lectura de absorbencia a 228.8nm		Análisis estadístico
Blanco reagente……	5 4 4	2 3 3	n=6. mean=3.50. std dev=1.05. CV=0.30.
0.020……	20 20 D20	23 20 20	n=6. mean=20.8. std dev=1.33. CV=0.064.
0.050……	42 42 42	42 42 45	n=6. Mean=42.5. std dev-1.22. CV=0.029.
0.10……	84 80 83		n=3. mean=82.3. std dev=2.08. CV=0.025.
0.20……	161 161 158		n=3. mean =160.0. std dev=1.73. CV=0.011.
0.50……	391 389 393		n=3. mean=391.0. std dev=2.00.

STD (μg/mL)	Lectura de absorbencia a 228.8nm	Análisis estadístico
		CV=0.005.
1.00……	760	n=36.
	748	mean=753.3.
	752	std dev=6.11.
		CV=0.008.
2.00……	1416	n=3.
	1426	mean=1414.3.
	1401	std dev=12.6.
		CV=0.009.

Tabla III.-Estudio de límite de detección de cadmio [Análisis AAS-HGA]

STD (ng/mL)	Lecturas de áreas pico X 10^1 a 226.8 nm	Análisis estadístico
Blanco reagente……	0 0	n=6.
	0 1	mean=0.167.
	0 0	std dev=1.41.
		CV=2.45
0.1……	8 6	n=6.
	5 7	mean=7.7.
	13 7	std dev=2.8.
		CV=0.366.
0.2……	11 13	n=6.
	11 12	Mean=11.8.
	12 12	std dev-0.75.
		CV=0.064.
0.5……	28 33	n=6.
	26 28	mean=28.8.
	28 30	std dev=2.4.
		CV=0.083.
1.0……	52 55	n=6.
	56 58	mean=54.8.

STD (ng/mL)	Lecturas de áreas pico X 10^1 a 226.8 nm	Análisis estadístico
	54 54	std dev=2.0.
		CV=0.037.
2.0……	101 112	n=6.
	110 110	mean=108.8.
	110 110	std dev=3.9.
		CV=0.036.

Tabla IV.-Estudio de alcance de estándar de trabajo de cadmio [Análisis AAS-HGA]

STD (ng/mL)	Lecturas de áreas pico X 10^1 a 226.8 nm	Análisis estadístico
0.2……	11 13	n=6.
	11 12	mean=11.87.
	12 12	std dev=0.75.
		CV=0.064.
0.5……	28 33	n=6.
	26 28	mean=28.8.
	28 30	std dev=2.4.
		CV=0.083.
1.0……	52 55	n=6.
	56 58	Mean=54.8.
	54 54	std dev-2.0.
		CV=0.037.
2.0……	101 112	n=6.

STD (ng/mL)	Lecturas de áreas pico X 10^1 a 226.8 nm	Análisis estadístico
	110 110	mean=108.8.
	110 110	std dev=3.9.
		CV=0.036.
5.0.....	247 265	n=6.
	268 279	mean=265.5.
	259 279	std dev=11.5.
		CV=0.044.
10.0.....	495 520	n=6.
	523 513	mean=516.7.
	516 533	std dev=12.7.
		CV=0.025.
20.0.....	950 953	n=6.
	951 958	mean=941.8.
	949 890	std dev=25.6
		CV=0.027.
30.0.....	1269 1291	n=6.
	1303 1307	mean=1293.
	1295 1290	std dev=13.3.
		CV=0.010.
40.0.....	1505 1567	n=6.
	1535 1567	mean=1552.
	1566 1572	std dev=26.6.
		CV=0.017.

TABLA V.—MÉTODO DE RECUPERACIÓN ANALÍTICA
[Análisis de AAS de llama]

Nivel de prueba								
0.5x			1.0x			2.0x		
μg tomado	μg hallado	porciento registrado	μg tom ado	μg hallado	porciento registrado	μg tomado	μg hallado	porciento registrado
1.00	1.0715	107.2	2.00	2.0688	103.4	4.00	4.1504	103.8
1.00	1.0842	108.4	2.00	2.0174	100.9	4.00	4.1108	102.8
1.00	1.0842	108.4	2.00	2.0431	102.2	4.00	4.0581	101.5

Nivel de prueba								
1.00	*1.0081	*100.8	2.00	2.0431	102.2	4.00	4.0844	102.1
1.00	1.0715	107.2	2.00	2.0174	100.9	4.00	4.1504	103.8
1.00	1.0842	108.4	2.00	2.0045	100.2	4.00	4.1899	104.7
n=	5			6				6
media=	107.9			101.6				103.1
sid dev= 1.199	0.657			1.174				
CV_1= 0.012	0.006			0.011				
				CV_1(pooled)=0.010				

*Rechazado como extrínseco este valor no paso la prueba T de extrínseco en el nivel de confiabilidad de 99%

Nivel de prueba		
0.1x		
μg tomado	μg hallado	porciento registrado
0.200	0.2509	125.5
0.200	0.2509	125.5
0.200	0.2761	138.1
0.200	0.2258	112.9
0.200	0.2258	112.9
0.200	0.1881	94.1

n = …… 6
mean = …… 118.2
std dev = …… 15.1
CV_1 = …… 0.128

TABLA VI._MÉTODO DE RECUPERACIÓN ANALÍTICA
[Análisis AAS-HGA]

Nivel de prueba								
0.5x			1.0x			2.0x		
μg tomado	μg hallado	porciento	μg tomado	μg hallado	porciento	μg tomado	μg hallado	porciento

Nivel de prueba								
		registrado			registrado			registrado
75	71.23	95.0	150	138.00	92.0	300	258.43	86.1
75	71.47	95.3	150	138.29	92.2	300	258.46	86.2
75	70.02	93.4	150	136.30	90.9	300	280.55	93.5
75	77.34	103.1	150	146.62	97.7	300	288.34	96.1
n=	6				6			6
mean=	97.9				94.4			90.3
std dev=	4.66				2.98			4.30
CV1=	0.048				0.032			0.048
	CV(pooled) = 0.043							

Anejo 1

Parámetros instrumentales para Análisis AAS de llama
Espectrofotómetro de absorción atómica (Perkin-Elmer Model 603)
Llama: Aire/acetileno -magra, azul
Flujo de oxidante: 55
Longitud de onda: 228.8 nm
Ranura: 4 (0.7 nm)
Alcance: UV
Señal: Concentración (4 exp)
Tiempo de integración: 3 sec.

Anejo 2

Parámetros instrumentales para Análisis HGA
Espectrofotómetro de absorción atómica (Perkin-Elmer Model 5100)

Tipo de señal: Zeeman AA
Ancho de ranura: 0.7 nm
Longitud de onda: 228.8 nm
Medición: Area pico
Tiempo de integración: 6.0 sec.
Tiempo BOC: 5 secBOC=Corrección de desviación de trasfondo

Horno de grafito Zeeman
(Perkin-Elmer Modelo HGA-600)

Paso	Tiempo de rampa (sec)	Tiempo de retención (sec)	Temperatura (C)	Flujo de argón (mL/min)	Lectura (sec)
(1) Presecado……	5	10	90	300	_
(2) Secado……	30	10	140	300	_
(3) Calcinado……	10	20	900	300	_
(4) Enfriamiento……	1	8	30	300	_
(5) Atomizado……	0	5	1600	0	-1
(6) Quemado……	1	8	2500	300	_

Apéndice F-Protocolo no mandatorio para monitoreo biológico. 1.0 Introducción

Bajo la regla final de cadmio de OSHA (29 CFR 1910), el monitoreo de especímenes biológicos y varios exámenes médicos periódicos están requeridos para los empleados elegibles. Estos exámenes médicos han de ser conducidos regularmente y el monitoreo médico ha de incluir análisis periódico de cadmio en sangre (CDB), cadmio en orina (CDU), y beta-2-microglobulina en orina (B2MU). Como CDU y B2MU han de ser normalizados a la concentración de creatinina en orina (CRTU), entonces CRTU debe ser analizada en conjunción con análisis de CDU y B2MU.

El propósito de esta protocolo es proveer procedimientos para establecer y mantener la calidad de los resultados obtenidos de los análisis de CDB, CDU y B2MU de los laboratorios comerciales. Los laboratorios conforme a las disposiciones de este protocolo no mandatorio deberá conocerse como "laboratorio participante" . Los datos de monitoreo biológico de estos laboratorios serán evaluados por médicos responsables del monitoreo biológico para determinar las condiciones bajo las cuales los empleados puedan continuar trabajando en localizaciones que exhiban concentraciones de cadmio aerosuspendido en o sobre los niveles de acción (véase los párrafos (l)(3) y (l)(4) de la regla final). Estos resultados también pueden ser usados para apoyar la decisión de remover a los trabajadores de tales localizaciones.

Bajo el programa de monitoreo médico para cadmio, las muestras de sangre y orina deben recogerse a intervalos definidos de los trabajadores por médicos responsables del monitoreo médico; estas muestras deben mandarse a los laboratorios comerciales que realicen los análisis requeridos e informen los resultados de estos análisis a los médicos responsables. Para garantizar la precisión y exactitud y confiabilidad de estos análisis de laboratorio, los laboratorios a los cuales las muestras sean sometidos deben participar en un programa de eficiencia continuado. La disponibilidad de los programas de pruebas de eficiencia puede variar con los análisis realizados.

Para probar la eficiencia en el análisis de CDB, CDU y B2MU; el laboratorio debe participar ya sea en un programa comparativo interlaboratorio operado por el Centre de Toxicologie du Quebec (CTQ), o puede ser un programa equivalente. En la actualidad, ningún laboratorio en los EEUU realiza pruebas de eficiencia de CDB, CDU o B2MU. Bajo este programa, CTQ manda a los laboratorios participantes 18 muestras de cada análisis (CDB,CDU y/o B2MU) anualmente para

análisis. Los laboratorios participantes pueden devolver los resultados de estos análisis al CTQ dentro de cuatro a cinco semanas después de recibir las muestras.

El programa reúne los resultados analíticos de muchos laboratorio participantes para derivar valores medios de consenso de cada una de las muestras distribuidas. Los resultados informados por cada laboratorio son comparados contra estas medias de consenso para cada muestra analizada para determinar la ejecución relativa de cada laboratorio. La eficiencia de un laboratorio participante es una función de la extensión del acuerdo entre los resultados sometidos por los laboratorios participantes y los valores de consenso para la serie de muestras analizadas.

Las pruebas de eficiencia para análisis de CRTU (que debe ser realizado con análisis de CDU y B2MU para evaluar los resultados apropiadamente), también está recomendada. En EEUU, sólo el College of American Pathologists (CAP), actualmente conduce pruebas de eficiencia de CRTU; los laboratorios participantes deben estar acreditados para análisis de CRTU por CAP.

Los resultados de las evaluaciones de eficiencia serán enviados al laboratorio participante por un laboratorio de pruebas, así como a los médicos designados por el laboratorio participante para recibir esta información. Además, el laboratorio participante debe, a petición someter los resultados de su programa de Garantía de calidad/Control de calidad (QA/QC), para cada procedimiento analítico (i.e., CDB, CDU y/o B2MU), a los médicos designados para recibir los resultados de la eficiencia. Para los laboratorios participantes que ofrecen análisis de CDU y/o B2MU, también debe proveerse la documentación QA/QC concerniente para análisis de CRTU. (Los laboratorios deben proveer información sobre QA/QC concerniente al análisis de CRTU directamente al médico peticionario si realizan el análisis internamente; Si el análisis de CRTU es realizado por otro laboratorio bajo contrato, esta información debe ser provista al médico por el laboratorio contratante.)

La información de QA/QC, junto con las mediciones de los especímenes biológicos actuales, deben ser provistos al médico responsable usando el formato estándar. Estos médicos entonces, puede confrontar la información de QA/QC con los resultados de las pruebas de eficiencia para comparar la ejecución relativa de los laboratorios, así como para facilitar la evaluación de los datos de monitoreo de los trabajadores. Esta información apoya las decisiones hechas por el médico con relación al programa de monitoreo biológico y para mandar la remoción médica.

Este protocolo describe procedimientos que pueden ser usados por los médicos responsables para identificar los laboratorios con mayor probabilidad de ser eficientes en el análisis de las muestras usadas en el monitoreo biológico de cadmio; también se provee los procedimientos para el archivo de expedientes e informado por los laboratorios participantes en los programas de pruebas de eficiencia y recomendaciones para asistir a estos médicos a interpretar los resultados analíticos determinados por los laboratorios participantes. Ya que la recolección y manejo de las muestras afecta la calidad de los datos, se hace recomendaciones para estas tareas. Las especificaciones

para los métodos analíticos a ser usados en el programa de monitoreo médico están incluidos en este protocolo también.
En conclusión, este documento tiene la intención de ser un suplemento para caracterizar y mantener la calidad de los datos de monitoreo médico recogidos bajo la regla final de cadmio por OSHA (29 CFR 1910). A OSHA se le ha concedido autoridad bajo la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 para proteger a los trabajadores de los efectos de la exposición a substancias peligrosas en el lugar de trabajo y para mandar el monitoreo adecuado de los trabajadores para determinar cuándo puedan estar ocurriendo efectos adversos a la salud. Este protocolo no mandatorio tiene la intención de proveer guías y recomendaciones para mejorar la precisión y la confiabilidad de los procedimientos usados para analizar las muestras biológicas recogidas como parte del programa de monitoreo médico para cadmio.

2.0. Definiciones

Cuando los términos a continuación aparecen en este protocolo, use las siguientes definiciones :

Precisión: Una medida de la variación de una serie de datos. La variación es un error sistemático que es inherente a un método o causado por algún artefacto o idiosincrasia del sistema de medición. La variación está caracterizada por una desviación consistente (positiva o negativa), en los resultados de un valor de referencia aceptado.

Media aritmética: La suma de las mediciones de una serie dividida por el número de mediciones en una serie.

Muestras ciegas: Un procedimiento de control de calidad en el cual la concentración de analizado en las muestras debe ser desconocida al analista al momento en que se realiza el análisis.

Coeficiente de variación: La razón de la desviación estándar de una serie de mediciones a la media (aritmética o geométrica), de las mediciones.

Muestras de cumplimiento: Muestras de los trabajadores expuestos mandadas a un laboratorio participante para análisis.

Gráficas de control: Gráfica es una representación de los resultados de las muestras de control de calidad de las muestras analizadas por un laboratorio participante,

Límites de control: Límites que definen cuándo un procedimiento analítico excede a los parámetros aceptables; los límites de control proveen un método de avaluar la precisión del análisis, laboratorios y corridas analíticas discretas.

Muestras de control: Muestras de control de calidad. F/T: La cantidad medida de un analito

dividido por el valor teórico (definido a continuación), para ese analito en la muestra analizada; esta razón es una medida de la recuperación para una muestra de control de calidad.

Media geométrica: El antilogaritmo natural de la media de una serie de datos logarítmicamente transformados naturales.

Deviación geométrica estándar: El antilogaritmo de la desviación estándar de una serie de datos logarítmicamente transformados.

Límite de detección: Usando un nivel de confiabilidad predefinido, este es el valor medido más bajo al cual alguno del material medido es probable que venga de la muestra.

Media: Una tendencia central de una serie de datos; en este protocolo, esta media está definida como la *media aritmética* (véase la definición de media aritmética anterior), a menos que se establezca de otro modo.

Ejecución: Una medida de la calidad general de los datos informados por laboratorio.

Agrupamientos: Grupos de muestras de control de calidad a ser establecidos para cada valor meta identificado a continuación), de un analito. Para el protocolo provisto en el anejo 3, por ejemplo, el valor teórico de las muestras de control de calidad del agrupamiento debe estar dentro de un alcance definido como más o menos ($\pm$) 50% del valor meta. Dentro de cada agrupamiento de analito, debe haber muestras de control de calidad de al menos cuatro valores teóricos.

Precisión: La capacidad de satisfacer un nivel especificado de ejecución de analito.

Muestras de eficiencia: Especímenes, los valores de los cuales son desconocidos a cualquiera en el laboratorio participante y los cuales son sometidos por un laboratorio participante para pruebas de eficiencia.

Calidad o datos de calidad: Una medida de la confiabilidad en el valor de medición.

Muestras de control de calidad (QC): Especímenes, el valor del cual es desconocido al analista pero conocido al personal de QA/QC apropiado del laboratorio participante; cuando usado como parte de un programa de QA/QC, los valores teóricos de estas muestras no deben ser conocidos al analista hasta que los análisis sean completados. Las muestras de QC han de ser corridas en series consistentes de una muestra de QC de cada agrupamiento (véase la definición de “agrupamiento”, anterior).

Sensitividad: Para propósitos de este protocolo, el límite de detección.

Desviación estándar: Una medida de la distribución o difusión de una serie de datos alrededor de la media; la desviación estándar es igual a la raíz cuadrada positiva de la variante y está expresada en las mismas unidades que las mediciones originales de la serie datos.

Estándares: Muestras con valores conocidos por el analista y usados para calibrar el equipo y cotejar la calibración durante una corrida analítica. En un programa de QA/QC de laboratorio, el valor de los estándares debe exceder a los valores obtenidos para las muestras de cumplimiento, de manera que el valor estándar más bajo esté cerca del límite de detección y el estándar más alto sea más alto que la muestra de cumplimiento más alta o las muestras de QC. Los estándares de al menos tres valores diferentes han de ser usados para la calibración y deben ser construidos de al menos dos fuentes diferentes.

Valor meta: Aquellos valores de CDB, CDU o B2MU que activen alguna acción según prescrito en la sección de vigilancia médica del texto reglamentario de la regla final de cadmio. Para CDB, los valores meta son 5, 10 y 15 g/L. Para CDU, los valores meta son 3, 7 y 15 g/g CRTU. Para B2MU, los valores meta son 300, 750 y 1500 g/g CRTU. (Nótese que los meta pueden variar como una función de límite).

Valores teóricos (o cantidad teórica): La concentración informada de las muestras de control de calidad (o estándar de calibración), derivada de las caracterizaciones de la muestra.

Valor o valor de medición: El resultado numérico de una medición.

Variación: Una medida de la distribución o difusión de una serie de datos alrededor de la media: la variación es la suma de los cuadrados de las diferencias entre la media y cada medición discreta dividida por uno menos del número de las mediciones en la serie de datos.

3.0. Protocolo.

Este protocolo provee procedimientos para caracterización y mantenimiento de la calidad de resultados analíticos derivados para el programa de monitoreo médico mandado para trabajadores bajo la norma final de cadmio.

3.1 Perspectiva

Los objetivos de este protocolo es asegurar que la data del monitoreo médico es de suficiente calidad para facilitar la interpretación apropiada. Los objetivos de calidad de datos (DQCs), definidos para el programa de monitoreo médico están resumidos en la Tabla 1. Basado sobre la información disponible, los DQCs presentados en la Tabla 1 deben ser alcanzables por la mayoría

de los laboratorios que ofrezcan los análisis requeridos comercialmente; OSHA recomienda que sólo los laboratorios que cumplan con estos DQCs sean usados para el análisis de las muestras biológicas recogidas para monitorear exposición a cadmio.

Tabla 1.-Objetivos de calidad de datos (DQCs) recomendados para el programa de monitoreo médico de cadmio

Agrupamiento de analito/concentración	Límite de detección	Precisión (CV)	Exactitud
Cadmio en sangre……	0.5 g/l……	……	± 1 g/l o 15% de la media
≤2	……	40%	
g/l……	……	20%	
> 2	0.5 g/l	……	
g/l……	creatinina……	40%	± 1 g/l o 15% de la media
Cadmio en orina……	……	20%	
≤ 2 g/l creatinina……	……	……	
> 2 g/l	100 g/g creatinina……	5%	
creatinina……	……		± 15% de la media
-2-microglobulina en orina……			
100 g/g creatinina……			

Para satisfacer las DQCs presentados en la Tabla 1., OSHA provee las siguientes guías:

1. Los procedimientos para la recolección y manejo de sangre y orina están especificados (Sección 3.4.1 de este protocolo);

2. Métodos analíticos preferidos para el análisis de CDB, CDU y B2MU están definidos (y un método para la determinación de CRTU también está especificado, ya que los resultados de CDU y B2MU han de ser normalizados al nivel de CRTU).

3. Se describe los procedimientos para identificar laboratorios con probabilidad de proveer los análisis requeridos en una manera precisa y confiable.

4. Estas guías (Secciones 3.2.1 a 3.2.3. y la Sección 3.3), incluyen recomendaciones concernientes a los programas internos de QA/QC para los laboratorios participantes, así como niveles de eficiencia através de la participación en un programa de eficiencia interlaboratorio;

5. Los procedimientos de archivo de expedientes para QA/QC (Sección 3.3.2) y para informar los

resultados de QC/QA (Sección 3.3.3.); y

6. Se especifica los procedimientos para interpretar los resultados del monitoreo médico (Sección 3.4.3.).

Los métodos recomendados para el monitoreo biológico de los trabajadores elegibles son:

1. El método de Stoeppler and Brandt (1980), para determinaciones de CDB (límite de detección: 0.5 g/l);

2. El método de Pruszkowska et al., (1983) para determinaciones de CDU (límite de detección; 0.5 g/l de orina); y

3. El juego de prueba Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), para la determinación del límite de detección de B2MU (límite de detección: 100 g/l de orina).

Debido a que CDU y B2MU deben ser informados en g/g CRTU, se recomienda una determinación independiente de CRTU. Así, el método del OSHA Salt Lake City Technical Center (OSLTC) (OSHA, sin fecha) y el método Jaffe (Du Pont, sin fecha), para la determinación de CRTU están especificados bajo este protocolo (i.e., cualquiera de estos dos métodos puede ser usado). Nótese que aunque los límites de detección no están informados para ninguno de los métodos de CRTU (0.9-1.7 g/l), están muy sobre los límites probables de detección para cualquiera de estos métodos (Harrison, 1987).

Los laboratorios que usan método alternativos debe someter suficientes datos a los médicos responsables que demuestren que el método alternativo es capaz de satisfacer los objetivos de calidad de datos del programa. Tales laboratorios también deben someter un plan de QA/QC que documente la ejecución de un método alternativo en una manera enteramente equivalente a los planes de QA/QC propuestos en la Sección 3.3.1.

3.2. Deberes del médico responsable

El médico responsable evaluará los resultados del monitoreo médico provistos por los laboratorios participantes para determinar si tales laboratorios son eficientes y han satisfecho las recomendaciones de QA/QC. Al determinar qué laboratorios emplear para este propósito, estos médicos deben revisar los datos de eficiencia y QA/QC sometidos a ellos por los laboratorios participantes.

Los laboratorios participantes deben demostrar eficiencia para cada analito (CDU, CDB y B2MU), muestreado bajo el programa de monitoreo biológico. Los laboratorios participantes envueltos en análisis de CDU y B2MU, también demuestran eficiencia para el análisis de CRTU, o provee

evidencia de un contracto con un laboratorio eficiente en análisis de CRTU.

3.2.1 Recomendaciones para seleccionar entre los laboratorios existentes

OSHA recomienda que los laboratorios existentes que provean análisis comercial para CDB, CDU y/o B2MU para el programa de monitoreo médico satisfaga los siguientes criterios:

1. Debe haber realizado análisis comercial para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU) regularmente durante los últimos dos años;

2. Debe proveer al médico responsable de un plan de QA/QC interno;

3. Si se realiza análisis de CDU o B2MU, el laboratorio participante debe estar acreditado por CAP para análisis de CRTU y debe estar matriculado en el estudio de CAP correspondiente (nótese que los credenciales alternativas pueden ser aceptables pero la aceptabilidad ha de estar determinada por el médico responsable); y
4. Debe haberse matriculado en el programa de comparación interlaboratorio de CTQ para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU).

Los laboratorios participantes deben someter la documentación apropiada que demuestre cumplimiento con los criterios anteriores al médico responsable. Para demostrar cumplimiento con el primero de los criterios anteriores, los laboratorios participantes deben someter la siguiente documentación para cada analito que planifiquen analizar (nótese que cada documento debe cubrir un período de al menos ocho trimestres consecutivos y el período designado por el término "análisis regular"es al menos una vez al trimestre);

1. Copias de los informes de laboratorio que provean resultados de análisis regulares del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU);

2. Copias de uno o más contratos firmados y ejecutados para la provisión de análisis regular del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU); o

3. Copias de las facturas mandadas a uno o más clientes pidiendo pago por los servicios provistos de análisis regular del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU). Cualquiera que sea la forma de documentación sometida, los procedimientos analíticos conducidos deben estar identificados directamente. Los formularios que son copiados para sumisiones al médico responsable también deben identificar al laboratorio que proveyera estos análisis.

Para demostrar cumplimiento con el segundo de los criterios anteriores, el laboratorio debe someter al médico responsable un plan de QA/QC detallando los procedimientos de operación estándar a ser adoptados para satisfacer los procedimientos de QA/QC recomendados para el análisis de cada analito específico (CDB, CDU y/o B2MU). Los procedimientos para el

programa de QA/QC interno están detallados en la Sección 3.3.1. a continuación.

Para satisfacer el tercero de los criterios anteriores, los laboratorios que analizan CDU o B2MU también deben someter un plan de QA/QC para análisis de creatinina (CRTU); el plan de QA/QC y análisis de caracterización para CRTU debe venir del laboratorio que realice los análisis de CRTU, aún si el análisis de CRTU ha de ser realizado por un laboratorio contratado.

Los laboratorios que se matriculen en el programa de CTQ (para satisfacer el último de los criterios anteriores), debe remitir con la solicitud de matrícula, una cuota inicial de $100 por analito, (Nótese que esta cuota es sólo un estimado y está sujeta a revisión sin aviso). Los laboratorios deben indicar en la solicitud que están de acuerdo en tener resultados de pruebas eficientes enviados por el CTQ directamente al médico designado por los laboratorios participantes.

Una vez la solicitud del laboratorio sea procesada por el CTQ, al laboratorio se le asignará un número de código que será provisto al laboratorio en el formulario de confirmación inicial junto con la identificación de los analitos específicos para los cuales esté participando el laboratorio. La confirmación de participación será mandada por el CTQ a los médicos designados por los laboratorios solicitantes.

3.2.2. Revisión recomendada de los laboratorios seleccionados para realizar análisis

Seis meses después de ser seleccionado inicialmente para realizar las determinaciones de analito, el estado de los laboratorios participantes debe ser revisado por los médicos responsables. Tales revisiones deben ser repetidas cada seis meses o cuandoquiera que se reciba documentación de eficiencia o QA/QC adicional (lo que ocurra primero).

Tan pronto como el médico responsable haya recibido los resultados de CTQ de las primeras tres rondas de pruebas de eficiencia (i.e., tres series de tres muestras cada una para (CDB, CDU y/o B2MU), para un laboratorio participante, el estado de la participación continuada del laboratorio debe ser revisado. Durante el mismo período inicial de seis meses, los laboratorios participantes también deben proveer a los médicos responsables los resultados de su programa de QA/QC interno, usado para avaluar la ejecución para cada analito (CDB, CDU y/o B2MU), para el cual el laboratorio realice determinaciones. Esta información debe ser sometida usando los formularios y documentación apropiados.

El estado de cada laboratorio participante debe ser determinado para cada analito (i.e., si el laboratorio satisface las guías de eficiencia mínimas basado sobre las muestras de eficiencia enviadas por el CTQ y los resultados del programa de QA/QC interno del laboratorio). Para mantener la eficiencia de análisis de CDB, CDU y/o B2MU durante la primera revisión, el laboratorio debe satisfacer los requisitos de al menos dos de tres de las muestras de eficiencia en

cada una de las tres rondas completadas durante el período de seis meses. La eficiencia debe ser mantenida para los analitos para los cuales el laboratorio conduzca determinaciones.

Para continuar con la participación para análisis de CDU y/o B2MU, los laboratorios también deben mantener la acreditación para CRTU en el programa de CAP y participar en los estudios de CAP o deben contratar los análisis de CDU y B2MU a un laboratorio que satisfaga estos requisitos (o que puedan proveer documentación de acreditación/participación en un programa equivalente).

El requisito de ejecución para análisis de CDB está definido como un resultado analítico dentro de ± 1 g/l de sangre o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de 1 g/l, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de 2 g/l. El propósito de redefinir el intervalo aceptable para bajos valores de CDB es exhortar al informado apropiado de los valores actuales obtenidos durante la medición; los laboratorios, por lo tanto, no serán penalizados (en términos de un alcance estrecho de aceptabilidad), por informar las concentraciones medidas menores de 1 g/l .

El requisito de ejecución para análisis de CDU está definido como un resultado analítico dentro de ± 1 g/l de orina o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de 1 g/l de orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de 2 g/l de orina. Los laboratorios también deben demostrar eficiencia en el análisis de creatinina según definido por CAP. Nótese que el informe de resultados de CDU distintos de las muestras de eficiencia para el CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), debe estar acompañado de los resultados de análisis para CRTU y que estas dos series de resultados deben estar combinados para proveer una medida de CDU en unidades de g/g CRTU.

El requisito de ejecución para B2MU está definido como los resultados analíticos dentro de ± 15% de la media de consenso. Nótese que informa resultados de B2MU, distintos de las muestras de eficiencia para el CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), debe estar acompañado de los resultados de análisis para CRTU y que estas dos series de resultados deben estar combinados para proveer una medida de B2MU en unidades de g/g CRTU.

No hay cotejos de ejecución recomendados para análisis de CRTU. Según establecido previamente, los laboratorios que realizan análisis de CRTU en apoyo de análisis de CDU o B2MU deben estar acreditados por CAP y participar en el estudio de CAP para CRTU.

Siguiente a la primera revisión, el estado de cada laboratorio participante debe ser reevaluado a intervalos regulares (i.e., correspondiente al recibo de los resultados de cada ronda sucesiva de

pruebas de eficiencia y la sumisión de informes del programa de QA/QC del laboratorio participante).

Después de un año de recoger resultados de pruebas de eficiencia, debe añadirse los siguientes criterios de eficiencia a la serie de criterios usados para determinar el estado del laboratorio participante (para análisis de CDB, CDU y/o B2MU); un laboratorio participante no debe fallar los requisitos de ejecución por más de cuatro muestras de las seis rondas consecutivas más recientes usadas para avaluar la eficiencia para CDB, CDU y/o B2MU (i.e., un total de 18 muestras de eficiencia discretas para cada analito). Nótese que ese requisito no substituye, sino que suplementa, la recomendación de que el laboratorio debe satisfacer el criterio de ejecución para al menos dos de las tres muestras probadas para cada ronda del programa.

3.2.3. Recomendaciones para seleccionar entre los laboratorios recientemente formados (o laboratorios que previamente hubieran fallado en cumplir con las guías de protocolo)

OSHA recomienda que los laboratorios que no hayan provisto previamente análisis comerciales de CDB, CDU y/o B2MU (o lo haya hecho por un período de menos de dos años), o que haya provisto estos análisis por dos o más años pero no haya conformado previamente las guías de protocolo, debe satisfacer las siguientes disposiciones para cada analito para el cual se haga determinaciones han de hacerse antes de ser seleccionados para analizar muestras biológicas bajo el programa de monitoreo médico.

1. Someter al médico responsable el programa de QA/QC interno que detalle los procedimientos de operación estándar a ser adoptados para satisfacer las guías de QA/QC (las guías para los programas de QA/QC internos están detalladas en la sección 3.3.1.;

2. Someter al médico responsable los resultados de los análisis de caracterización para cada analito para el cual se haga determinaciones;

3. Someter al médico responsable los resultados del período inicial de seis meses del programa de QA/QC interno para cada analito para el cual se haga determinaciones (si no se ha conducido análisis comerciales previamente, debe completarse un mínimo de dos pruebas de estandarización para cada analito por mes por el período de seis meses;

4. Matricularse en el programa de CTQ para el analito apropiado para el cual haya de hacerse determinaciones y disponer para que el programa de CTQ someta la confirmación inicial de los resultados de participación y eficiencia directamente al médico designado. Nótese que el médico designado deber recibir los resultados de tres rondas completas del programa de CTQ antes de aprobar un laboratorio para participación en el programa de monitoreo biológico;

5. Los laboratorios que busquen participación para análisis de CDU y B2MU deben someter al médico responsable la documentación de la acreditación por CAP para análisis de CRTU

realizados en conjunto con las determinaciones de CDU y/o B2MU (si el análisis de CRTU es conducido por un laboratorio de contrato, este laboratorio debe someter prueba de acreditación de CAP al médico responsable); y

6. Debe someterse la documentación en un formulario apropiado.

Para participar en análisis de CDB, CDU y/o B2MU, el laboratorio debe satisfacer los criterios anteriores por un mínimo de dos de tres muestras de eficiencia provistas en cada una de tres rondas del programa de CTQ durante un período de seis meses; este procedimiento debe ser completado para cada analito apropiado. La eficiencia debe ser mantenida para cada analito para continuar la participación Nótese que los laboratorios que busquen participación para CDU o B2MU también debe discutir los requisitos de ejecución para CRTU, que envuelva proveer evidencia de acreditación por CAP y participación en los estudios de CAP (o un programa equivalente).

El requisito de ejecución para el análisis de CDB está definido como el resultado analítico dentro de ± 1 g/l o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de 1 g/l, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de 2 g/l. El propósito de redefinir el intervalo aceptable para valores de CDB para exhortar al informe apropiado de los valores actuales obtenidos durante las mediciones; los laboratorios, por lo tanto, no serán penalizados (en términos de alcance de aceptabilidad estrecho), para informar concentraciones medidas de menos de1 g/l.

El requisito de ejecución para el análisis de CDU está definido como el resultado analítico dentro de ± 1 g/l o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de 1 g/l orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de 2 g/l orina. Los requisitos de ejecución para el análisis acompañante de CRTU (definido por CAP), también debe cumplirse. Nótese que el informe de los resultados de CDU distintos de las pruebas de eficiencia para CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), deben estar acompañados de los resultados del análisis de CRTU y estas dos series de resultados deben ser combinados para proveer una medida de CDU en unidades de g/g CRTU.

El requisito de ejecución para el análisis de CDU está definido como el resultado analítico dentro de ± 1 g/l o 15% de orina de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de ± 1 g/l de orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de 2 g/l de orina. Los requisitos de ejecución para el análisis acompañante de CRTU (definido por CAP), también debe cumplirse. Nótese que el informe de los resultados de CDU distintos de las pruebas de eficiencia para CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), deben estar acompañados de los resultados del análisis de CRTU y estas dos series de resultados deben ser combinados para

proveer una medida de CDU en unidades de g/g CRTU.

El requisito de ejecución para el análisis de B2MU está definido como el resultado analítico dentro del ± 15% de la media de consenso . Nótese que el informe de los resultados de B2MU distintos de las pruebas de eficiencia para CTQ, deben estar acompañados de los resultados del análisis de CRTU y estas dos series de resultados deben ser combinados para proveer una medida de B2MU en unidades de g/g CRTU.

Una vez el nuevo laboratorio haya sido aprobado por el médico responsable para conducir la determinación de analito, el estado de esta aprobación debe ser revisado periódicamente por el médico responsable por criterio presentado bajo la Sección 3.2.2.

Los laboratorios que no hayan obtenido la aprobación del médico responsable previamente para conducir determinaciones de uno o más analitos debido a la falta de cumplimiento con los criterios definidos anteriormente para los laboratorios existentes (Sección 3.2.1), puede obtener aprobación mediante la satisfacción de los criterios para los laboratorios recién formados, definido bajo esta sección; para estos laboratorios, el segundo de los criterios anteriores puede ser satisfecho sometiendo una nueva serie de análisis de caracterización para cada analito para el cual haya de hacerse determinaciones.

La reevaluación de estos laboratorios queda a discreción del médico responsable. La reevaluación, que normalmente toma alrededor de seis meses puede ser expedida si el laboratorio puede alcanzar el 100% de cumplimiento con los criterios de las pruebas de cumplimiento usando las seis muestras de cada analito sometido al programa de CTQ durante las primeras dos rondas de pruebas de eficiencia.
Para los laboratorios que busquen la reevaluación para análisis de CDU o B2MU, también deben satisfacer las guías para análisis de CRTU, incluyendo la acreditación para análisis de CRTU por CAP y la participación en el programa de estudio de CAP (o acreditación/participación en un programa equivalente).

2.2.4. Futuras modificaciones a las guías de protocolo

Según los laboratorios participantes obtienen experiencia con el análisis de CDB, CDU y B2MU, se anticipa que la ejecución alcanzable por la mayoría de los laboratorios debe mejorar hasta que se acerque a lo informado por los grupos de estudio que desarrollaron cada método. OSHA, por lo tanto, puede elegir recomendar guías de ejecución más estrictas en el futuro según la ejecución general mejora.

3.3. Guías para archivo de expedientes e informe

Para cumplir con estas guías, los laboratorios participantes deben satisfacer los criterios y

recomendaciones de ejecución antes establecidos, así como seguir las disposiciones de QA/QC interno, archivo de expedientes e informes.

Si un laboratorio participante no cumple las disposiciones de estas guías, se recomienda que el médico responsable desaprueba los análisis subsiguientes de muestras biológicas por ese laboratorio hasta que demuestre cumplimiento con estas guías. Al ser desaprobado, las muestras biológicas deben mandarse a un laboratorio que pueda demostrar cumplimiento con estas guías, al menos hasta que el laboratorio anterior sea reevaluado por el médico responsable y hallado en cumplimiento.

Debe practicarse los siguientes procedimientos de archivo de expedientes e informe por los laboratorios participantes.

3.3.1 Procedimientos de Garantía de calidad/Control de calidad interno

Los laboratorios que participen en el programa de monitoreo de cadmio deben desarrollar y mantener un programa interno de garantía de calidad/control de calidad (QA/QC) que incorpore los procedimientos para establecer y mantener controles para cada uno de los procedimientos analíticos (Determinaciones de CDB, CDU y/o B2MU), para los cuales el laboratorio esté buscando participación. Para laboratorios que analicen CDU y/o B2MU, también debe establecerse un programa de QA/QC para CRTU.

La documentación escrita de los procedimientos de QA/QC deben estar descritos en un plan de QA/QC; este plan debe contener la siguiente información: Procedimientos de aceptación y manejo de muestras (i.e., cadena de custodia); procedimientos de preparación de muestras; parámetros de preparación de muestras; procedimientos de calibración y cálculos. La documentación de los procedimientos de QA/QC debe ser suficiente para identificar problemas analíticos, definir criterios bajo los cuales los análisis de cumplimiento sean suspendidos y describir los procedimientos para las acciones de corrección.

3.3.1.1. *Procedimientos de QA/QC para establecer control de los análisis de CDB y CDU.*

El programa de QA/QC para CDB y CDU debe tratar, como mínimo, los procedimientos envueltos en calibración, establecimiento de límites de control, análisis de QC interno y mantenimiento de control y protocolos de acciones de corrección. Los laboratorios participantes deben desarrollar y mantener procedimientos para asegurar que el análisis de las muestras de cumplimiento estén dentro de los límites de control y que estos procedimientos estén documentados cuidadosamente en un plan de QA/QC.

Un protocolo no mandatorios de QA/QC está presentado en el Anejo 1. Este anejos ilustra los procedimientos que deben tratarse en un programa apropiado de QA/QC.

Calibración. Antes de cualquier corrida analítica, el instrumento analítico debe ser calibrado. La calibración debe realizarse al comienzo de cada día en el cual se corra muestras de cumplimiento de QC. Una vez se establece la calibración, puede correrse las muestras de control de calidad o cumplimiento. No empece el tipo de las muestras corridas, alrededor de cada quinta muestra debe ser un estándar para asegurar que la calibración se mantenga.

La calibración está siendo mantenida si el estándar está dentro de ± 15% de este valor teórico. Si un estándar es mayor de ± 15% de su valor teórico, la corrida ha excedido a los límites de control debido a error de calibración; la serie completa de muestras debe entonces ser reanalizada después de recalibrar o los resultados deben ser recalculados basado sobre una curva estadística derivada de la serie de muestras.

Es esencial que el valor más alto del estándar analizado sea más alto que la muestra más alta analizada; puede ser necesario, por lo tanto, correr un estándar alto al final de la corrida, que haya sido seleccionado basado sobre los resultados obtenidos durante el curso de la corrida (i.e., más alto que cualquier estándar analizado hasta ese punto).

Los estándares deben mantenerse fresco; según envejecen las muestras, deben ser comparados con los nuevos estándares y substituirse, si es necesario.

Análisis de control de calidad interno. Las muestras de QC deben ser determinadas entremezcladas con análisis de muestras de cumplimiento. Como mínimo, estas muestras deben correrse a un índice de 5% de las muestras de cumplimiento o al menos una serie de muestras de QC por análisis de muestras de cumplimiento, lo que sea mayor. Si sólo se corre dos muestras, deben contener diferentes niveles de cadmio.

Las muestras de QC pueden obtenerse como materiales de referencia comercialmente disponible y/o puede ser internamente preparado. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas o comparadas a un material de referencia para el cual haya un valor de consenso disponible.
Los niveles de cadmio contenidos en las muestras de QC no deben ser conocidos al analista antes de informar los resultados del análisis.

Los resultados de QC interno deben ser marcados en una gráfica, en manera que describa la recuperación de muestra y los límites de control de laboratorio.

Límites de control internos. El protocolo de laboratorio para evaluar análisis de QC interno por límites de control deben estar claramente definidos. Los límites pueden estar basados sobre métodos estadísticos (por ejemplo, como 2 de la recuperación media del laboratorio), o como límites de probar eficiencia (por ejemplo, ± 1 g/l o 15% de la media, lo que sea mayor).

Los límites estadísticos que excedan a ± 40% deben ser reevaluados para determinar la fuente de

error en el análisis.

Cuando se excede a los límites de laboratorio, el trabajo analítico debe terminar hasta que la fuente del error sea determinada y corregida; las muestras de cumplimiento afectadas por el error deben ser reanalizadas. Además, el protocolo de laboratorio debe tratar cualesquiera tendencias inusuales que se desarrollen, que puedan estar alterando los resultados. Numerosos resultados consecutivos sobre o bajo las recuperaciones medias de laboratorio o fuera de los límites estadísticos del laboratorio indican que pueden haberse desarrollado problemas.

Acciones correctivas. El plan de QA/QC debe documentar en detalle las acciones específicas tomadas si se excede a los límites de control o se desarrollan tendencias inusuales. Las acciones correctivas deben señalarse de forma apropiada, acompañado por la documentación de apoyo.

Además de estas acciones, los laboratorios deben incluir cualesquiera acciones adicionales que sean necesarias para garantizar que los datos precisos sean informados al médico responsable.

Materiales de referencia. Los siguientes materiales de referencia pueden estar disponibles:

Cadmio en sangre (CDB)

1. Centre de Toxicologie du Quebec, Le Centre Hospitalier de l'Universite Laval, 2705 boul. Laurier, Quebec, Que., Canada G1V 4G2. (Preparado seis veces al año a 1-15 g Cd/l.)

2. H. Marchandise, Community Bureau of Reference-BCR, Directorate General XII, Commission of European Communities, 200 rue de la Loi, B-1049; Brussels, Belgium. (Preparado como Bl CBM-1 a 5.37 g Cd/l y Bl CBM-2 a 12.38 g Cd/l.)

3. Kaulson Laboratories Inc., 691 Bloomfield Ave., Caldwell, NJ 07006; tel: (201) 226-9494, FAX (201) 226-3244. (preparado como #0141 [As, CD, Hg, Pb] a dos niveles.)

Cadmio en orina (CDU)

1. Centre de Toxicologie du Quebec, Le Centre Hospitalier de l'Universite Laval, 2705 boul. Laurier, Quebec, Que., Canada G1V 4 G2 (Preparado seis veces al año.)

2. National Institute of Standards and Technology (NIST), Dept. of Commerce, Gaithersburg, MD; tel (301) 975-6776. (Preparado como SRM 2670 orina congelada-seca [metales]; la serie incluye niveles elevados y normales de metales; cadmio está certificado para nivel elevado de 88.0 g/l en orina reconstituida.)

3. Kaulson Laboratories Inc., 691 Bloomfield Ave. Caldwell, NJ 07006, tel: (201) 226-9494, FAX (201) 226-3244. (Preparado como #0140 [As, Cd, Hg, Pb] a dos niveles).

3.3.1.2. Procedimientos de QA/QC para establecer control de B2MU

Debe desarrollarse un plan escrito de QA/QC para análisis B2MU. El plan de QA/QC debe estar contenido en un protocolo similar a aquellos protocolos desarrollados para el análisis de CDB/CDU. Las diferencias en análisis pueden ameritar algunas diferencias en el protocolo de QA/QC pero los procedimientos para garantizar la integridad analítica debe ser desarrollada y seguida.

Ejemplo de sumarios de ejecución que pueden ser provistas incluyen mediciones de exactitud (i.e., las medias de los valores medidos versus los valores meta para las muestras de control), y precisión (i.e., basado sobre la duplicación de análisis). Se recomienda que las mediciones de exactitud y precisión sean comparadas a aquellas informadas como alcanzables por Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), para determinar si y cuándo haya surgido análisis insatisfactorios. Si el error de medición es de una o más de las muestras de 15%, la corrida excede al límite de control. Similarmente, esta decisión está ameritada cuando el CV promedio para muestras duplicadas sea mayor de 5%.

3.3.2. Procedimientos para archivo de expedientes

Para satisfacer los requisitos de informe para análisis comercial de CDB, CDU y/o B2MU realizados para el programa de monitoreo médico mandado bajo la regla de cadmio, los laboratorios participantes deben mantener la siguiente documentación para cada analito:

1. Para cada instrumento analítico en el cual se haga determinaciones analíticas, expedientes relacionados a la calibración más reciente y los análisis de muestras de QC;

2. Para estos instrumentos, un expediente tabulado para cada analito de aquellas determinaciones halladas dentro o fuera de los límites de control durante los pasados dos años;

3. Los resultados de los dos años previos de los análisis de muestras de QC conducidos bajo el programa interno de QA/QC (esta información debe ser: Provista para cada analito para el cual se haga determinaciones y para cada instrumento analítico usado para este propósito, suficiente para demostrar que los programas de QA/QC estén siendo ejecutados apropiadamente y consistente con los datos mandados al médico responsable).

4. Copias duplicadas de los resultados de monitoreo para cada analito mandado a los clientes durante la cinco años previos, así como la información asociada; material de apoyo tal como formularios de cadena de custodia debe ser retenido; y

5. Resultados de pruebas de eficiencia y materiales relacionados recibidos durante la participación

en el programa de pruebas interlaboratorio CTQ durante los últimos dos años también deben ser tabulados para proveer un expediente en serie del error relativo (derivado por la Sección 3.3.3., a continuación)

3.3.3. Procedimientos de informe

Los laboratorios participantes deben mantener estos documentos: planes de programa de QA/QC; informes de estado de QA/QC ; informes de programa de eficiencia de CTQ e informes de datos analíticos. La información que debe ser incluida en estos informes está resumida en el Tabla 2; debe mandarse una copia de cada informe al médico responsable.

Tabla 2. Procedimientos de informe para laboratorios participantes en el programa de monitoreo médico de cadmio.

Informe	Frecuencia (agenda)	Contenido
1 Plan de programa de QA/QC	Una vez (inicialmente)	Una descripción detallada del protocolo de QA/QC a ser establecido por el laboratorio para mantener control de los determinadores de analito.
2 Informe de estado de QA/QC……	Cada dos meses	Resultados de las muestras de QC incorporadas a las corridas regularespara cada instrumento (durante el período a partir del último informe).
3 Informe de eficiencia……..	Anejado a todo informe de datos	Resultados del último año completo de muestras de eficiencia sometidas al programa CTQ. Resultados de las 100 muestras de QC más recientes incorporadas a las corridas regulares para cada instrumento.
4 Informe de datos analíticos.	Para todos los informes de resultados de datos	Fecha en que se recibió la muestra. Fecha en que la muestra fue analizada. Información de la cadena de custodia apropiada, Tipos de análisis realizados. Resultados de los análisis pedidos. Copia del informe más reciente de eficiencia.

Según señalado en la Sección 3.3.1. Debe desarrollarse un plan de programa de QA/QC que documente los procedimientos de QA/QC interno (definido bajo la Sección 3.3.1.), a ser implantado por el laboratorio participante para cada analito: este plan debe proveer una lista que identifique cada instrumento usado al hacer determinaciones de analito.
El informe de estado de QA/QC debe escribirse bimensualmente para cada analito. En este informe, los resultados del programa de QC durante el período de informe debe ser informado para cada analito en la siguiente manera: El número (N) de muestras de QC analizadas durante el período; una tabla de los nivel meta definidos para cada muestra y los valores correspondientes medidos; la media del valor F/T (según definido a continuación), para la serie de muestras de QC corridas durante el período; y el uso de $X \pm \wedge$ (según definido a continuación), para la serie de

muestras de QC corrida durante el período como medida de precisión.

Según señalado en la Sección 2, un valor F/T para una muestra de QC es la razón de la concentración medida de analito a la concentración establecida (i.e., referencia), de analito para esa muestra de QC. La ecuación a continuación describe la derivación de la media para valores F/T, X (con N el número total de muestras analizadas):

La desviación estándar, , para estas mediciones está derivada usando la siguiente ecuación (nótese que 2 es el doble de este valor);

$$\sigma = \left[\frac{\sum\left(F/T - \overline{X}\right)^2}{n-1}\right]^{\frac{1}{2}}$$

El protocolo de QA/QC no mandatorio (véase el Anejo 1), indica que las muestras de QC deben estar divididas en varios agrupamientos discretos y un estimado separado de precisión para cada agrupamiento que debiera derivarse. Debe proveerse varios estimados de precisión para las concentraciones que difieran en valor promedio. Estas medidas de precisión pueden ser usadas para documentar las mejoras en ejecución con relación al agrupamiento combinado.

Los laboratorios participantes deben usar el programa de eficiencia de CTQ para cada analito. Los resultados del programa serán enviados por CTQ directamente al médico designado por los laboratorios participantes. Los resultados de eficiencia del programa de CTQ son usados para establecer los resultados de precisión de cada laboratorio participante y debe ser provisto al médico responsable para usarse en análisis de tendencia. Un informe de eficiencia consistente en estos resultados de eficiencia debe acompañar a los informes de datos como un anejo.

Para cada analito, el informe de eficiencia debe incluir los resultados de las seis rondas de eficiencia previas en el siguiente formato:

1. Número (N) de muestras analizadas

2. Media de los niveles meta (1/N) T_i , con T_i siendo una media de consenso para la muestra;

3. Media de las mediciones (1/N) M_i , con M_i siendo una medición de muestra;

4. Una medida de error está definida por:

$$(1/N)\sum(T_i - M_i)^2$$

Los informes de datos analíticos deben ser sometidos a los médicos responsables directamente. Para cada muestra, informe la siguiente información: La fecha en que se recibió la muestra; la fecha en que la muestra fue analizada; información de la cadena de custodia apropiada; los tipos de análisis realizados y los resultados de los análisis. Esta información debe ser informada en un formulario similar al formulario provisto. El informe de eficiencia más reciente debe acompañar a los informes de datos analíticos (como anejo).

Los intervalos de confiabilidad para los resultados analíticos deben ser informados como $X \pm 2$, con X siendo el valor medido y 2 , la desviación estándar calculada según descrita anteriormente.

Para resultados de CDU y B2MU, que estén combinados con mediciones de CRTU para el informe apropiado, los límites de confiabilidad de 95% están derivados de los límites para CDU o B2MU, (p) y los límites para CRTU (q), como sigue:

$$\frac{X}{Y} \pm \left(\frac{1}{Y^2}\right)\left(Y^2 \times p^2 + X^2 \times q^2\right)^{\frac{1}{2}}$$

Para estos cálculos, $X \pm p$ es la medición y límite de confiabilidad para CDU o B2MU y $Y \pm q$ es la medición y límite de confiabilidad para CRTU.

Los laboratorios participantes deben notificar a los médicos responsables tan pronto como reciban la información que indique un cambio en su estado de acreditación con el CTQ o CAP. Estos médicos no debe esperarse que esperen hasta que se reciba el aviso formal de un cambio de estado del CTQ o CAP.

3.4. Instrucciones al médico

Los médicos responsables del monitoreo médico de los trabajadores expuestos a cadmio deben recoger las muestras biológicas de los trabajadores; deben entonces seleccionar los laboratorios para realizar el análisis requerido y debe interpretar los resultados analíticos.

3.4.1. Procedimientos de recolección y almacenado de muestras

Muestras de sangre: Se recomienda los siguientes procedimientos para la recolección, embarque y almacenado de muestras de sangre para análisis de CDB para reducir la variabilidad analítica; estas recomendaciones fueron obtenidas principalmente a través de comunicaciones personales con J.P Weber del CTQ (1991), y de informes por los Centers for Disease Control (CDC, 1986), y Stoeppler and Brandt (1980).

A la extensión posible, las muestras de sangre deben ser recogidas de los trabajadores a la misma hora del día. Los trabajadores deben ducharse o lavarse cuidadosamente las manos y brazos antes de que se tomen muestras de sangre. Se necesita los siguientes materiales para recoger muestras de sangre: frotes de algodón, esponjas de gaza estéril; vendajes, calibre 20,agujas de acero inoxidable calibre de 1.5 pulgadas (estériles); etiquetas preimpresas; torniquetes, pedestales de envases contenedores,; tubos contenedores al vacío libres de metal (i.e., tapas azul obscuro), con EDTA como anticoagulante y envases de embarque al vacío de espuma de estireno.

Las muestras de sangre entera son tomadas mediante venipunción. Cada tubo con tapa azul debe estar etiquetada o codificada para el trabajador y la compañía antes de que se saque la muestra (se recomienda los tubos con tapa azul en vez de tapa roja, porque estas últimas pueden contener pigmento colorante rojo que contenga cadmio, que pudiera contaminar las muestras.) Inmediatamente después de muestrear, los tubos al vacío deben mezclarse cuidadosamente invirtiendo los tubos al menos 10 veces manualmente o mecánicamente, usando un dispositivo Vortex (por 15 minutos). Las muestras deben ser refrigeradas inmediatamente o almacenadas en hielo hasta que puedan ser empacadas para el embarque al laboratorio participante para análisis.

El CDC recomienda que las muestras de sangre sean embarcadas con un "empaque frío" para mantener las muestras frías durante el embarque. Sin embargo, el CTQ rutinariamente embarca y recibe muestras de sangre para análisis de cadmio que no han sido mantenido frías durante el embarque. El CTQ no ha hallado deterioro de cadmio en los fluidos biológicos que fueron enviados como paquete postal sin agente enfriante, aunque estas entregas con frecuencia tardan dos semanas en llegar a su destino.

Muestras de orina. Lo siguiente son procedimientos recomendados para la recolección, embarque y almacenado de orina para análisis de CDU y B2MU y fueron obtenidas principalmente através de comunicaciones personales con J.P. Weber del CTQ (1991), y de informes por el CDC (1986) y Stoeppler y Brandt (1980).

Se recomienda las muestras de mancha sencilla. Ya que la B2MU puede degradarse en la vejiga, los trabajadores deben primero vaciar la vejiga y luego tomar un vaso grande de agua al comienzo de la visita. La muestra de orina debe entonces ser recogida dentro de una hora. Debe recogerse muestras separadas para CDU y B2MU, usando los siguientes materiales. Vasos de recolección

de orina estériles (250 ml); pequeñas bolsas sellables de plástico; etiquetas preimpresas; tubos con tapas de rosca de polipropileno o polietileno; guantes de laboratorio (libres de metal), y preservativos, (según indicado).

El vaso de recolección sellado debe mantenerse en una bolsa plástica hasta el tiempo de la recolección. Los trabajadores deben lavarse las manos con agua y jabón antes de recibir el vaso de recolección. El vaso de recolección no debe abrirse hasta justo antes del vaciado y el vaso debe ser sellado inmediatamente después de llenarse. Es importante que el interior del envase y la tapa no sean tocados, ni entren en contacto con el cuerpo, ropa u otras superficies.

Para análisis de CDU, se mueve el vaso suavemente, para resuspender cualesquiera sólidos y se llena el tubo de 15-ml lleno con 10-12 ml de orina. El CDC recomienda que se añada 100 l de HNO_3 concentrado como preservativo antes de sellar el tubo y luego congelar la muestra. El CTQ recomienda el manejo mínimo y no acidificar sus materiales de referencia de orina interlaboratorio antes del embarque, ni congelan las muestras para embarque. En el CTQ, si la muestra de orina tiene mucho sedimento, la muestra es acidificada en el laboratorio para liberar cualquier cadmio en el precipitado.

Para B2MU, la muestra de orina debe ser recogida directamente en una botella de polietileno previamente lavada con ácido nítrico diluido.El pH de la orina debe ser medido y ajustado a 8.0 con 0.1 NaOH inmediatamente siguiente a la recolección. Las muestras deben congelarse y almacenarse a -20ºC hasta que se haya realizado la prueba. La B2MU en las pruebas debe permanecer estable por dos días al ser almacenada a 2-8ºC y por al menos dos meses al ser almacenada -20ºC. La congelación y descongelación repetida debe evitarse para evitar la desnaturalización de la B2MU (Pharmacia 1990).

3.4.2. Recomendaciones para evaluar a los laboratorios.

Usando los datos de error estándar y los resultados de las pruebas de eficiencia obtenidos del CTQ, los médicos responsables pueden hacer una elección informada de qué laboratorio seleccionar para analizar muestras biológicas. En general, los laboratorios con pequeños errores estándar y pequeñas disparidades entre los valores meta y medidos tienden a hacer determinaciones de muestra exactas y precisas. Los estimados de precisión provistos a los médicos con cada serie de resultados de monitoreo puede ser comparada a los estimados de eficiencia y a los estimados de precisión previamente informados. Los últimos estimados de precisión deben ser al menos tan pequeños como el error estándar informado previamente por el laboratorio. Más aún, no debe haber indicios de la precisión se esté deteriorando (i.e., aumentando los valores para los estimados de precisión). Si la precisión se estuviera deteriorando, los médicos pueden decidir usar otro laboratorio para estos análisis. La información de QA/QC provista por los laboratorios participantes a los médicos puede, por lo tanto, asistir a los médicos a evaluar la ejecución del laboratorio.

3.4.3. Uso e interpretación de los resultados

Cuando el médico responsable haya recibido los resultados de CDB, CDU y B2MU, esos resultados deben ser comparados a los niveles de acción discutidos en la regla final para cadmio. La comparación de los resultados de muestra a los niveles de acción es directa. El valor medido informado del laboratorio puede ser comparado directamente a los niveles de acción. Si el valor informado excede al nivel de acción, las acciones requeridas deben ser iniciadas.

4.0. Trasfondo

El cadmio es un contaminante ambiental que ocurre naturalmente, al cual los humanos están continuamente expuestos en alimentos, agua y aire. El consumo promedio diario de cadmio por la población de EEUU se estima en 10-20 g/día. La mayor parte de esta entrada es vía ingestión, para la cual la absorción está estimada en 4-7% (Kowal et al., 1979). Una fuente adicional de cadmio no ocupacional es fumar tabaco; fumar un paquete de cigarrillos al día añade 2-4 g de cadmio a la entrada diaria, asumiendo una absorción vía inhalación de 25-35% (Nordberg and Nordberg 1988; Friberg and Elinder 1988; Travis and Haddock 1980).

La exposición a las emanaciones y polvos de cadmio en un escenario ocupacional donde las concentraciones sean 20-50 g/m^3 resulta en una entrada diaria adicional de varios cientos de microgramos. (Friberg and Elinder 1988, p.563). En tal escenario, la exposición ocupacional a cadmio ocurre principalmente vía inhalación, aunque la exposición adicional puede ocurrir através de la ingestión de material vía manos contaminadas, si los trabajadores comen o fuman sin antes lavarse. Algunas de las partículas que son inhaladas inicialmente pueden ser ingeridas cuando el material es depositado en el tracto respiratorios superior de donde debe ser limpiado por el transporte mucociliar y subsiguientemente tragado.

El cadmio introducido al cuerpo mediante inhalación o ingestión es transportado por la fracción de albúmina del plasma sanguíneo al hígado, donde se acumula y es almacenado principalmente como una forma ligada compleja con la proteína metalotioneína . El cadmio ligado a la metalotioneína es la principal forma de cadmio subsiguientemente transportado al riñón; son estos dos órganos, el hígado y los riñones, en los cuales se acumula la mayor parte de la carga de cadmio. Tanto como la mitad de la carga total de cadmio del cuerpo puede ser hallada en los riñones (Nordberg and Nordberg, 1988).

Una vez el cadmio ha entrado al cuerpo, la eliminación es lenta, alrededor de 0.02% de la carga del cuerpo es excretada diariamente vía eliminación urinaria/fecal. La media vida del cuerpo completo para cadmio es de 10 a 35 años, disminuyendo ligeramente con el aumento en edad (Travis and Haddock, 1980).

La acumulación continua de cadmio es la base para su toxicidad crónica no carcinogénica. Esta acumulación hace del riñón un órgano meta en el cual la toxicidad del cadmio se observa primeramente (Piscator 1964). El daño renal puede ocurrir cuando los niveles de cadmio en la corteza del riñón se acerca a 200 g/g peso de tejido mojado (Travis and Haddock 1980).
La distribución cinética e interna del cadmio en el cuerpo son complejas y dependen de si la exposición ocupacional a cadmio es continuada o ha terminado. En general, el cadmio en sangre está relacionado principalmente a la exposición a cadmio reciente, mientras que el cadmio en orina refleja la exposición acumulativa (i.e., carga corporal total) (Lauwerys et al. 1976;Friberg and Elinder 1988).

4.1. Efectos a la salud

Los estudios de los trabajadores en una variedad de industrias indican que la exposición crónica a cadmio es probable que esté ligada a varios efectos adversos a la salud, incluyendo disfunción renal, función pulmonar reducida, enfermedad pulmonar crónica y cáncer (**Federal Register** 1990). Los principales sitios para cáncer asociado con cadmio parecen ser los pulmones y la próstata.

Cáncer. La evidencia para asociación de cáncer y exposición a cadmio viene de estudios epidemiológicos y experimentos con animales. Pott (1965), halló una elevación estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer de la próstata entre una cohorte de trabajadores del cadmio, Otros estudios epidemiológicos también informan una incidencia elevada de cáncer de la próstata; sin embargo, los aumentos observados en estos otros estudios no estadísticamente significativos (Meridian Research, Inc., 1989).

Un estudio (Thun et al., 1965), contiene estimados cuantitativamente suficientes de la exposición a cadmio para permitir la evaluación de la relación dosis-respuesta entre la exposición a cadmio y el cáncer pulmonar. Un exceso estadísticamente significativo de cáncer pulmonar atribuido a la exposición a cadmio se halló en este estudio, aún después de justificar los niveles las variable confusoras tales como sobreexposición a arsénico y los hábitos de fumar (Meridian Research, Inc. 1989).

La evidencia para cuantificar un enlace entre el cáncer pulmonar y la exposición a cadmio viene de un solo estudio (Takenaka et al., 1983). En este estudio, la relación dosis-respuesta desarrollada de datos animales fueron extrapolados a humanos usando una variedad de modelos. OSHA eligió el modelo de riesgo multietapa para estimar el riesgo de cáncer para humanos, usando estos datos de animales. Los estudios de inyecciones a animales también sugieren una asociación entre la exposición a cadmio y cáncer, particularmente las observaciones de una incidencia aumentada de tumores en sitios remotos del punto de inyección. La International Agency for Research on Cancer (IARC) (Supplement 7, 1987), indica que esto y la evidencia relacionada es suficiente para clasificar el cadmio como un carcinógeno para animales. Sin

embargo, los resultados de estos estudios de inyecciones no pueden usarse para cuantificar los riesgos inherentes a la exposición ocupacional humana debido a las diferencias en resultados de exposición (Meridian Research, Inc., 1989).

Basado sobre los estudios antes citados, la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), clasifica el cadmio como clase "B1", "un probable carcinógeno humano (USEPA 1985). IARC en 1987 recomendó que el cadmio sea listado como un probable carcinógeno humano.
Disfunción renal. El efecto no maligno prevaleciente observado entre los trabajadores crónicamente expuestos a cadmio es la disfunción renal. Inicialmente, tal disfunción es manifestada por proteinuria (Meridian Research, Inc., 1989, Roth Associates Inc. 1989). La proteinuria asociada con la exposición a cadmio está más comúnmente caracterizadas por la excreción de proteinuria de bajo peso molecular (15,000-40,000 MW), acompañada por la pérdida electrolitos, ácido úrico, calcio, aminoácidos y fosfato. Las proteínas comúnmente excretadas incluye -2-microglobulina (B2MU), proteína ligada a retinol (RBP), cadenas ligeras de inmunoglobulina y lisozima. La excreción de proteínas de bajo peso molecular es característica del daño a los túbulos proximales del riñón (Iwao et al. 1990).

La exposición a cadmio también puede llevar a la excreción urinaria de la proteína de alto peso molecular tal como albúmina, inmunoglobulina G y glicoproteína (Meridian Research, Inc. 11989; Roth Associates, Inc. 1989). La excreción de proteína de alto peso molecular es indicadora de daño al glomérulo del riñón. Bernard et al. (1979), sugiere que el daño asociado con cadmio al glomérulo y el daño a los túbulos proximales del riñón se desarrollan independientemente una de la otra pero pueden ocurrir en el mismo individuo.

Varios estudios indican que el comienzo de la proteinuria de bajo peso molecular es señal de daño renal irreversible (Friberg et al. 1974; Roels et al. 1982; Piscator 1984; Elinder et al. 1995; Smith et al. 1988). Para muchos trabajadores, una vez suficientemente elevados los niveles de B2MU son observados en asociación con la exposición a cadmio, tales niveles no parecen regresar a lo normal aún cuando la exposición a cadmio sea eliminada por la remoción del trabajador del ambiente de trabajo contaminado con cadmio (Friberg, exhibit 29, 1999).

Algunos de los estudios indican que la proteinuria inducida por cadmio puede ser aumento progresivo de los niveles de B2MU, aún después de haber cesado la exposición a cadmio (Elinder et al., 1995). Otros investigadores han alcanzado conclusiones semejantes (Frisburg testimony, OSHA docket exhibit 29; Elinder testimony, OSHA docket exhibit 55 y OSHA docket exhibit 8-86B). Tales observaciones no son universales, sin embargo (Smith et al; 1986; Tsuchiya 1976). Los estudios en los cuales la proteinuria no ha sido observada, sin embargo, puede haber iniciado las pruebas demasiado temprano (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates , Inc. 1989; Roels 1989).

Se realizó un avalúo cuantitativo de los riesgos de desarrollar disfunción renal como resultado de

la exposición a cadmio, usando datos de Ellis et al. (1984) y Falk et al., (1983). Meridian Research, Inc. (1989), empleó varios modelos matemáticos para evaluar los datos de los dos estudios y los resultados indicaron que la exposición acumulativa a niveles de cadmio entre 5 y 100 g-años/m^3 corresponden a la probabilidad de uno en un millón de desarrollar disfunción renal.

Cuando la exposición a cadmio continúa pasado el comienzo del daño renal temprano (manifestado como proteinuria), puede ocurrir nefrotoxicidad crónica (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). Puede resultar en uremia, que es la pérdida de la capacidad del glomérulo de filtrar sangre adecuadamente. Esta condición lleva a disturbios severos de las concentraciones de electrolitos, que puede resultar en varias complicaciones clínicas, incluyendo arteroesclerosis, hipertensión, pericarditis, anemia, tendencias hemorrágicas, inmunidad celular deficiente, cambios óseos y otros problemas. La progresión de la enfermedad puede requerir diálisis o transplante de riñón.

Los estudios en los cuales son crónicamente expuestos a cadmio confirman los efectos renales observados en los humanos (Friberg et al., 1986). Los estudios con animales también confirman los problemas relacionados con cadmio con el metabolismo del calcio y los efectos esqueletales asociados, que también han sido observados en humanos. Otros efectos comúnmente informados en los estudios crónicos con animales incluyen anemia, cambios en la morfología del hígado, inmunosupresión e hipertensión. Algunos de estos efectos pueden estar asociados con cofactores: hipertensión, por ejemplo, parece estar asociada con la dieta, así como con la exposición a cadmio. Los animales inyectados con cadmio también han mostrado necrosis testicular.

4.2 Objetivos del monitoreo médico.

Manteniéndose con la observación de que la enfermedad renal tiende a ser la manifestación clínica más temprana de la toxicidad de cadmio, la norma final de cadmio manda que los trabajadores elegibles deben ser médicamente monitoreados para evitar la condición (asi como el cáncer inducido por cadmio). Los objetivos del monitoreo médico, por lo tanto, son: Identificar a los trabajadores en riesgo significativo de efectos adversos a la salud debido a la exposición crónica excesiva a cadmio, evitar futuros casos de enfermedad inducida por cadmio; detectar y minimizar la enfermedad inducida por cadmio ya existente e identificar a los trabajadores con mayor necesidad de intervención médica.

La meta general del programa de monitoreo médico es proteger a los trabajadores que puedan estar expuestos continuamente a cadmio durante 45 años de exposición ocupacional vitalicia. Consistente con esta meta, el programa de monitoreo médico debe garantizar que:

1. Los niveles de exposición actuales permanezcan suficientemente bajos para evitar la acumulación de cargas corporales de cadmio suficientes para causar enfermedad en el futuro, al monitorear CDB como indicador de reciente exposición a cadmio;

2. Las cargas corporales acumulativas, especialmente entre trabajadores con exposiciones históricas indefinidas, permanecen bajo los niveles potencialmente capaces de llevar a daño y enfermedad avaluando CDU como indicador de exposición acumulativa.

3. No están ocurriendo efectos a la salud entre los trabajadores expuestos determinando B2MU como indicador temprano del comienzo de la enfermedad inducida por cadmio.

4.3. Indicadores de exposición a cadmio y enfermedad

El cadmio está presente en la sangre entera ligada a la albúmina, en los eritrocitos y como un complejo de metalotioneína-cadmio. El complejo de metalotioneína-cadmio representa el mecanismo de transporte primario para llevar cadmio al riñón. Las concentraciones de CDB en la población general no expuesta a cadmio promedia 1 g Cd/l de sangre entera, con los fumadores exhibiendo niveles más altos (véase la Sección 5.1.6). Los datos presentados en la Sección 5.1.6. muestran que 95% de la población no expuesta ocupacionalmente a cadmio tiene niveles de CDB menores de 5 g Cd/l.

Si la carga total corporal de cadmio permanece baja, las concentraciones de CDB indican exposición reciente (i.e., consumo diario). Esta conclusión está basada sobre los datos que muestran que los fumadores de cigarrillos exhiben concentraciones de CDB de 2-7 g/l, dependiendo del número de cigarrillos fumados por día (Nordberg and Nordberg, 1988), mientras que los niveles de CDB para aquellos que dejan de fumar vuelven a los valores de la población general (aproximadamente 1 g/l), dentro de varias semanas (Lauwerys et al., 1976). Basado sobre estas observaciones, Lauwerys et al. (1976), concluyó que el CDB tiene una media vida biológica de una cuantas semanas a menos de tres meses. Según indicado en la Sección 3.1.6. la 95ta percentila superior para los niveles de CDB observados entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio es 5 g/l, lo que sugiere que el límite superior absoluto del alcance informado para fumadores por Nordberg y Nordberg pueden haber sido afectados por un valor extremo (i.e., más allá de 2 sobre la media).

Entre los trabajadores ocupacionalmente expuestos, el historial ocupacional de exposición a cadmio debe ser evaluada para interpretar los niveles de CDB. Los trabajadores nuevos o los trabajadores con bajas exposiciones a cadmio, exhiben niveles de CDB que son representativos de las exposiciones recientes similares a la población general. Sin embargo, para los trabadores con historial de exposición crónica a cadmio, que tienen acumulaciones significativas de cadmio en los riñones/hígado, parte de las concentraciones de CDB parecen indicar carga corporal. Si tales trabajadores son removidos de la exposición a cadmio, sus niveles de CDB permanecen elevados, posiblemente por años, reflejando acumulaciones de cadmio previas a largo término en los tejidos corporales. Esta condición tiende a ocurrir, sin embargo, sólo más allá de algunos valores de umbral de exposición y posiblemente indica la capacidad de los tejidos del cuerpo para acumular

cadmio que no puede ser excretado fácilmente (Friberg and Elinder 1988; Nordberg and Nordberg, 1988).

El CDU es ampliamente usado como indicador de cargas corporales de cadmio (Nordberg and Nordberg, 1988) El CDU es la ruta principal de eliminación y cuando se mide el CDU, es comúnmente expresado ya sea como g Cd/l orina (sin ajustar), g Cd/l orina (ajustado para gravedad específica), o Cd/g CRTU (véase la Sección 5.2.1.) El modelo metabólico para CDU es menos complicado que el CDB, ya que el CDU dependen en gran parte de la carga del cuerpo (i.e., riñón), de cadmio. Sin embargo, una pequeña proporción de CDU también está atribuida a la exposición reciente a cadmio, particularmente si ha ocurrido la exposición a altas concentraciones de cadmio aerosuspendido. Nótese que el CDU está sujeto a variaciones interindividuo mayores de día a día que CDB, de modo que las mediciones repetidas están recomendadas para las evaluaciones de CDU.
El CDU se liga principalmente a la metalotioneína, no importa si el cadmio se origina de la metalotioneína en plasma o de la acumulación de cadmio en los túbulos renales. Por lo tanto, la medición de metalotioneína en orina puede proveer información similar a CDU, mientras evita los problemas de contaminación que pueden ocurrir durante la recolección y manejo de orina para análisis de cadmio (Nordberg and Nordberg, 1988). Sin embargo, un método comercial para la determinación de metalotioneína bajo la regla final de cadmio no está actualmente disponible; por lo tanto, el análisis de CDU está recomendado.

Entre la población general no expuesta ocupacionalmente a cadmio, los niveles de CDU promedian menos de 1 g/l (véase la Sección 5.2.7.). Normalizado para creatinina (CRTU), la concentración promedio de CDU de la población general es menos de 1 g/g CRTU. Según el cadmio se acumula vitaliciamente, el CDU aumenta con la edad. También, los fumadores de cigarrillos pueden acumular eventualmente el doble de la carga corporal de cadmio de los no fumadores, el CDU es ligeramente mayor en los fumadores que en los no fumadores, aún varios años después de cejar de fumar (Nordberg and Nordberg, 1988). A pesar de las variaciones debidas a la edad y a los hábitos de fumar, 95% de aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben niveles de CDU menores de 3 g/g CRTU (basado sobre los datos presentados en las Secciones 5.2.7.)

Alrededor de 0.02% de la carga corporal de cadmio es excretada diariamente en orina. Cuando se alcanza la concentración crítica de cadmio (alrededor de 200 ppm), en el riñón o si hay suficiente disfunción inducida por cadmio, se observa dramáticos aumentos en CDU (Nordberg and Nordberg, 1988). Sobre 200 ppm, por lo tanto, las concentraciones de CDU cesan de ser el indicador de la carga corporal de cadmio y en vez son un índice de falla renal.

La proteinuria es un índice de disfunción renal y está definida por OSHA como un daño material. Varias pequeñas proteínas pueden ser monitoreadas como marcadores de proteinuria. Bajo los niveles indicadores de proteinuria, estas pequeñas proteínas pueden ser indicadores tempranos de riesgo aumentado de enfermedad tubular renal inducida por cadmio. Los analito útiles para el daño tubular renal inducido por cadmio incluyen:

1. -2-microglobulina (B2M), actualmente el avalúo más ampliamente usado para detectar la disfunción renal, es el analito mejor caracterizado disponible (Iwao et al., 1990; Chia et al. 1989);

2. Proteína ligada a retinol (RBP) es más estable que la B2M en orina ácida (i.e., ocurre la descomposición de la B2M si el pH urinario es menos de 5.5; tal descomposición puede resultar en falsos valores de B2M (i.e., bajo), (Bernard and Lauwerys, 1990);

3. N-Acetyl-B-Glucosaminidasa (NAG), es el analito de un avalúo que es simple, barato, confiable y se correlaciona con los niveles de cadmio bajo 10 g/g CRTU pero el avalúo es menos sensitivo que la RBP o B2M (Kawada et al. 1989);

4. La metalotioneína se correlaciona con los niveles de cadmio y B2M y puede ser un mejor predictor de la exposición a cadmio que CDU y B2M (Kawada et al. 1989);
5. La glicoproteína Tamm-Horsfall (THG), aumenta ligeramente con los niveles elevados de cadmio pero esta elevación es pequeña comparada a los aumentos en la albúmina urinaria, RBP o B2M (Bernard and Lauwerys, 1990);

6. La albúmina (ALB), determinada por el método biuret, no es suficientemente sensible para servir como indicador temprano del comienzo de la enfermedad renal (Piscator 1962);

7. La albúmina (ALB), determinada por el método Amido Black, es sensible y reproducible pero envuelve un procedimiento que consume tiempo (Piscator 1962);

8. La Glicosaminoglican (GAG), aumenta entre los trabajadores del cadmio pero el significado de este efecto es desconocido porque no se ha hallado ninguna relación entre la GAG elevada y otros índices de daño tubular (Bernard and Lauwerys, 1990);

9. La Trehalase parece aumentar antes que la B2M durante la exposición a cadmio pero el procedimiento de análisis es complicado y no confiable (Iwata et al., 1988); y,

10. La Kalicreína es observada a concentraciones más bajas entre los trabajadores expuestos a cadmio que entre los controles normales (Roels, et al. 1990).

De los analitos anteriores, la B2M parece ser el analito más ampliamente usado y mejor caracterizados para evaluar la presencia/ausencia, así como la extensión del daño tubular renal inducido por cadmio (Kawada, Koyama and Suzuki 1989; Shaikh and Smith 1964; Nogawa 1984). Sin embargo, es importante que las muestras sean recogidas y manejadas de modo que se minimice la degradación de la B2M bajo las condiciones ácidas de la orina.

El valor umbral de la B2M comúnmente usado para indicar la presencia de daño renal es 300 g/g CRTU (Kjellstrom et al. 1977a ; Buchet et al. 1980; y Kowal and Zirkes 1983). Este valor

representa el nivel de la 95ta percentila superior o la 97.5 percentila de excreción urinaria observada entre aquellos sin disfunción tubular (Elinder, exbt L-140-45, OSHA docket H057A). En un acuerdo con estas conclusiones, los datos presentados en la Sección 5.3.7 de este protocolo generalmente indica que el nivel de 300 g/g CRTU parece definir el límite para la disfunción renal. No está claro, sin embargo, que este nivel representa la 95ta percentila superior de los valores observados entre aquellos que no demuestren efectos de proteinuria.

Aunque los niveles de B2M elevados parecen ser un indicador bastante preciso de la enfermedad asociada con la exposición a cadmio, otras condiciones que pueden llevar a niveles elevados de B2MU incluyen fiebres altas debido a influenza, ejercicio físico extenso, enfermedad renal no relacionada con la exposición a cadmio, linfomas y SIDA (Iwao et al. 1980; Schardun and Van Epps 1987). Los niveles elevados de B2M observados en asociación con las fiebres altas debidas a influenza o al ejercicio físico extenso son transitorias y volverán a los niveles normales una vez la fiebre haya cedido o los índices metabólicos vuelvan a los valores de líneas de base siguiente al ejercicio. Las otras condiciones ligadas a los niveles elevados de B2M pueden ser diagnosticados como parte de un examen médico apropiadamente diseñado. Consecuentemente, el monitoreo de B2M, al ser acompañado por exámenes médicos regulares y determinaciones de CDB y CDU (como indicadores de exposiciones a cadmio presentes y pasadas), pueden servir como indicador específico, temprano, del daño renal inducido por cadmio.

4.4. Criterios para monitoreo médico de los trabajadores del cadmio

El monitoreo médico mandado por la regla final de cadmio incluye una combinación de exámenes médicos regulares y monitoreo periódico de los tres analitos: CDB, CDU y B2MU. Según indicado anteriormente, CDB es monitoreado como indicador de la exposición actual a cadmio, mientras que el CDU sirve como indicador de la carga corporal de cadmio; B2MU es avaluada como un marcador temprano de daño y enfermedad renal irreversible.

La regla final de cadmio define una serie de niveles de acción que hayan sido desarrollados para cada uno de los tres analitos a ser monitoreados. Estos niveles de acción sirven como guía para el médico responsable mediante un proceso de toma de decisión. Para cada nivel de acción que sea excedido se manda una respuesta específica. La secuencia de los niveles de acción y las secciones supeditadas, están descritas en detalle en la regla final de cadmio.

Otros criterios usados en el proceso de toma de decisiones médicas se relaciona con las pruebas realizadas durante el examen médico (incluyendo la determinación de capacidad del trabajador para trabajar con respirador). Estos criterios, sin embargo, no están afectados por los resultados de la determinación de analito en el párrafo anterior y consecuentemente, no será considerado subsiguientemente en estas guías.

4.5. Definiendo la calidad y eficiencia de las determinaciones de analito

Según señalado en las secciones 2 y 3 la calidad de la medición debe estar definida junto con su valor para interpretar apropiadamente los resultados. Generalmente, es necesario saber la exactitud y precisión de una medición, antes de que pueda ser apropiadamente avaluada. La precisión de los datos de un laboratorio específico indica la extensión a la cual las mediciones repetidas de un laboratorio específico indique la extensión a la cual las mediciones de la misma muestra varíe dentro de ese laboratorio. La exactitud de los datos provee un indicio de la extensión a la cual estos resultados se desvían de los resultados promedio determinados de muchos laboratorios que realizan la misma medición (i.e., en ausencia de una determinación independiente del valor verdadero de una medición). Nótese que los términos están definidos operacionalmente en relación a la manera en la cual vayan a ser usados en este protocolo. Las definiciones formales para los términos en itálicas usados en esta sección pueden ser hallados en la lista de definiciones (Sección 2).

Otro criterio de calidad de datos requerido para avaluar apropiadamente los resultados en el límite de detección de la medición. Para que las mediciones sean útiles, el alcance de la medición que sea de interés para propósitos de monitoreo biológico debe caer enteramente sobre los límites de detección definidos para esa medición.
La calidad general de los resultados del laboratorio está considerada la ejecución de ese laboratorio. El grado al cual un laboratorio satisfaga un nivel de ejecución mínimo se hace referencia como la eficiencia del laboratorio. Un programa de monitoreo médico exitoso, por lo tanto, debe incluir procedimientos desarrollados para monitoreo y grabación de la ejecución del laboratorio; estos procedimientos pueden ser usados para identificar a los laboratorios más eficientes.

5.0 Revisión de las pruebas de monitoreo médico para CDB, CDU y B2MU y CRTU

Para evaluar si los métodos disponibles para avaluar CDB, CDU, B2MU y CRTU son adecuados para determinar los parámetros definidos por los niveles de acción propuestos, es necesario revisar los procedimientos disponibles para la recolección, preparación y análisis de muestras. Históricamente se ha usado una variedad de técnicas para estos propósitos para la determinación de proteínas específicas en las matrices biológicas(incluyendo CDB y CDU), y para la determinación de proteínas específicas en matrices biológicas (incluyendo B2MU). Sin embargo, sólo las técnicas más recientes son capaces de satisfacer la exactitud, precisión y sensitividad requeridas (i.e., límite de detección), para monitorear en los niveles mandados en la regla final de cadmio, mientras facilitan el análisis automatizado y el procesado rápido.

5.1. Medición de cadmio en sangre (CDB)

El análisis de muestras biológicas para cadmio requiere una disciplina analítica estricta concerniente a la recolección y manejo de muestras. Además del escenario ocupacional, donde la contaminación con cadmio sería aparente, el cadmio en un contaminante ambiental ubicuo y debe tenerse mucho cuidado de garantizar que las muestras no sean contaminadas durante la

recolección, preparación y análisis. Muchos reagentes químicos comunes están contaminados con cadmio a concentraciones que interfieren con el análisis de cadmio; debido al uso difundido de compuestos de cadmio como pigmentos colorantes en plásticos y revestimientos, el analista debe monitorear continuamente los reagentes químicos de todos los manufactureros y los envases de recolección para evitar la contaminación de muestras.

El resguardo contra la contaminación de cadmio de muestras biológicas es particularmente importante al analizar muestras de sangre porque las concentraciones de cadmio en la sangre de las poblaciones no expuestas son generalmente menores de 2 g/l (2 mg/ml), mientras que los trabajadores ocupacionalmente expuestos pueden estar en riesgo de toxicidad de cadmio si las concentraciones en sangre exceden a 5 g/l (ACGIH 1991 y 1992). Este estrecho margen entre las muestras expuestas y no expuestas requiere que se tenga cuidado excepcional al realizar las determinaciones analíticas para monitoreo biológico para exposición a cadmio.

Los métodos para cuantificar cadmio en sangre ha sido mejorado durante al menos 40 años, principalmente debido a las mejoras en la instrumentación analítica. También, debido a las mejoras en las técnicas analíticas hay menos necesidad de realizar preparación de muestras de múltiples pasos antes del análisis. Previamente se requería la preparación compleja de muestras para realzar la sensitividad del método (para cadmio), y para reducir la interferencia por otros metales o componentes de la muestra.

5.1.1. Técnicas analíticas usadas para monitorear cadmio en matrices biológicas

Se ha usado un número de técnicas analíticas para determinar concentraciones de cadmio en los materiales biológicos. La Tabla 3 presenta un sumario de las características de las técnicas más ampliamente empleadas. La técnica más apropiada para el monitoreo médico de cadmio es la espectroscopía de absorción atómica (AAS).

Tabla 3.-Comparación de procedimientos/instrumentación analíticos para la determinación de cadmio en muestras biológicas

Procedimiento analítico	Límite de detección [ng/(g or ml)]	Matriz biológica especificada	Referencia	Comentarios
Espectroscopía de absorción atómica de llama (FAAS)	≤1.0	Cualquier matriz….	Perkin-Elmer (1982).	No es lo suficientemente sensible para monitoreo sin extensa digestión de muestra, quelación de metal y extracción de solvente orgánico.
Espectroscopía de absorción atómica de horno de grafito (GFAAS).	0.04 ≥0.20	orina…… sangre……	Pruszkowska et al. (1983)…… Stoeppler and Brandt (1980)……	Métodos de selección para análisis rutinario de cadmio.
Espectroscopía de emisión atómica de argón-plasma inductivamente acoplada (ICAPAES).	2.0	cualquier matriz…..	NIOSH (1984A)…….	Requiere preparación de muestra extensa y concentración de metal con resina quelante. La ventaja es análisis simultáneo para tantos como 10 metales de

Procedimiento analítico	Límite de detección [ng/(g or ml)]	Matriz biológica especificada	Referencia	Comentarios
Espectroscopía Gamma de activación de neutrón (NA)	1.5	en vivo (hígado)….	Ellis et al. (1983)…..	una muestra. Sólo aconsejable en el método in vivo para determinación directa de cargas corporales cadmio de tejidos; cara, determinación absoluta de cadmio en materiales de referencia;
Espectroscopía de masa de dilución de isótopo (IDMS).	<1.0	cualquier matriz…..	Michiedls and DeBievre (1986)….	Apropiada para la determinación absoluta de cadmio en materiales de referencia; cara.
Volumetría de decapada anódico de pulso diferencial (DPASV).	<1.0	cualquier matriz…..	Stoeppler and Brandt (1980).	Apropiada para la determinación absoluta de cadmio en materiales de referencia; método eficiente de cotejar la precisión del método analítico

Para obtener una medición usando AAS, se energiza una fuente de luz (i.e., una lámpara de cátodo hueco o descarga libre de electrodo), que contenga el elemento de interés como el cátodo, es energizada y la lámpara emite un espectro que es único para ese elemento. Esta fuente de luz es enfocada através de una célula de muestra y se monitorea una longitud de onda seleccionada por un monocrómetro y fotodetector de célula. Cualesquiera átomos en estado fundamental en la muestra que paree con los del elemento de la lámpara y estén en el paso de la luz emitida pueden absorber alguna luz y disminuir la cantidad de luz que alcance la célula fotodetectora. La cantidad de luz absorbida en cada longitud de onda característica es proporcional al número de átomos en estado fundamental del elemento correspondiente que esté en el paso de la luz entre la fuente y el detector.

Para determinar la cantidad de elemento metálico específico en la muestra usando AAS, la muestra es disuelta en un solvente y aspirada a una llama de alta temperatura como aerosol. A altas temperaturas, el solvente es rápidamente evaporado o descompuesto y el soluto es rápidamente evaporado o descompuesto y el soluto es inicialmente solidificado; la mayoría de los elementos de la muestra son luego transformados en vapor atómico. Después, se enfoca un rayo de luz sobre la llama y la cantidad de metal en la muestra puede ser determinada midiendo el grado de absorbencia de los átomos del elemento meta mediante la llama a una longitud de onda característica.

Una técnica de absorción atómica más refinada, AAS sin llama, substituye al horno de grafito electrotérmico para la llama. Una alícuota (10-100 l), de la muestra es pipetada al horno frío,

que luego es calentado rápidamente para generar un vapor atómico del elemento.

AAS es un método sensible y específico para el análisis elemental de metales; su principal desventaja es la absorción de trasfondo no específica y la dispersión del haz de luz por las partículas de las muestras según se descompone a altas temperaturas; la absorbencia no específica reduce la sensitividad del método analítico. El problema de la absorbencia no específica y la dispersión puede ser reducida mediante pretratamiento extenso de la muestra, tal como incineración y/o digestión ácida de la muestra para reducir su contenido orgánico.

Los instrumentos de AAS actuales emplean dispositivos de corrección de trasfondo para ajustar electrónicamente para absorción de trasfondo y dispersión. Un método común para corregir efectos de trasfondo es usar lámparas de arco de deuterio como una segunda fuente de luz. Una fuente de luz continua, tal como la lámpara de deuterio, emite un amplio espectro de longitudes de onda características de un elemento particular, al igual a con el tubo de cátodo hueco. Con este sistema, la luz de la fuente primaria y la fuente de cadmio son pasadas alternativamente através de la célula de muestra. El elemento meta efectivamente absorbe la luz sólo de la fuente primaria (que es mucho más brillante que la fuente continua en la longitud de onda característica), mientras que la matriz de trasfondo absorbe de ambas fuentes igualmente. Por lo tanto, cuando la razón de los dos haces es medida electrónicamente, el efecto de trasfondo no específico es eliminado. Un sistema de corrección de trasfondo menos común pero mas sofisticado está basado sobre el efecto Zeeman, que usa un polarizador de luz magnéticamente activado para compensar electrónicamente para la absorción no característica y dispersión.

La espectroscopía de emisión atómica con plasma argón acopladamente inducido (AES-ICAP), es ampliamente usada para analizar metales. Con este instrumento, la muestra es aspirada a una llama de plasma de argón extremadamente caliente, que excita los átomos de metal; los espectros de emisión para el elemento de muestra específico son luego generados. Los cuantos de luz emitida que pasan através del monocrómetro son amplificados mediante tubos fotomultiplicadores y medidos para determinar la cantidad de metal en la muestra. Una ventaja de la AES-ICAP sobre AAS es el análisis multielemental de una muestra puede ser realizado midiendo simultáneamente las energías de emisión elemental específicas. Sin embargo, AES-ICAP carece de la sensitividad de AAS, exhibiendo un límite de detección que sea más alto que el límite de detección para AAS de horno de grafito (Tabla 3).

El análisis de activación de neutrón y la espectrometría de masa de dilución de isótopo (IDMS), son dos métodos adicionales pero altamente especializados, métodos que han sido usados para determinaciones de cadmio. Estos métodos son caros porque requieren instrumentación elaborada y sofisticada.

El análisis NA tiene la ventaja distinta sobre cualquiera de los métodos analíticos de ser capaz de determinar cargas corporales de cadmio en órganos específicos (por ejemplo, hígado, riñones), *in*

vivo. (Ellis et al. 1983). El bombardeo de neutrón del meta transforma el cadmio -113 a cadmio-114, el que prontamente decae ($< 10^{-14}$ sec), a su estado fundamental, emitiendo rayos gamma que son medidos usando detectores de gamma grandes; se requiere el resguardado apropiado e instrumentación al usar este método.

El análisis IDMS, un método definitivo pero laborioso, está basado sobre el cambio en la razón de dos isótopos de cadmio (cadmio 111 y 112), que ocurre cuando una cantidad conocida del elemento (con una razón alterada artificialmente de los mismos isótopos [i.e., cadmio 111 "trazado"], es añadido a una alícuota ponderada de la muestra (Michiels and De Bievre 1986).

5.1.2. Métodos desarrollados para determinaciones de CDB

Se ha usado una variedad de métodos para preparar y analizar las muestras de CDB; la mayoría de estos métodos confían en la técnica analítica descrita anteriormente. Entre los informes más tempranos, Princi (1947), y Smith et al. (1955), emplearon un procedimiento colorimétrico para analizar para CDB y CDU. Las muestras fueron secadas y digeridas a través de varios ciclos con ácidos minerales concentrados (HNO_3 y H_2SO_4), y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El digesto fue neutralizado y el cadmio fue combinado con difeniltiocarbonaza y extractado con cloroformo. El complejo cadmio-ditiozone fue luego licuado usando un espectrómetro.

Los procedimientos colorimétricos para análisis de cadmio fueron substituidos por métodos basados sobre espectroscopía de absorción atómica (AAS), a principio de los '60 pero muchos de los procedimientos de preparación de muestra complejos fueron retenidos. Kjellstrom (1979), informa que en los laboratorios japoneses, americanos y suecos, durante principios de los '70, las muestras de sangre eran incineradas en mojado con ácidos minerales o incineradas a altas temperaturas y mojados con ácido nítrico. El cadmio en el digesto fue compuesto con queladores de metales, incluyendo dietil-ditiocarbonato (DDTC), amonio pirolidina ditiocarbonato (APDC) o difeniltiocabazone (ditiozone), en un compensador de citrato amonia y extractado con metil-isobutil-cetona (MIBK). La solución resultante luego fue analizada mediante AAS de llama o ASS de horno de grafito para detección de cadmio usando corrección de trasfondo con lámpara de deuterio.
A finales de los '70, los investigadores comenzaron desarrollando procedimientos de preparación más simples. Roels et al. (1978) y Roberts and Clark (1986) desarrollaron procedimientos de digestión simplificados. Usando el método Roberts and Clark, se recoge una alícuota de 0.5 ml de sangre y se transfiere a un tubo de digestión que contenga 1 ml de HNO_3 concentrado. La sangre es luego digerida a 110º c por cuatro horas. La muestra es reducida en volumen mediante calentamiento continuado y se añade 0.5 ml de HNO_3 al 30% según se seca la muestra. El residuo es disuelto en 5 ml HNO_3 disuelto (1%) y 20 l de muestra son luego analizados mediante AAS de horno de grafito con corrección de lámpara de deuterio.

La tendencia actual en la preparación de muestras de sangre es diluir la muestra y añadir modificadores de matriz para reducir la interferencia de trasfondo, en vez de digerir la muestra

para reducir el contenido orgánico. El método de Stoeppler and Brandt (1980), y el procedimiento abreviado publicado en el *Methods for Biological Monitoring* de la American Public Health Association'(APHA), son directos y son caso idénticos. Para el método APHA, una pequeña alícuota (50-300 l), de sangre entera que haya sido estabilizada con etilenodiaminatetracetato (EDTA), es añadida a 1.0 ml 1M HNO_3, agitada vigorosamente y centrifugada. Las alícuotas (10-25 l), del sobrenadante son luego analizadas mediante ASS de horno de grafito con la corrección de trasfondo adecuada.

Usando el método de Stoeppler and Brandt (1980), alícuotas (50-500 l), de sangre entera que hayan sido estabilizadas con EDTA son pipetadas a tubos de poliestireno transparentes y mezcladas con 150-600 l de 1 M HNO_3 . Después de agitar vigorosamente, la solución es centrifugada y se analiza una alícuota de 10-25 l del sobrenadante mediante ASS de horno de grafito con la corrección de trasfondo apropiada.

Claeys-Thoreau (1982) y DeBenzo et al. (1990), diluyeron muestras de sangre a una razón de 1:10 con un modificador de matriz (0.2% Triton X-100, un agente mojante), para determinaciones directas de CDB. DeBenzo et al. también demostraron que los estándares acuosos de cadmio, en lugar de las muestras de sangre entera con trazador, pueden usarse para establecer las curvas de calibración si los estándares y las muestras son tratados con pequeños volúmenes adicionales de modificadores de matriz (i.e., 1% HNO_3, 0.2% hidrogenofosfato de amonio y 1 mg/ml sales de magnesio).

Estos procedimientos de dilución directa para análisis de CDB son simples y rápidos. Los laboratorios pueden procesar más de 100 muestras al día usando un AAS de horno de grafito dedicado, un automuestreador y un sistema de corrección trasfondo Zeeman o de deuterio. Varios autores enfatizaron el uso de ajustes óptimos para temperaturas de hornos de grafito durante el proceso de secado, quemado y atomización asociado con el método AAS sin llama y la necesidad de correr frecuentes muestras de QC al realizar análisis automatizado.

5.1.3. Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección están discutidos principalmente para identificar las maneras para minimizar el grado de variabilidad que pudiera ser introducido por la recolección de muestras durante el monitoreo médico. No está claro a este punto la extensión a la cual los procedimientos contribuyan a la variabilidad entre las muestras de CDB. Algunas fuentes de variación que pueden resultar de los procedimientos de muestreo incluyen el efectos de la hora del día y la introducción de contaminación externa durante el proceso de recolección. Para minimizar estas fuentes, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección de muestras. Tal protocolo debe incluir disposiciones para la limpieza cuidadosa del sitio del cual vaya a extraerse la sangre; también debe hacerse todo esfuerzo para recoger las muestras a la misma hora del día. También

es importante reconocer que bajo la reciente norma de patógenos hematotransmitidos de OSHA (29 CFR 1910.1030), las muestras de sangre y ciertos fluidos corporales deben ser manejados y tratados como si fueran infecciosos.

5.1.4. Mejor ejecución alcanzable

La mejor ejecución alcanzable usando un método particular para determinaciones de CDB se asume que sea equivalente a la ejecución informada por el laboratorio de investigación en el cual el método fuera desarrollado.

Para este método, Roberts and Clark (1986), demostraron un límite de detección de 0.4 g Cd/l en sangre entera, con una curva de respuesta lineal de 0.4 a 16.0 g Cd/l. Informaron un coeficiente de variación de 6.7% a 8.0 g/l.

APHA (1988), informa un alcance de 1.0-25 g/l con un CV de 7.3% (concentración no establecida). La documentación disponible fue insuficiente para criticar este método.

Stoeppler and Brandt (1980), alcanzaron un límite de detección de 0.2 g Cd/l de sangre entera, con un alcance lineal de 0.4-12.0 g Cd/l de sangre entera, con un alcance lineal de 0.4-12.0 g Cd/l y un CV de 15-30% para muestras a <1.0 g/, precisión mejorada (CV de 3.8%) fue informado para concentraciones de CDB a 9.3 g/l.

5.1.5. Ejecución de método general

Para cualquier método particular, la ejecución esperada de los laboratorios comerciales puede ser algo más baja de la informada por los laboratorios de investigación en el cual fuera desarrollado el método. Con la participación en el programa de eficiencia apropiado y uso apropiado interno de QA/QC que incorpore disposiciones para las acciones de corrección regulares, la ejecución de los laboratorios comerciales se espera que se acerque a lo informado por los laboratorios de investigación. También, los resultados informados para los programas de eficiencia existentes sirven como calibrador del nivel probable de ejecución que actualmente puede esperarse de los laboratorios comerciales que ofrecen estos análisis.

Weber (1988), informa sobre los programas de eficiencia corridos por el Centre de Toxicologie du Quebec (CTQ): Según indicado previamente, los participantes en ese programa reciben 18 muestras de sangre por año que tienen cadmio en concentraciones que varían de 0.2-20ug/l. Actualmente, 76 laboratorios están participando de este programa. El programa es establecido para varios analitos además de cadmio y no todas estos laboratorios participan en el programa de eficiencia de cadmio.

Bajo el programa del CTQ, los resultados de cadmio de los laboratorios individuales son comparados contra la media de consenso derivada para cada muestra. Los resultados indican que después de recibir 60 muestras (i.e., después de participar por aproximadamente tres años), 60% de los laboratorios en el programa son capaces de informar resultados que caen dentro de ± g/l o 15% de la media, lo que sea mayor. (Para este procedimiento, el criterio de 15% fue aplicado a las concentraciones que exceden a 7 g/l.) En cualquier muestra sencilla de las últimas 20 muestras, el porcentaje de laboratorios que cae dentro del alcance especificado está entre 55 y 80%.

El CTQ también evalúa la ejecución de los laboratorios participantes contra un estándar menos severo: ± g/l o 15% de la media, lo que sea mayor (Weber 1988); 90% de los laboratorios participantes son capaces de satisfacer este estándar después de aproximadamente tres años en el programa. (El criterio de 15% es usado para concentraciones en exceso de 13 g/l). En cualquier muestra sencilla de las últimas 15 muestras, el porcentaje de laboratorios que caen dentro del alcance específico es entre 80 y 95% (excepto para una sola prueba para la cual sólo 60% de los laboratorios alcanzaron la ejecución deseada).

Basado sobre los datos presentados en Weber (1988), el CV para análisis de CDB es caso constante en 20% para concentraciones de cadmio que excedan a 5 g/l y aumenta para concentraciones de cadmio bajo 5 g/l. A 2 g/l, el CV informado sube a aproximadamente 40%. A 1 g/l, el CV informado es aproximadamente 60%.

Los laboratorios participantes también tienden a sobreestimar las concentraciones para muestras que exhiben concentraciones menores de 2 g/l (véase la Figura 11 de Weber 1988). Este problema es debido en parte a los criterios de evaluación de eficiencia que permiten informar un mínimo de ±2.0 g/l para las muestras de CDB evaluadas. Actualmente hay pocos incentivos económicos o reglamentarios para los laboratorios participantes en el programa del CTQ para alcanzar mayor precisión para muestras de CDB que contengan cadmio en concentraciones menores de 2.0 g/l, aún si el laboratorio tiene la experiencia y competencia para distinguir entre las concentraciones más bajas en las muestras obtenidas del CTQ.

La experiencia colectiva de las agencias y los investigadores internacionales demuestran la necesidad de un programa de QC vigoroso para asegurar que los valores de CDB informados por los laboratorios participantes sean, ciertamente, razonablemente exactos. Según declaró Friberg (1988):

La información sobre la calidad de los datos publicados con frecuencia ha sido deficiente. Esto es de preocupación, ya que el avalúo de metales en concentraciones traza en los medios biológicos está plagado de dificultades desde la recolección, manejo y almacenado de muestras al análisis químico. Esto ha sido probado una y otra vez de los resultados de pruebas interlaboratorio y los ejercicios de control de calidad. Se informó grandes variaciones en resultados aún de los

laboratorios “experimentados”.

El estudio global de UNEP/WHO de monitoreo de cadmio biológico establece un límite para precisión de CDB usando el método de desviación máxima permisible en $Y = X \pm(0.1X + 1)$, para una concentración dirigida de 10 g Cd/l (Friberg and Vahter 1983). La ejecución de los laboratorios participantes através del alcance de concentración de 1.5-12 g/l fue informado por Lind et al. (1987). De las tres corridas del QC conducidas durante 1982 y 1983, uno o dos de los 6 laboratorios fallaron cada corrida. Para los años 1983 y 1985, entre cero y dos laboratorios fallaron cada una de las corridas consecutivas de QC.

En otro estudio, (Vahter and Friberg 1988), las muestras de QC consistentes en concentraciones externas (desconocidas) e internas (conocidas) fueron distribuidas a los laboratorios participantes en la investigación de epidemiología. En este estudio, la desviación máxima aceptable entre el análisis de regresión de los resultados informados y los valores de referencia fueron establecidos en $Y = X \pm(0.50X+0.2)$, para un alcance de concentración de 0.3-5.0 g Cd/l. Se informa que sólo dos de cinco laboratorios tenían datos aceptables después de la primera serie de QC y sólo uno de cinco laboratorios tenía datos aceptables después de la segunda serie de QC. Para la cuarta serie de QC, sin embargo, todos los cinco laboratorios fueron juzgados eficientes.

La necesidad de monitoreo de CDB de alta calidad es aparente cuando toxicología y las características biológicas de este metal son consideradas; un aumento en CDB de dos a cuatro g/l pudiera causar una duplicación de la acumulación de cadmio en el riñón, un tejido meta crítico para la acumulación de cadmio selectiva (Nordberg and Nordberg 1988).

Históricamente, el programa de QC interno para el programa de monitoreo de cadmio ha hallado que la precisión alcanzable es $\pm$ 10% del valor verdadero de CDB $\geq$5.0 g/l (Paschal 1990). Los datos sobre la ejecución de los laboratorios participantes en este programa actualmente no están disponibles.

5.1.6. Concentraciones de CDB observadas

Según establecido en la Sección 4.3, las concentraciones de CDB son representativas de los niveles continuados de exposición a cadmio. Entre aquellos que haya estado expuestos crónicamente a cadmio por períodos extendidos de tiempo, sin embargo, CDB puede contener un componente atribuible a la carga general de cadmio del cuerpo.

5.1.6.1. Concentraciones de CDB entre las muestras no expuestas

Se ha conducido numerosos estudios que examinan las concentraciones de CDB en la población general y en los grupos de control usados para comparación con los trabajadores expuestos a cadmio. Se ha publicado un número de informes que presentan valores erróneamente altos de

CDB (Nordberg and Nordberg 1988). Este problema fue debido a la contaminación de las muestras durante el muestreo y análisis y a errores en análisis. Los métodos tempranos de AAS no fueron suficientemente sensibles para estimar precisamente las concentraciones de CDB.

La Tabla 4 presenta los resultados de los estudios recientes que informan niveles de CDB para las poblaciones de EEUU no expuestas ocupacionalmente a cadmio. Otros estudios del tejido de cadmio que usa muestras de EEUU y conducido como parte de un esfuerzo cooperativo entre Japón, Suecia y EEUU, no recopiló datos de CDB debido a que las metodologías analíticas no estaban disponibles y debido a problemas analíticos (Kjellstrom 1979; SWRI 1978).

Las medias aritméticas y/o geométricas y las desviaciones estándar están provistas en la Tabla 4 para mediciones entre las poblaciones definidas en cada estudio listado. El alcance de las mediciones informadas y/o el 95% de los intervalos de confiabilidad superior e inferior para las medias presentadas cuando esta información fue informada en un estudio. Para los estudios que informan una desviación estándar aritmética o geométrica junto con una media, la 95ta percentila inferior y superior para la distribución fueron derivadas e informadas en la tabla.

Tabla 4.-Concentraciones de cadmio en sangre en la población de EEUU no expuesta ocupacionalmente a cadmio[a]

Núm. de estudio	Núm. en el estudio (n)	Sexo	Edad	Hábitos de fumar[b]	Media aritmética (±SD)	Alcance absoluto o (95% Cl)[d]	Media geométrica (±GSD)[e]	95ta percentila inferior de distribución[f]	95ta percentila superior de distribución[f]	Referencias
1……	80	M	4 - 69…	NS,S	1.13	0.35-3.3	0.98±1.71	0.4	2.4	Kowal et al.
	88	F	4 - 69..	NS,S	1.03	0.21-3.3	0.91±1.63	0.4	2.0	(1979).
	115	M/F	4 - 69…	NS	0.95	0.21-3.3	0.85±1.59	0.4	1.8	
	31	M/F	4 - 69…	S	1.54	0.4-3.3	1.37±1.65	0.6	3.2	
2……	10	M	Adultos..	7	2.0±2.1	(0.5-5.0)	……	[g](0)	[g](5.8)	Ellis et al. (1983).
3……	24	M	Adultos.. .	NS	……	……	0.6±1/87	0.2	1.8	Frieberg and Vahter (1983).
	20	M	Adultos..	S	……	……	1.2±2.13	0.3	4.4	
	64	F	Adultos..	NS	……	……	0.5±1.85	0.2	1.4	
	39	F	Adultos..	S	……	……	0.8±2.22	0.2	3.1	Thun et al. (1989)
4……	32	M	Adultos..	S,NS	……	……	1.2±2.0	0.4	3.9	Mueller et al.
5……	35	M	Adultos..	?	2.1±2.1	(0.5-7.3)	……	[g](0)	[g](5.6)	(1989).

a - Concentraciones informadas en g/ Cd/l sangre, a menos que se especifique lo contrario.
b- NS Nunca fumaron; S-Fuman cigarrillos actualmente
c-S.D.-Deviación aritmética estándar
d-C.I.-Intervalo de confiabilidad
e-GSD-Desviación geométrica estándar
f- Basado sobre una distribución lognormal asumida
g- Basado sobre una distribución normal asumida

Los datos provistos en la tabla 4 de Kowal et al.(1979), son de estudios conducido entre 1974 y

1976, que evalúan los niveles de CDB para la población general en Chicago y están considerados representativos de la población de EEUU. Estos estudios indican que la concentración promedio de CDB entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio es aproximadamente 1 g/l.

En varios otros estudios presentados en la Tabla 4, las mediciones están informadas separadamente para varones y hembras y para hombres y mujeres, y fumadores y no fumadores. Los datos en esta tabla indican que se observa niveles de CDB similares entre los varones y las hembras en la población general pero que los fumadores tienden a exhibir niveles de CDB más altos que los no fumadores. Basado sobre el estudio de Kowal et al. (1979), los fumadores no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben un nivel promedio de CDB de 1.4 g/l.

En general, los no fumadores tienden a exhibir niveles de CDB que varían de 2 g.l, mientras que los niveles observados en los fumadores alcanzan a 5 g/l. Basado sobre los datos presentados en la Tabla 4, 95% de aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio, exhiben niveles de CDB menores de 5 g/l.

5.1.6.2. *Concentraciones de CDB entre los trabajadores expuestos*

La Tabla 5 es un resumen de los resultados de los estudios que informan niveles de CDB entre los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo. Al igual que en la Tabla 4, se presentan la media aritmética y geométrica y las desviaciones estándar, si están informadas en los estudios listados. El alcance absoluto o el 95% del intervalo de confiabilidad alrededor de la media, los datos en cada estudio están provistos cuando fueron informados. Además, la 95ta percentila inferior y superior están presentadas para cada estudio en el cual se hubiera informado la desviación estándar correspondiente.

Tabla 5. Cadmio en sangre en los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo. [Concentraciones de cadmio en sangre]

Núm. de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreada)	Núm. en el estudio	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire (g/mg[1])	Media aritmética (±S.D)[b]	Alcance absoluto o (95% C.I.)[c]	Media geométrica (±G.S.D)[d]	95ta percentila inferior del alcance[e] ( )[e]	95ta percentila superior del alcance[e] ( )[e]	Referencias
1……	Planta de baterías de Ni-Cd y producción de Cd.	……	3-40……	≥90……	……	……	……	……	……	Lauwerye et al.1976.
	Planta……		……	……	21.4±1.9	……	……	(18)	(25)	
	(Trabajadores sin lesiones renales)	96 25	……	……	38.8±3.8	……	……	(32)	(45)	
	(Trabajadores con lesiones renales)	……	……	……	……	……	……	……	……	Adamsson et al.
2……	Planta de baterías de Ni-Cd	……	……	……	……	……	……	……	……	(1979).
	(Fumadores)	7	(5)……	10.1……	22.7	7.3-67.2	……	……	……	Sukuri et al. 198.
	(No fumadores)	8	(9)……	7.0……	7.0	4.9-10.5	……	……	……	
3……	Planta de aleación de Cd	……	……	……	……	……	……	……	……	
	(Grupo de alta exposición)	7	(10.6)……	(1,000-…….	20.8±7.1	……	……	……	……	
	(Grupo de baja exposición)	9	(7.3)……..	5 años; 40-5 años)……	7.1±1.1	……	……	(7.3) (5.1	(34) (9.1)	Roels et al. 1982.
4……	Estudio retrospectivo de trabajadores con problemas renales	19	15-41…….	……	……	……	……	……	……	
	(Antes de la remoción)	……	(27.2)……	……	39.9±3.7	11-179	……	(34)	(46)	
	(Después de la remoción)	……	(4.2)[g] ……	……	14.1±5.6	5.7-27.4	……	(4.4)	(24)	

Tabla 5. Cadmio en sangre en los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo. [Concentraciones de cadmio en sangre] - Continuación

Núm. de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreada)	Núm. en el estudio	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire (g/mg[1])	Media aritmética (±S.D)[b]	Alcance absoluto o (95% C.I.)[c]	Media geométrica (±G.S.D)[d]	95ta percentila inferior del alcance[e] ( )[e]	95ta percentila superior del alcance[e] ( )[e]	Referencias
5……	Planta de producción de Cd	……	……	……	……	……	……	……	……	Ellis et al. 1983
	(Trabajadores sin disfunción renal)	33	1-34……	……	15. ±5.7	7-31	……	(5.4)	(25)	
	(Trabajadores con disfunción renal)	18	10-34…….	……	24 ±8.5	10-34	……	(9.3)	(39)	
6……	Planta de aleación de Cd-Cu	75	Sobre 39…	……	……	……	8.8±1.1	7.5	10	Mason et al. 1988
7……	Trabajadores de operación	45	(19.0)……	……	……	……	7.9±2.0	2.5	25	Thun et al. 1989.
	de recuperación de Cd (Actualmente 19 y antes 26)	……	……	……	……	……	……	……	……	
8……	Operación de recuperación de cadmio	40	……	……	10.2±5.3	2.2-18.8	……	(1.3)	(19)	Mueller et al. 1989.

[a] Concentraciones informadas en g Cd/l sangre a menos que se establezca de otro modo.
[b] S.D.-Desviación estándar
[c] C.I. Intervalo de confiabilidad
[d] GDS-Desviación geométrica estándar
[e] Basado sobre una distribución lognormal asumida
[f] Basado sobre una distribución normal asumida
[g] Años siguientes a la remoción

La Tabla 5 también provee estimados de la duración y nivel de exposición a cadmio en el lugar de trabajo si estos datos fueran informados en los estudios listados. Los datos presentados en la Tabla 5 sugieren que los niveles de CDB están relacionados con dosis. Sukuri et al. (1983), muestran que los niveles de Cd más altos son observados entre los trabajadores que experimentan exposición de lugar de trabajo más alta. Esta tendencia parece ser verdadera de los estudios listados en la tabla.

Los niveles de CDB informados en la tabla 5 son más altos entre aquellos que muestran señales de daño renal relacionado con cadmio que aquellos que no muestran tal daño. Lauwerys et al. (1976) informó niveles entre trabajadores con lesiones renales que generalmente están sobre los niveles informados para trabajadores sin lesiones renales. Ellis et al. (1983), informa una observación similar comparando a los trabajadores con y sin disfunción renal, aunque hallaron más traslapo entre los dos grupos que Lauwerys et al.

Los datos en la tabla 5 también indican que los niveles de CDB son más altos entre los que experimentan la exposición ocupacional actual que aquellos que han sido removidos de tal exposición Roels et al. (1982), indica que los niveles de CDB observados entre los trabajadores que experimentan exposición continua en el lugar de trabajo están casi enteramente sobre los niveles observados entre los trabajadores removidos de tal exposición. Este hallazgo sugiere que los niveles de CDB disminuyen una vez la exposición a cadmio ha cesado.

En las tablas 4 y 5 se presenta una comparación de los datos que indica que los niveles de CDB observados entre los trabajadores expuestos a cadmio es significativamente más alta que los niveles observados entre los grupos no expuestos. Con la excepción de los dos estudios presentados en la tabla 5 (uno de los cuales incluye a antiguos trabajadores en los grupos de muestra probados), la 95ta percentila para los niveles de CDB entre los trabajadores expuestos son mayores de 5 g/l, que es el valor de la 95ta percentila superior para niveles de CDB observados en aquellos que no están ocupacionalmente expuestos. Por lo tanto, un nivel de CDB de 5 g/l representa un umbral sobre el cual pudiera estar ocurriendo exposición significativa a cadmio.

5.1.7. Conclusiones y recomendaciones para CDB

Basado sobre la evaluación anterior, se hace las siguientes recomendaciones para el programa de eficiencia de CDB.

5.1.7.1 Método recomendado

El método de Stoeppler y Brandt (1980), debe ser adoptado para analizar CDB. Este método fue seleccionado sobre otros métodos porque debido a su preparación directa de muestra y porque las limitaciones del método fueron descritas adecuadamente. También es el método usado por la mayoría de los laboratorios que actualmente participan en los programas de eficiencia del CTQ. En un informe reciente de comparación interlaboratorio del (CTQ 1991), el análisis de los

métodos usados por los laboratorios para medir CDB indica que 46% (11 de 24), de los laboratorios participantes usaron la metodología de Stoeppler and Brandt (desproteinización con HNO_3 de la sangre, seguido por el análisis del sobrenadante mediante GF-AAS). Otros métodos de CDB empleados por los laboratorios participantes identificados en el informe del CTQ incluyen dilución de la sangre (29%), digestión ácida (12%) y métodos misceláneos (12%).

Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternativos cumplen con los objetivos de calidad de datos definidos para el método Stoeppler and Brandt (véase la Sección 5.1.7.2, a continuación).

5.1.7.2 Objetivos de calidad de datos

Basado sobre las evaluaciones anteriores, los siguientes objetivos de calidad de datos (DQOs), deben facilitar la interpretación de los resultados analíticos.

Límite de detección. 0.5 g/l debe ser alcanzable usando el método de Stoeppler and Brandt. Stoeppler and Brandt (1980), informa un límite de detección equivalente a ≤0.2 g/l en sangre entera, usando alícuotas de muestras de sangre diluida desproteinizada.

Exactitud. Inicialmente, algunos de los laboratorios que realizan mediciones de CDB puede esperarse que satisfagan criterios similares a los criterios menos severos especificados por el programa de CTQ, i.e., mediciones dentro de 2 g/l o 15% (lo que sea mayor), del valor meta. Alrededor de 60% de los laboratorios matriculados en el programa de CTQ pudieran cumplir con este criterio sobre la primera prueba de eficiencia (Weber 1988).

Actualmente, aproximadamente 12 laboratorios en el programa de CTQ están alcanzando una precisión para análisis de CDB dentro de los constreñimientos más severos de ±1 g/l o 15% (lo que sea mayor). Más adelante, según los laboratorios obtienen experiencia, deben alcanzar el nivel de precisión exhibido pro estos 12 laboratorios. La experiencia en el programa de CTQ ha mostrado que, aún sin incentivos, los laboratorios se benefician de la reacción del programa; después de haber analizado 40-50 muestras de control del programa, la ejecución mejora al punto donde alrededor de 60% de los laboratorios pueden cumplir con el criterio más estricto de ±1 g/l o 15% (Weber 1988). Esta precisión meta más estricta es un DQO razonable.

Precisión. Aunque Stoeppler and Brandt (1980), sugieren que un coeficiente de variación (CV), cerca de 1.3% (para concentración de 10 g/l), es alcanzable para la reproducibilidad dentro de corridas, está reconocido que otros factores que afectan dentro y entre compatibilidad de corridas aumentarán el CV alcanzable. Stoeppler and Brandt (1980), observaron CVs que eran tan altos como 30% para bajas concentraciones (0.4 g/l), y CVs de menos de 5% para concentraciones más altas.

Para las muestras de QC internas (véase la Sección 3.3.1), los laboratorios deben alcanzar una

precisión general de cerca de 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de 2 g/l, una precisión meta de 40% es razonable, mientras que las precisiones de 20% deben ser alcanzables para concentraciones mayores de 2 g/l. Aunque estos valores son valores más estrictos que los observados en el programa interlaboratorio de CTQ informado por Weber (1988), están dentro de los límites alcanzables informados por Stoeppler and Brandt (1980).

5.1.7.3 Garantía de calidad/control de calidad

Los laboratorios comerciales que proveen mediciones de CDB deben adoptar un programa de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método seleccionado, incluyendo todos los requisitos de calibración; incorporación regular de muestras de QC durante las corridas actuales; un protocolo de acciones de corrección y la participación del programa de eficiencia interlaboratorio Nótese que el programa no mandatorio (QA/QC) presentado en el Anejo 1 está basado sobre el método Stoeppler and Brandt para análisis de CDB. De adoptarse un método alternativo, el laboratorio debe desarrollar un programa de QA/QC que satisfaga las disposiciones de la Sección 3.3.1.

5.2. Medición de cadmio en orina (CDU)

Como en el caso de la medición de CDB, la determinación apropiada de CDU requiere la disciplina analítica estricta concerniente a la recolección y manejo de las muestras. Debido a que el cadmio es ubicuo en el ambiente y es empleado ampliamente como agente colorante para los productos industriales que pueden ser usados durante la recolección, preparación y análisis de muestra, debe ejercerse cuidado para asegurar que las muestras no sean contaminadas durante el procedimiento de muestreo.

Los métodos para la determinación de CDU comparten muchas de las mismas características como aquellas empleadas para la determinación de CDB. Así, los cambios y las mejoras a los métodos para medir CDU durante los pasados 40 años paralelan a los usados para monitorear CDB. La dirección del desarrollo ha sido grandemente hacia la simplificación de la técnica de preparación de muestras hecho posible debido a las mejoras en las técnicas analíticas.

5.2.3. Unidades de medición de CDU

Los procedimientos adoptados para informar concentraciones de CDU no son uniformes. De hecho, la situación para informar CDU es más complicada que para CDB, donde las concentraciones son normalizadas contra un volumen de unidad de sangre entera.

Las concentraciones de solutos en orina varían con los factores biológicos severos (incluyendo el tiempo a partir desde el último vaciado y el volumen de líquido consumido durante las últimas horas); como resultado, las concentraciones de solutos deben ser normalizadas contra otra característica de orina que represente cambios en concentraciones de soluto. Los dos técnicas más comunes son la estandarización de las concentraciones de soluto contra la concentración de

creatinina o la estandarización de concentraciones de soluto contra la gravedad específica de la orina. Así, las concentraciones de CDU han sido informadas en la literatura como concentraciones de cadmio "no corregidas" por volumen de orina (i.e., g Cd/l orina), concentraciones "corregidas" de cadmio por volumen de orina a una gravedad específica estándar (i.e., g Cd/l orina en una gravedad específica de 1,020), o concentración de masa "no corregidas" por unidad de masa de creatinina (i.e., Cd/g creatinina), (Las concentraciones de CDU, corregidas o no corregidas para gravedad específica o normalizado a creatinina ocasionalmente son informadas en nanomoles (i.e., nmoles de cadmio por masa de unidad de creatinina o volumen. En este protocolo, estos valores están convertidos a g de cadmio por masa de unidad o volumen usando 89 nmoles de cadmio = 10 mg)

Aunque en general está acordado que los valores de orina para analitos deben ser normalizados para propósitos de informe, existe alguna base de datos sobre cuál método de corrección deba usarse. La comunidad médica ha favorecido la normalización basada sobre la concentración de creatinina, un constituyente urinario común. La creatinina es un catabolismo de tejido normal, es excretado a in índice uniforme y la cantidad total excretada por día es constante de día a día (NIOSH 1984b). Aunque este método de corrección está aceptado ampliamente en Europa y dentro de algunos círculos de la salud ocupacional, Kowals (1983), argumenta que el uso de gravedad específica (i.e., total de sólidos por volumen de unidad), es más directo y práctico (que la creatinina), al ajustar valores de CDU para poblaciones que varíen por edad o género.

Kowals (1983), halló que la creatinina urinaria (CRTU), es más baja en hembras que en varones y también varía con la edad. La excreción de creatinina es más alta en los varones jóvenes (20-30 años de edad), disminuye en la edad mediana (50-60), y puede subir ligeramente en años posteriores. Así, las concentraciones de cadmio pueden ser subestimadas para algunos trabajadores con altos niveles de CRTU.

Dentro de la recolección de un vaciado de orina, la concentración de cualquier analito estará afectada por el consumo reciente de un gran volumen de líquidos y por el trabajo físico extremoso en ambientes calientes. La cantidad absoluta de analito excretado puede ser idéntica pero las concentraciones varían grandemente, de modo que la orina debe ser corregida para gravedad específica (i.e., para normalizar concentraciones a la cantidad de soluto total), usando un valor fijo (e.g. 1.020 o 1.024). Sin embargo, ya que la exposición a metales pesados puede aumentar la excreción de proteína urinaria, hay la tendencia de subestimar las concentraciones de cadmio en las muestras con gravedades específicas altas cuando se aplica correcciones de gravedad específica.

A pesar de las deficiencias, informar las concentraciones de solutos como una función de concentración de creatinina está aceptado generalmente; OSHA, por lo tanto, recomienda que los niveles de CDU sean informados como la masa de cadmio por masa de unidad de creatinina (g/g CRTU).

Informar CDU como g/g CRTU requiere un proceso analítico adicional más allá del análisis de

cadmio: Las muestras deben ser analizadas independientemente para creatinina, de modo que los resultados pueden ser informados como la razón de cadmio a concentraciones de creatinina halladas en la muestra de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada por un laboratorio en estas dos determinaciones. El análisis usado para determinaciones de CDU está discutido a continuación, en términos de g Cd/l, con el análisis de creatinina discutido separadamente. Las técnicas para avaluar creatinina están discutidos en la Sección 5.4.

Las técnicas para derivar cadmio como una razón de CRTU y los límites de confiabilidad para las mediciones de cadmio y CRTU independientes, están provistas en la Sección 3.3.3.

5.2.2. Técnicas analíticas usadas para monitoreo de CDU

Las técnicas analíticas usadas para determinaciones de CDU son similares a aquellas empleadas para determinaciones de CDB; estas técnicas están resumidas en la Tabla 3. Al igual que con el monitoreo de CDB, la técnica más apropiada para determinaciones de CDU es la espectroscopía de absorción atómica (AAS). Los métodos AAS usados para determinaciones de CDU característicamente emplean horno de grafito, con corrección de trasfondo hecha usando la técnica de lámpara de deuterio o Zeeman; la Sección 5.1.1 provee una descripción detallada del método AAS.

5.2.3 Métodos desarrollados para determinaciones de CDU

Princi (1947), Smith et al. (1955), Smith and Kench (1957) y Tsuchiya (1957), usaron procedimientos colorimétricos similares a los descritos en la sección de CDB anterior para estimar concentraciones de CDU. En esos métodos, la orina (50 ml), es reducida a sequedad calentándola en un baño de arena y digerida (calcinado mojado), con ácidos minerales. El cadmio luego es compuesto con dithiazone, extractado con cloroformo y cuantificado mediante espectrofotometría. Estos estudios tempranos característicamente informan valores de meta reagente equivalentes a 0.3 g Cd/l y concentraciones de CDU entre los grupos de control expuestos a niveles máximos de 10 g Cd/l- valores erróneamente altos al ser comparados con estudios más recientes de concentraciones de cadmio en la población general.

Para mediados de los ‘70 la mayoría de los procedimientos analíticos para análisis de CDU usaban calcinado mojado (ácido mineral), o altas temperaturas (>400º C), para digerir la matriz orgánica de la orina, seguido por la quelación de cadmio con soluciones de APDC o DDTC y extracción con MIBK. Las alícuotas resultantes eran analizadas mediante AAS de llama u horno de grafito (Kjellstrom, 1979). Las mejoras en control sobre los parámetros de temperatura con dispositivos de calentamiento electrotérmico usados en conjunto con las técnicas de AAS sin llama y la optimización de los programas de temperatura para controlar los procesos de secado, quemado y atomización, llevaron a la detección analítica mejorada de las muestras de orina sin la necesidad de digestión de muestras o calcinado. Roels et al (1978), usó exitosamente una preparación de

muestra simple, la dilución de alícuotas de 1.0 ml de orina con 0.1 N HNP_3 para alcanzar determinaciones de bajo nivel de CDU.

En el método descrito por Pruszkowska et al (1983), que se ha vuelto el método de preferido para análisis de CDU, las muestras de orina fueron diluidas a una razón de 1:5 con agua; hidrogenofosfato de biamonio en HNO_3 diluido como modificador de matriz. El modificador de matriz permite una temperatura de quemado más alta sin pérdida de cadmio a través de la volatilización durante la preatomización. Este procedimiento también emplea una plataforma de temperatura más alta en un horno de grafito, mientras que la absorción de trasfondo no específica es corregida usando la técnica Zeeman. Este método permite un límite de detección absoluto de aproximadamente 0.04 g Cd/l orina.

5.2.4. Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección de muestras para CDU pueden contribuir a la variabilidad observada entre las mediciones de CDU. Las fuentes de variación supeditadas al muestreo incluyen hora del día, el intervalo desde la ingestión de líquidos y la introducción de contaminantes externos durante el proceso de recolección. Por lo tanto, para minimizar las contribuciones de estas variables, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección de muestra. Este protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales la orina sea recogida. Debe hacerse todo esfuerzo para recoger las muestras durante la misma hora del día.

La recolección de muestras de orina de una fuerza de trabajo industrial para propósitos de monitoreo biológico usualmente es realizada usando orina "mancha" (i.e., vaciado único), con el pH de la muestra determinado inmediatamente. Los problemas de logística e integridad de muestra surgen cuando se hace esfuerzos por recoger orina durante largos períodos (por ejemplo, 24 horas). A menos que se use orina de vaciado único, hay numerosas oportunidades para error de medición debido al pobre control de la recolección, almacenado y contaminación ambiental de la muestra.

Para minimizar el intervalo durante el cual la muestra de orina reside en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación al procedimiento de recolección de "mancha": La vejiga debe ser vaciada primero y luego debe consumirse un vaso grande de agua; la muestra puede ser recogida dentro de una hora después de que el agua sea consumida.

5.4.5 Mejor ejecución alcanzable

La ejecución usando un método particular para determinaciones de CDU se asume que sea equivalente a la ejecución informada por los laboratorios de investigación en el cual el método haya sido desarrollado. Pruszkowska et al. (1983), informa un límite de detección de 0.04 g/l CDU, con un CV de $<4\%$ entre 0-5 g/l. CDC informa un límite de detección mínimo de CDU de 0.07 g/l usando un método modificado basado sobre Pruszkowska et al. (1983). No se establece CV en este protocolo; el protocolo contiene sólo criterios de rechazo para parámetros de QC usados durante las determinaciones de precisión con estándares conocidos (Anejo 8 del exhibit

106 del OSHA docket H057 A). Stoeppler and Brandt (1980), informan un límite de detección de CDU de 0.2 /l para su metodología.

5.2.6. Ejecución de método general

Para cualquier método particular, la ejecución inicial esperada de los laboratorios principales puede ser algo más baja que la informada por el laboratorio de investigación en el cual se desarrollara el método. Con participación en el programa de eficiencia interno apropiado de QA/QC que incorpore disposiciones para acciones de corrección apropiadas, la ejecución del laboratorio comercial puede esperarse que mejore y se acerque a lo informado por los laboratorios de investigación. Los resultados informados por los programas de eficiencia existentes sirven para especificar el nivel inicial de ejecución que con probabilidad pueda esperarse de los laboratorios comerciales que ofrecen análisis que use un método particular.

Weber (1988), informa sobre los resultados del programa de eficiencia del CTQ, que incluye resultados de CDU para los laboratorios que participan en el programa. Los resultados indican que después de recibir 60 muestras (i.e., después de participar en el programa por aproximadamente tres años), aproximadamente 60% de los laboratorios participantes informan resultados de CDU que varían entre ± 2 g/l o 15% de la media de consenso, lo que sea mayor. En cualquier muestra sencilla de las últimas 15 muestras,la proporción de laboratorios que caiga dentro del alcance específicado es entre 75% y 95%, excepto por una prueba única solo el 60% de los laboratorios informaron resultados aceptable. Para cada una de las últimas 15 muestras aproximadamente 60% de los laboratorios informaron resultados dentro de ± 1 g/l o 15% de la media, lo que fuera mayor. El alcance de las concentraciones incluidas en esta serie de muestras no fue informado.

Otro informe del CTQ (1991), resume los resultados preliminares de CDU de sus programa interlaboratorio de 1991. Conforme al informe, para tres muestras de CDU con valores de 9.0, 16.8, 31.5 g/l de resultados aceptables (meta de ± 2 g/l o 15% de la media de consenso, que sea mayor, fueron alcanzados por sólo 44-52% de los 34 laboratorios participantes en el programa de CDU. Los CVs generales para estas tres muestras de CDU entre los 34 laboratorios participantes fueron 31%, 25% y 49%, respectivamente . Las razones de esta pobre ejecución no ha sido determinada.

Un informe más reciente del CTQ (Weber, comunicación privada), indica que 36% de los laboratorios en el programa han sido capaces de alcanzar el meta de ± 1 g/l o 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante los últimos cinco años, con 45% de los laboratorios participantes alcanzando un meta de ± 2 g/l o 15% para más del 75% de las muestras analizadas durante el mismo período.

Nótese que los resultados informados en los programas interlaboratorio están en términos de g Cd/l de orina, sin ajustar para creatinina. La ejecución indicada, por lo tanto, es una medida de la ejecución de la porción de cadmio de los análisis y no incluye variación que pudiera ser

introducida durante el análisis de CRTU.

5.2.7 Concentraciones observadas de CDU

Antes del comienzo de la disfunción renal, las concentraciones de CDU proveen un indicio general del historial de exposición (i.e., carga corporal) (véase la Sección 4.3). Una vez la disfunción renal ocurre y ya no es indicadora solamente de la carga corporal de cadmio (Friberg and Elinder 1988).

5.2.7.1 *Alcance de concentraciones de CDU observadas entre las muestras no expuestas*

Los estudios de concentraciones de CDU en la población general fueron primero informadas de estudios de cooperación entre los países industriales (i.e., Japón, EEUU y Suecia) conducidos a mediados de los años '70. Al resumir estos datos, Kjellstrom (1979), informó que las concentraciones de CDU entre los hombres de Dallas, Texas, (edades entre <9-59 años, fumadores y no fumadores), variaron entre 0.11-1.12 g/l (no corregidos para creatinina o gravedad específica). Estas concentraciones de CDU son intermedias entre los valores de la población hallada en Suecia (alcance: 0.11-0.80 g/l) y Japón (alcance: 0.14-2.32 g/l).

Kowal and Zirkes (1983), informaron concentraciones de CDU para casi 1,000 muestras recogidas durante 1978-79, de la población adulta de EEUU (i.e., nueve estados; ambos géneros, edades de 20-74 años). Repiten que las concentraciones de CDU están logarítmicamente distribuidas; los bajos niveles predominaron pero una pequeña proporción de la población exhibió altos niveles. Estos investigadores transformaron los valores de concentraciones de CDU e informaron los mismos datos de tres maneras diferentes: g/l orina (no ajustada), g/l (ajustado para gravedad específica a 1.020), y g/g CRTU. Estos datos están resumidos en las tablas 6 y 7.

Basado sobre examen estadístico substancial de estos datos, incluyendo los estilos de vida característicos de este grupo, Kowal (1988), sugirió absorción de cadmio aumentada (i.e. carga corporal), estuvo correlacionada con la dieta de bajo consumo de calcio y hierro, así como fumar cigarrillos.

Los niveles de CDU presentados en la Tabla 6 están ajustados para edad y género. Los resultados sugieren que los niveles de CDU pueden ser ligeramente diferentes entre hombres y mujeres (i.e., más altos entre los hombres cuando los valores no están ajustados pero más bajo entre hombres cuando los valores están ajustados para gravedad específica o CRTU). Las diferencias de medias entre los hombres y mujeres son pequeñas comparadas con las desviaciones estándar y por lo tanto pueden no ser significativas. Los niveles de CDU también parecen aumentar con la edad. Los datos en la Tabla 6 sugieren también que informar los niveles de CDU ajustados para gravedad específica o como una función de CRTU resulta en variabilidad reducida.

Tabla 6. Concentraciones de cadmio en orina en la población adulta de EEUU; Valores normales y ajustados para concentración por edad y sexo.[1]

	Medias geométricas (y desviaciones geométricas estándar)		
	No ajustado (μg/l)	Ajustado para SG[2] (μg/l a 1.020)	Ajustado para creatinina (μg/l)
Sexo:			
Varones (n=484).....	0.55 (2.9)	0.73 (2.6)	0.55 (2.7)
Hembras (n=498).....	0.43 (3.0)	0.86 (2.7)	0.78 (2.7)
Edad:			
20-29 (n=222).....	0.32 (2.9)	0.43 (2.7)	0.32 (2.7)
30-39 (n=141).....	0.46 (3.2)	0.70 (2.8)	0.54 (2.7)
40-49 (n=142).....	0.50 (3.0)	0.61 (2.6)	0.70 (2.7)
50-59 (n=117).....	0.61 (2.9)	0.99 (2.4)	0.90 (2.3)
60-69 (n=272).....	0.76 (2.6)	1.16 (2.3)	1.03 (2.3)

[1] De Kowal and Zirkes 1983
[2] Ajustado para SC esta ajustado para gravedad específica.

Tabla 7. Concentraciones de cadmio en orina en la población adulta de EEUU; Distribución de frecuencia acumulativa de cadmio urinario (N=982)[1]

Alcance de concentraciones	Porciento no ajustado (μg/l)	Porciento Ajustado para SG (μg/l at 1.020)	Porciento ajustado para creatinina (μg/g)
<0.5.....	43.9	28.0	35.8
0.6-1.10.....	71.7	56.4	65.6
1.1-1.5.....	84.4	74.9	81.4

1.6-2.0.....	91.3	84.7	88.9
2.1-3.0.....	97.3	94.4	95.8
3.1-4.0.....	98.8	97.4	97.2
4.1-5.0.....	99.4	98.2	97.9
5.1-10.0.....	99.6	99.4	99.3
10.0-20.0.....	99.8	99.6	99.6

[1] Fuente: Kowal and Zirkes (1983).

Los datos en la Tabla 6 indican que la media geométricas de los niveles observados entre la población general es 0.52 /g Cd/l orina (no ajustada), con una desviación geométrica estándar de 3.0. La Tabla 7 provee las distribuciones de concentraciones de CDU para la población general estudiada por Kowal and Zirkes. Los datos en esta tabla indican que 95% de los niveles de CDU observados entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio están bajo 3 /g CRTU.

5.2.7.2 Alcance de concentraciones de CDU observadas entre los trabajadores expuestos

La Tabla 8 es un resumen de los resultados de los estudios de concentraciones de CDU observadas entre los trabajadores expuestos a cadmio. En esta tabla se provee las medias geométrica y aritmética y las desviaciones estándar, si fueron informadas en estos estudios. El alcance absoluto para los datos en cada estudio o el 95% de intervalo de confiabilidad alrededor de la media de cada estudio también está provisto de haber sido informado. La 95ta percentila inferiores y superior de las distribuciones están presentadas en cada estudio en el cual se informara una media y la desviación estándar correspondiente. La Tabla 8 también provee estimados de los años de exposición y los niveles de exposición a cadmio en el lugar de trabajo, si fueron informados. Las concentraciones informadas en esta tabla están en g/l, a menos que se establezca de otro modo.

Tabla 8.-Concentraciones de cadmio en orina en los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo

Número de estudio y ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreada)	Número en el estudio (n)	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire ($\mu g/m^3$)	Concentración de cadmio en orina[a]					
				Media aritmética (±SD)[b]	Alcance absoluto (96%CI)[b]	Media geométrica (±GSD)[b]	95ta percentila inferior del alcance([f])	95ta percentila superior del alcance([f])	Referencia
1.Planta de baterías de N-Cd y planta de producción de Cd.	.....	3-40.....	≤90.....	.....	.....	.....	.....	.....	Lauwerys et al. 1976.
(Trabajadores sin lesiones renales)	95	.....	.....	16.3±16.7	.....	.....	(0)	(44)	
(Trabajadores con lesiones renales)	25	.....	.....	48.2±42.6	.....	.....	(0)	(120)	
2.Planta de baterías de N-Cd.	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Admasson et al.(1979).
(Fumadores)	7	(5).....	10.1.....	5.5	1.0-14.7	.....	.....	.....	
(No fumadores)	8	(9).....	7.0.....	3.6	0.5-9.3	.....	.....	.....	
3. Facilidad productora de sales de cadmio.	146	(15.4).....	.....	15.8	2-150	.....	.....	.....	Buchet et al. 1980.
4.Estudio retrospectivo de trabajadores con problemas renales .	19	15-41.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Roels et al. 1982.
(Antes de la remoción)	.....	(27.2).....	.....	39.4_28.1	10.8-117	.....	(0)	(88)	
(Después de la remoción)	.....	(4.2)[g].....	.....	16.4±9.0	80-42.3	.....	(1.0)	(32)	
5.Planta de producción de Cd.	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	.....	Ellis et al. 1983.
(Trabajadores sin disfunción renal)	33	1-34.....	.....	9.4±6.9	2-27	.....	(0)	(21)	
(Trabajadores con disfunción renal)	18	10-34.....	.....	22.8±12.7	8-55	.....	(1)	(45)	

Tabla 8.-Concentraciones de cadmio en orina en los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo - Continuación

Número de estudio y ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreada)	Número en el estudio (n)	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire ($\mu g/m^3$)	Concentración de cadmio en orina[a]					
				Media aritmética (±SD)[b]	Alcance absoluto (96%CI)[b]	Media geométrica (±GSD)[b]	95ta percentila inferior del alcance([f])	95ta percentila superior del alcance([f])	Referencias
6. Planta de aleación de Cd-Cu.	75	Hasta 39….	Nota ([h])……	6.9±9.4	……	……	(0)	(23)	Mason et al. 1988.
7. Operación de recuperación de cadmio.	45	(19)……	87……	9.3±6.9	……	……	(0)	(21)	Thun et al. 1989.
8. Planta de manufactura de pigmento de cadmio.	29	(12.8)……	0.18-3.0……	……	0.2-9.5	1.1	……	……	Mueller et al. 1989.
9. Planta de manufactura de pigmento.	26	(12.1)……	≤3.0……	……	……	1.25±2.45	0.3	6	Kawada et al. 1990.

a-Las concentraciones son informadas en g/g Cr
b-SD-Desviación estándar
c-CI-Intervalo de confiabilidad
d-GSD-Desviación geométrica estándar
e- Basado sobre una distribución lognormal asumida
f- Basado sobre una distribución normal asumida
g- Años siguientes a la remoción
h-Equivalente a 50 para 20-22 años.

Los datos en la Tabla 8 de Lauwerys et al. (1976) y Ellis et al. (1983), indican que las concentraciones de CDU son más altas entre aquellos que exhiben lesiones o disfunción que entre aquellos que carecen de estos síntomas. Los datos del estudio por Roels et al. (1982), indican que los niveles de CDU disminuyen entre los trabajadores removidos de la exposición ocupacional a cadmio en comparación a los que experimentan exposición continuada. En ambos casos, sin embargo, la distinción entre los dos grupos no está tan clara como con CDB; hay más traslapo en los niveles de CDU observados entre cada una de las poblaciones pareadas de lo que es verdadero para los niveles correspondientes de CDB. Al igual que con los niveles de CDB, los datos en la Tabla sugieren concentraciones de CDU aumentadas entre los trabajadores que experimentaron exposición general aumentada,

Aunque pocos trabajadores ocupacionalmente expuestos en los estudios presentados en la Tabla 8 exhiben niveles de CDU bajo 3 g/g CRTU, la mayoría de estos trabajadores expuestos a niveles de cadmio exceso del PEL definido en la regla final de cadmio exhiben sobre 3 g/g CRTU; este nivel representa la 95ta percentila superior de la distribución de CDU observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio (Tabla 7).

Los niveles de CDU medios observados en la Tabla 8 entre los grupos ocupacionalmente expuestos estudiados (excepto 2), excede a 3 g/g CRTU. Correspondientemente, el nivel de exposición informado en estos estudios (con una excepción), son significativamente más altos que lo que los trabajadores experimentarán bajo la regla final de cadmio. Las dos excepciones son de los estudios de Mueller et al. (1989) y Kawada et al. (1990); estos estudios indican que los trabajadores expuestos a cadmio durante la manufactura de pigmentos no exhiben niveles de CDU tan altos como aquellos niveles observados entre los trabajadores expuestos a cadmio en otras ocupaciones. Los niveles de exposición, sin embargo, fueron más bajos en las plantas de manufactura de pigmentos estudiadas. Significativamente, los trabajadores removidos de la exposición ocupacional a cadmio por un promedio de cuatro años, aún exhiben niveles de cadmio que exceden a 3 g/g CRTU (Roels et al. 1982). En el único estudio de excepción con un nivel de exposición a cadmio informado más bajo que los niveles propuestos en la regla final (i.e., el estudio de una planta manufacturera de pigmentos por Kawada et al. 1990), la mayoría de los trabajadores exhibieron niveles de CDU menores de 3 g/g CRTU (i.e., el valor medio fue sólo 1.3 g/g CRTU). Los niveles de CDU entre los trabajadores con tal exposición limitada a cadmio se espera que sean significativamente más baja que los niveles de otros estudios informados en la Tabla 8.

Basado sobre los datos anteriores, un nivel de CDU de 3 g/g CRTU parecen representar un umbral sobre el cual ocurre exposición significativa de lugar de trabajo por la duración del trabajo de aquellos monitoreados. Nótese que este umbral no es tan distinto como el umbral correspondiente descrito para CDB. Las mediciones de CDU entre los trabajadores expuestos parecer ser más alta que la variabilidad asociada con mediciones de CDB entre los trabajadores similares.

5.2.8 Conclusiones y recomendaciones para CDU

La evaluación anterior apoya las siguientes recomendaciones para un programa de eficiencia de CDU. Estas recomendaciones discuten solamente los procedimientos de muestreo y análisis para determinaciones de CDU específicamente, que han de ser informados como g Cd/l orina no ajustada. Normalizar este resultado a creatinina requiere de un segundo análisis para CRTU, de modo que pueda obtenerse la razón de las dos mediciones . El análisis de creatinina está discutido en la Sección 5.4.

Los procedimientos formales para combinar las dos mediciones para derivar un valor y un límite de confiabilidad para CDU en g/g CRTU está provisto en la Sección 3.3.3.

5.2.8.1 *Método recomendado*

El método de Pruszkowska et al. (1983), debe ser adoptado para análisis de CDU. Este método de análisis está recomendado porque es simple, directo y confiable (i.e., las pequeñas variaciones en las condiciones experimentales no afectan a los resultados analíticos).

Una sinopsis de los métodos usados por los laboratorios para determinar CDU bajo el programa interlaboratorio por el CTQ (1991), indica que más de 78% (24 de 31), de los laboratorios participantes usan un método de dilución para preparar muestras de orina para análisis de CDU. Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternativos proveen resultados de calidad comparable al método de Pruszkowska.

5.2.8.2 *Objetivos de calidad de datos*

Los siguientes objetivos de calidad de datos debe facilitar la interpretación de los resultados analíticos y son alcanzables basado en la evaluación anterior.

Límite de detección. Un nivel de 0.5 g/l (i.e., correspondiente al límite de detección de 0.5 g/g CRTU, asumiendo 1 g CRT/l orina), debe ser alcanzable. Pruszkowska et al. (1983) alcanzó un límite de detección de 0.04 g/l para CDU basado sobre el declive de la curva para sus estándares de trabajo (0.35 pg Cd/0.0044, A señal = 1% de absorbencia usando GF-AAS).

CDC informa un límite de detección mínimo para CDU de 0.07 g/l usando un método de Pruszkowska modificado. Este límite de detección fue definido como tres veces la desviación estándar calculada de 10 mediciones repetidas de un “bajo nivel” de muestras de prueba de CDU (Anejo 8 del exhibit 106 de OSHA docket H057 A).

Stoeppler and Brandt (1980), informan un límite de detección para CDU de 0.2 g/l usando una

dilución acuosa (1:2), de las muestras de orina.

Exactitud. Un informe reciente del CTQ (Weber, comunicación privada), indica que 36% de los laboratorios en el programa alcanzan el meta de ±1 g/l o 15% para más de 75% de las muestras durante los últimos cinco años, mientras que 45% de los laboratorios participantes alcanzan una meta de ±2 g/l o 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante el mismo período. Con tiempo y fuerte incentivo para mejorar, se espera que la proporción de laboratorios que alcancen exitosamente el nivel de exactitud más estricto debe aumentar. Debe señalarse, sin embargo, que estos índices de ejecución no incluyen las variaciones resultantes de las mediciones supeditadas de CRTU (que está recomendada para el registro apropiado de los resultados). Los bajos niveles de cadmio que se espera que sean medidos indican que el análisis de creatinina contribuirá relativamente poco a la variabilidad general observada entre los niveles de CDU normalizados para creatinina (véase la Sección 5.4). El valor meta inicial para informar CDU bajo este programa, por lo tanto, está establecido en ±1 g/l o 15% (lo que sea mayor).

Precisión. Para muestras de QC interno (que están recomendadas como parte de un programa de QA/QC, Sección 3.3.1), los laboratorios deben alcanzar una precisión general de 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de 2 g/l, una precisión meta de 40 % es aceptable, mientras que las precisiones de 20% deben ser alcanzables para concentraciones de CDU mayores de 2 g/l. Aunque estos valores son más restrictivos que los observados en el programa interlaboratorio de CTQ informados por Webber (1988), están dentro de los límites que se espera que sean alcanzables para el método según son informados por Stoeppler and Brandt (1980).

5.2.8.3 *Garantía de calidad/control de calidad*

Los laboratorios comerciales que provean determinaciones de CDU deben adoptar un programa de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método seleccionado, incluyendo los requisitos de calibración, incorporación regular de muestras de QC durante las corridas actuales; un protocolo para las acciones de corrección y documentación de tales acciones; y participación en un programa de eficiencia interlaboratorio. Nótese que el programa no mandatorio presentado en el Anejo 1 como ejemplo de un programa de QA/QC aceptable, está basado usando el método de Pruszkowska para análisis de CDU. De adoptarse un método alternativo para CDU por un laboratorio, el laboratorio debe desarrollar un programa de QA/QC equivalente al programa no mandatorio, y que satisfaga las disposiciones de la Sección 3.3.1.

5.3. Monitoreo de -2-Microglobulina en orina (B2MU)

Según indicado en la Sección 4.3, la B2MU parece ser la mejor de varias pequeñas proteínas que pueden ser monitoreadas como indicadores tempranos de daño renal inducido por cadmio. Hay

disponibles varias técnicas analíticas para medir B2MU.

5.3.1. Unidades de medición de B2MU.

Los procedimientos adoptados para informar niveles de B2MU no son uniformes. En estas guías, OSHA recomienda que los niveles de B2MU sean informados como g/g CRTU, similar a informar concentraciones de CDU. Informar B2MU normalizado a la concentración de CRTU requiere un proceso analítico adicional más allá del análisis de B2M; El análisis independiente para creatinina, de modo que los resultados puedan ser informados como una razón de las concentraciones de B2M y creatinina halladas en las muestras de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada de estos dos análisis. Los análisis usados para determinaciones de B2MU está descrito en términos de g B2M/l de orina, con el análisis de creatinina discutido separadamente. Las técnicas usadas para medir creatinina están provistos están en la Sección 5.4. Nótese que la Sección 3.3.3 provee técnicas para derivar el valor de B2M como función de CRTU y los límites de confiabilidad para mediciones independientes de B2M y CRTU.

5.3.2. Técnicas analíticas usadas para monitorear B2MU

Una de las pruebas más tempranas usadas para medir B2MU fue la técnicas de inmunodifusión radial. Esta técnica es un método simple y específico para la identificación y cuantificación de un número de proteínas halladas en suero humano y otros fluídos corporales cuando la proteína no esté fácilmente diferenciada por los procedimiento electroforéticos estándar. Existe una relación de cuantificación entre la concentración de proteína depositada en un pozo que es abierto en una fina capa agarosa que contenga el antisuero específico correspondiente y la distancia que difunda el complejo resultante.

Los pozos son llenados con un suero desconocido y el estándar (o control), y es incubado en un ambiente húmedo a temperatura ambiente. Después de que el punto óptimo de difusión haya sido alcanzado, los diámetros de los anillos de precipitación resultantes son medidos. El diámetro de un anillo está relacionado a la concentración de la substancia constituyente. Para determinaciones de B2MU requeridas en el programa de monitoreo médico, este método requiere un proceso que puede ser insuficiente para concentrar la proteína a los niveles requeridos para detección.

Las técnicas de radioinmunoavalúo (RIA), son usadas ampliamente en avalúos inmunológicos para medir la concentración de antígeno o anticuerpo en muestras de fluídos corporales. Los procedimientos RIA están basados en las técnicas de ligadura competitiva. Si se está midiendo la concentración de antígeno, el principio subyacente al procedimiento es que el antígeno radiactivamente marcado compite con el antígeno no marcado de la muestra por sitios para ligarse en una cantidad conocida de anticuerpo inmóvil. Cuando estos tres componentes están presentes en el sistema, existe equilibrio. Este equilibrio es seguido por una separación de las formas libres

y ligadas del antígeno. El antígeno libre o ligado a un marcador radioactivo puede ser avaluado para determinar la cantidad de antígeno en la muestra. El análisis es realizado midiendo el nivel de radiación emitido por el complejo ligado siguiente a la remoción de la solución que contiene el antígeno libre o por la solución aislada que contiene el antígeno libre de residuo. La principal ventaja del método RIA es la extremada sensitividad de detección para la radiación emitida y la capacidad correspondiente para detectar cantidades traza del antígeno,

Adicionalmente, puede realizarse grandes números de pruebas rápidamente.
Las técnicas de avalúo inmunosorbente ligado a enzimas (ELISA), son similares a las técnicas RIA, excepto que se emplea marcadores no radiactivos. Esta técnica es segura, específica y rápida. Se usa un antígeno marcado con enzimas en el avalúo inmunológico; el antígeno marcado detecta la presencia y cantidad del antígeno sin marcar en la muestra. En una prueba ELISA representativa, se recubre un plato de plástico con anticuerpo (e.g., anticuerpo a B2M). El anticuerpo reacciona con el antígeno (B2M), en la orina y forma un complejo antígeno-anticuerpo (i.e. marcado con una enzima), es añadido a la mezcla y forma un complejo anticuerpo-antígeno-anticuerpo. La actividad enzimática es medida espectrofotométricamente después de añadírsele un substrato clorocromagnético que es activado mediante la enzima ligada. Los resultados de una prueba característica son calculados comparando la lectura espectrofotométrica de una muestra de suero a la de un control o sueros de referencia. En general, estos procedimientos son más rápidos y requieren menos trabajo de laboratorio que otros métodos.

En una técnica ELISA fluorescente (tal como la empleada en la prueba Pharmacia Delphia para B2M), la enzima marcada es ligada a un fuerte tinte fluorescente. En la prueba Pharmacia Delphia, un antígeno ligado a un tinte fluorescente compite con un antígeno no marcado en la muestra para una cantidad predeterminada de un anticuerpo específico, inmóvil. Una vez se alcanza el equilibrio, la fase inmóvil es removida del antígeno marcado en la solución de muestra y lavado; se añade una solución realzadora que libera el tinte fluorescente de complejo antígeno ligado-anticuerpo. La solución realzadora también contiene un quelante que se junta con el tinte fluorescente en la solución; este complejo aumenta las propiedades fluorescentes del tinte, de modo que es fácil de detectar.

Para determinar la cantidad de B2M en una muestra que use la prueba Pharmacia Delphia, la intensidad de la fluorescencia de la solución realzadora está medida. Esta intensidad es proporcional a la concentración de antígeno marcado, que se ligue a la fase inmóvil del anticuerpo durante la competencia inicial con el antígeno no marcado de la muestra. Consecuentemente, la intensidad de la fluorescencia es una función inversa de la concentración de antígeno (B2M) en la muestra original. La concentración en la muestra está determinada usando una serie de estándares graduados y extrapolando estos estándares a la concentración final de la muestra desconocida.

5.3.3. Métodos desarrollados para determinaciones de B2MU

B2MU es usualmente medida mediante radioinmunoavalúo (RIA), o avalúo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA); sin embargo, otros métodos (incluyendo electroforesis de gelatina, inmunodifusión radial y avalúo nefelométrico), también han sido descritos (Schardun and van Epps 1987). Los métodos RIA y ELISA son los preferidos porque son sensibles a concentraciones tan bajas como microgramos por litro, no requieren procesos de concentración, son altamente confiables y usan sólo un pequeño volumen de muestra.

Basado sobre un estudio de la literatura, la técnica ELISA está recomendada para monitorear B2MU. Aunque la RIA provee mayor sensitividad (característicamente, alrededor de 1 g/l. Evrin et al. 1971), depende sólo del uso de radioisótopos; el uso de radioisótopos requiere adherencia a las reglas y reglamentos establecidos por la Atomic Energy Commission y necesita un contador de radioactividad caro para las pruebas. Los radioisótopos también tienen una media-vida relativamente corta, que corresponde a una vida de almacenado reducida, aumentando así el costo y la complejidad de las pruebas. En contraste, las pruebas ELISA pueden realizarse en espectrofotómetros de laboratorio de rutina, no necesitan adherencia a reglas y reglamentos adicionales que rijan el manejo de substancias radioactivas y los juegos de prueba tienen larga vida de almacenaje. Además, el alcance de la sensitividad comúnmente alcanzada por la prueba ELISA recomendada (i.e., la prueba Pharmacia Delphia), es aproximadamente 100 g/l (Pharmacia 1990), que es suficiente para monitorear niveles de B2MU resultantes de la exposición a cadmio. Basado en los estudios listados en la Tabla 9 (Sección 5.3.7.), el alcance promedio de concentraciones de B2M entre la población general no expuesta, cae entre 60 y 300 g/g CRTU. La 95ta percentila superior de las distribuciones, varían entre 180 y 1,140 g/g CRTU. También, la prueba Pharmacia Delphia es actualmente la más ampliamente usada para avaluar B2MU.

5.3.4. Recolección y manejo de muestras

Al igual que con CDB y CDU, los procedimientos de recolección están dirigidos principalmente a identificar las maneras de minimizar el grado de variabilidad introducido por la recolección de muestra durante el monitoreo médico. No está claro la extensión a la cual la recolección de muestra contribuya a la variabilidad de B2MU. Las fuentes de variación incluyen efectos de hora del día, el intervalo desde el consumo de líquidos y la cantidad de líquidos consumida y la introducción de contaminación externa durante el proceso de recolección. Un proceso especial único al muestreo de B2M es la sensitividad de esta proteína a la degradación bajo las condiciones ácidas comúnmente halladas en la vejiga. Para minimizar este problema, se recomienda estricta adherencia al protocolo de muestreo. El protocolo debe incluir disposiciones para minimizar el intervalo que la orina pase en la vejiga. También se recomienda que se haga todo esfuerzo para recoger las muestras a la misma hora del día.

La recolección de las muestras de orina para monitoreo biológico usualmente es realizando orina de “mancha”(i.e., vaciado único). La logística y la integridad de las muestras se vuelven problemas cuando se hace esfuerzos para recoger orina durante períodos extendidos (e.g., 24

hrs.). A menos que se use orinas de vaciado único, existen numerosas oportunidades para errores de medición debido al pobre control durante la recolección, almacenado contaminación ambiental de las muestras.

Para minimizar el intervalo en que la muestra de orina reside en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación del procedimiento de recolección de "mancha": La vejiga debe vaciarse y luego debe consumirse un vaso grande de agua; la muestra debe entonces ser recogida dentro de una hora después de consumirse el agua.

5.3.5 Mejor ejecución alcanzable

La mejor ejecución alcanzable se asume que sea equivalente a la ejecución informada por los manufactureros de los juegos de prueba Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990). De acuerdo con el inserto que viene con estos juegos, los resultados de QC deben estar dentro de $\pm$ 2 SDs de la media para cada muestra de control probada; debe mantenerse un CV de menos o igual a 5.2%. El CV total informada para los juegos de prueba es menor o igual a 7.2%.

5.3..6. Ejecución del método general

A diferencia de los análisis para CDB y CDU, la prueba Pharmacia Delphia está estandarizada en un juego comercial que controla muchas fuentes de variación. En ausencia de datos a lo contrario, se asume que la ejecución alcanzable informada por el manufacturero de este juego de prueba servirá como objetivo de ejecución alcanzable. El programa de eficiencia del CTQ para B2MU se espera que use los parámetros de ejecución definidos por el manufacturero del juego de prueba como la base para el programa de pruebas de eficiencia de B2MU.

Nótese que los resultados informados para el juego de prueba no están expresados en términos de g de B2M/l de orina y no han sido ajustados para creatinina. La ejecución indicada, por lo tanto, es una medida de la ejecución de la porción de B2M del análisis solamente y no incluye la variación que pudiera haber sido introducida durante el análisis de creatinina.

5.3.7. Concentraciones de B2MU observadas

Según indicado en la sección 4.3., la concentración de B2MU puede servir como un indicador temprano del comienzo del daño renal asociado con la exposición a cadmio.

5.3.7.1. Alcance de concentraciones de B2MU entre las muestras no expuestas

La mayoría de los estudios listados en la Tabla 9 informa niveles para aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio. Los estudios señalados en la segunda columna de esta tabla (que contiene la nota al calce "d"), informó las concentraciones de B2MU entre los trabajadores

expuestos a cadmio quienes, no obstante, no mostraron señales de proteinuria. Estos últimos estudios están incluidos en esta tabla porque, según indicado en la Sección 4.3, el monitoreo de B2MU tiene la intención de proveer advertencia del comienzo de la disfunción renal asociada con la exposición a cadmio, en vez de distinguir la exposición relativa. Esta tabla, por lo tanto, indica un cambio en los niveles de B2MU observados entre aquellos que no tenían síntomas de disfunción renal (incluyendo a los trabajadores expuestos a cadmio sin ninguno de estos síntomas).

A la extensión posible, los estudios listados en la tabla 9 proveen la media geométricas y las desviaciones estándar geométricas para las mediciones entre los grupos definidos en cada estudio. Para estudios que informan una desviación estándar junto con la media, la 95ta percentila superior para estas distribuciones fueron derivadas e informadas en la tabla.

Los datos previstos de 15 de los 19 estudios listados en al Tabla 9 indican que la concentración media geométrica de B2M observada entre aquellos que no estaban ocupacionalmente expuestos a cadmio es de 70-170 g/g CRTU. Los datos de los cuatro estudios restantes indican que los trabajadores expuestos que no exhiben señales de proteinuria muestran niveles de B2MU medios de 60-300 g/g CRTU. Los valores de B2MU en el estudio por Thun et al. (1989), sin embargo, parecen altos en comparación con los otros estudios.

Tabla 9.-Concentraciones de B-2-microglobulina observadas en orina entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio.

Núm.de estudio	Núm. en el estudio	Media geométrica	Desviación geométrica estándar	95ta percentila inferior de distribución[a]	95ta percentila superior de la distribución[a]	Referencias
1	133 m [b]	115 μg/g [c]	4.03	12	1.140 μg/g [c]	Ishizaki et al. 1989.
2	161 f [b]	146 μg/g [c]	3.11	23	940 μg/g [c]	Ishizaki et al. 1989.
3	10	84 μg/g				Ellis et al. 1983.
4	203	76 μg/l				Stewart and Hughes 1981.
5	9	103 μg/g				Chia et al. 1989.
6	47 [d]	86 μg/L	1.9	30 μg/l	250 μg/L	Kjellstrom et al 1977.
7	1,000 [e]	68.1 μg/gr Cr [f]	3.1 m & f	<10 μg/gr Cr [h]	320 μg/gr Cr [h]	Kowal 1983.
8	87	71 μg/g		7 [h]	200 [h]	Buchet et al. 1980.
9	10	0.073 mg/24h				Evrin et al. 1971.
10	59	156 μg/g	1.1 [j]	130	180	Mason et al. 1988.
11	8	118 μg/g				Iwao et al. 1980.
12	34	79 μg/g				Wibowo et al. 1982.
13	41 m				400 μg/gr Cr [h]	Falck et al. 1983.
14	35 [n]	67				Roels et al. 1991.
15	31 [d]	63				Roels et al. 1991.
16	36 [d]	77 [i]				Miksche et al. 1981.
17	18 [n]	130				Kawada et al. 1989.
18	32 [p]	122				Kawada et al. 1989.
19	18 [d]	295	1.4	170	510	Thun et al. 1989.

a-Basado sobre una distribución lognormal asumida.
b-m=varones, f=hembras
c-Población de edad general de área no expuesta; 47.9% población de edad entre 50-69; 52.1% ≥ 70 años de edad; valores informados en estudio,
d-Trabajadores expuestos sin proteinuira
e-492 hembras, 484 varones.
f-Ajustado para creatinina: varones=68.1 g/g Cr, hembras=64.3 g/g Cr.
h-Informado en el estudio
i-Media aritmética
j-Erro geométrico estándar
k-95to límite de tolerancia superior: Para Falck esto está basado sobre la muestra de orina de 24 horas
n-Controles

p-Trabajadores expuestos a resina sintética y pigmentos sin proteinuria; Niveles de cadmio en orina hasta 10 g/g Cr.

Si este estudio es removido, los niveles de B2MU para aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio son similares a los niveles de B2MU hallados entre los trabajadores expuestos a cadmio que no exhiben señales de disfunción renal. Aunque la media es alta en el estudio por Thun et al., el alcance de las mediciones informadas en este estudio está dentro de los alcances de las mediciones informadas para otros estudios.

Determinar un límite superior razonable del alcance de las concentraciones de B2M observadas entre aquellos que no exhiben señales de proteinuria es problemático. Los niveles de B2MU elevados están entre las señales usadas para definir el comienzo de la disfunción renal. Sin acceso a los datos brutos de los estudios listados en la Tabla 9, es necesario confiar en las definiciones estándar para estimar un límite superior para las concentraciones de B2MU (i.e., la 95ta percentila superior para las distribuciones medidas). Para los ocho estudios que informaron una desviación geométrica estándar, la 9ta percentila superior para las distribuciones son 180-1140 g/g CRTU. Estos valores están en general de acuerdo con la 95ta percentila superior para las distribuciones (i.e., 631 g/g CRTU), informadas por Buches et al. (1980). Estos límites superiores también parecen estar en acuerdo general con los valores de B2MU (i.e., 100-690 g/g CRTU), informados como el límite superior normal pro Iwao at al. (1980), Kawada et al. (1989), Wibowo et al. (1982) y Schardun and van Epps (1987). Estos valores deben ser comparados a los niveles informados entre aquellos que exhiben disfunción renal para definir un nivel umbral para la disfunción renal relacionada con la exposición a cadmio.

5.3.7.2 Alcance de concentraciones de B2MU entre los trabajadores expuestos.

Tabla 10. Concentraciones de B-2-microglobulina observadas en orina entre los trabajadores ocupacionalmente expuestos

Núm. de estudio	N	Concentración de B-2-microglobulina en orina				Referencia
		Media geométrica (g/g)[a]	Desviación geométrica estándar	L 95% del alcance[b]	U 95% del alcance[b]	
1	1,424	160	6.19	8.1	3,300	Ishizaki et al. 1989.
2	1,754	260	6.50	12	5,600	Ishizaki et al. 1989.
3	33	210	.....	.....	.....	Ellis et al. 1983.
4	65	210	.....	.....	.....	Chia et al. 1989.
5	[c] 44	5,700	6.49	[d] 300	[d] 98,000	Kjellstrom et al. 1977.
6	148	[e] 180	.....	[f] 110	[f] 280	Buchet et al. 1980.
7	37	160	3.90	17	1,500	Kenzaburo et al. 1979.
8	[c] 45	3,300	8.7	[d] 310	[d] 89,000	Mason et al. 1988.
9	[c] 10	6,100	5.99	[f] 650	[f] 57,000	Falck et al. 1983.
10	[c] 11	3,900	2.96	[d] 710	[d] 15,000	Ellinder et al. 1985.
11	[c] 12	300	.....	.....	.....	Roels et al. 1991.
12	[g] 8	7,400	.....	.....	.....	Roels et al. 1991.
13	[c] 23	[h] 1,800	.....	.....	.....	Roels et al. 1989.
14	10	690	.....	.....	.....	Iwao et al. 1980.
15	34	71	.....	.....	.....	Wibowo et al. 1982.
16	[c] 15	4,700	6.49	[d] 590	[d] 93,000	Thun et al. 1989.

[a] A menos que se establezca de otro modo.
[b] Basado sobre una distribución lognormal asumida.
[c] Entre los trabajadores diagnosticados con disfunción renal; para Elinder esto significa niveles de 2 mayores de 300 microgramos por gramo de creatinina (g/g Cr); para Roels, 1991, alcance = 31-35, 170 g /g Cr y media geométrica = 63 entre los trabajadores saludables; para Mason $_2$ >300 g/gr Cr.
[d] Basado sobre una revisión detallada de los datos por OSHA.
[e] Media aritmética.
[f] Informado en el estudio.
[g] Trabajadores retirados
[h] 1,800 g /g Cr para el primer estudio; segundo estudio = 1,600; cuarto estudio = 2,600; quinto estudio =2,600.

La Tabla 10 presenta los resultados de los estudios que informan las determinaciones de B2MU entre aquellos ocupacionalmente expuestos a cadmio en el lugar de trabajo; en algunos de esos estudios, la disfunción renal fue observada entre los trabajadores expuestos, mientras que otros estudios no hicieron el esfuerzo por distinguir entre los trabajadores expuestos basado sobre la disfunción renal. Al igual que con la Tabla 9, esta tabla provee medias geométricas y desviación geométrica estándar para los grupos definidos en cada estudio disponible. Para estudios informando una desviación geométrica estándar junto con la media , la 95ta percentila superior e inferior para las distribuciones están derivadas e informadas en la tabla.

Los datos provistos en la Tabla 10 indican que la concentración de B2MU media observada entre los trabajadores que experimentan exposición ocupacional a cadmio (pero no niveles indefinidos de proteinuria), es 160-7400 g/g CRTU. Uno de estos estudios informa medias geométricas más bajas que este alcance (i.e., tan bajo como 71 g/g CRTU); una explicación para esta amplia difusión en concentraciones no está disponible.

Siete de los estudios listados en la Tabla 10 informan un alcance de niveles de B2MU entre aquellos diagnosticados como que tienen disfunción renal. Según indicado en esta tabla, la disfunción renal (proteinuria), está definida en varios de estos estudios por niveles de B2MU que exceden a 300 g/g CRTU (veáse la nota al calce "c" de la Tabla 10); por lo tanto, el alcance de los niveles de B2MU observados en estos estudios es una función de la definición operacional usada para identificar a aquellos con disfunción renal. No obstante, un nivel de B2MU de 300 g/g CRTU parece ser un umbral significativo para identificar a aquellos que tengan señales tempranas de daño renal. Aunque se ha observado niveles más altos entre aquellos con disfunción renal, la vasta mayoría de aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben concentraciones de B2MU mas bajas (ver tabla 9). Similarmente, la vasta mayoría de los trabajadores que no exhiben disfunción renal se halla que tienen niveles bajo 300 g/g CRTU (Tabla 9).

El nivel de 300 g/g CRTU para B2MU propuesto en el párrafo anterior tiene apoyo entre los investigadores como el nivel de umbral que distingue entre los trabajadores expuestos a cadmio con y sin disfunción renal. Por ejemplo, en la guía para médicos que deban evaluar a los trabajadores expuestos a cadmio, escrita por el Cadmium Council por el Dr. Lauwerys, los niveles de B2M mayores de 200-300 g/g CRTU se considera que requieren evaluación médica adicional para la disfunción renal (exhibit 8-447, OSHA docket H057 A). La prueba más usada para medir B2M (i.e., la prueba Pharmacia Delphia), define los niveles de B2MU sobre 300 g/l como normales (exhibit L-140-1, OSHA docket H057 A).

El Dr. Elinder, director del Departamento de nefrología en el Instituto Karolinska, testificó en las vistas sobre la regla propuesta de cadmio. De acuerdo con el Dr. Elinder (exhibit L-140-45, OSHA docket H057 A), la concentración normal de B2MU ha sido bien documentada (Evrin and Wibell 1972; Kjellstrom et al. 1977a; Elinder et al. 1978, 1983; Buchet et al. 1980; Jawaid et al

1983; Kowal and Zirkes, 1983). Elinder declaró que las 95 y 97.5ma percentilas superiores para B2MU entre aquellos sin disfunción tubular es bajo 300 g/g CRTU (Kjellstrom et al. 1977; Buchet et al. 1980; Kowal and Zirkes 1983). Elinder definió los niveles de B2M sobre 300 g/g CRTU como proteinuria "ligera".

5.3.8 Conclusiones y recomendaciones para B2MU

Basado sobre la evaluación anterior, se hace las siguientes recomendaciones para un programa de pruebas de eficiencia de B2MU. Nótese que las siguientes discusiones tratan sólo las determinaciones de muestreo y análisis para B2MU (i.e., a ser informados como g B2M/l orina). Normalizar estos resultados a creatinina requiere un segundo análisis para CRTU (veáse la Sección 5.4), de modo que pueda obtenerse la razón de las dos mediciones.

5.3.8.1 *Método recomendado*

El método Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), debe ser adoptado como el método estándar para determinaciones de B2MU. Los laboratorios pueden adoptar métodos alternos pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternos proveen resultados de calidad comparable al método Pharmacia Delphia.

5.3.8.2 *Objetivos de calidad de datos*

Los siguientes objetivos de calidad de datos deben facilitar la interpretación análitica de resultados y debe ser alcanzable basado en la evaluación anterior.

Límite de detección. Un límite de 100 g/l de orina debe ser alcanzable, aunque el inserto en el juego de prueba (Pharmacia 1990), cita un límite de detección de 150 g/l; las conversaciones privadas con los representantes de Pharmacia, sin embargo, indican que el límite inferior de 100 g/l debe ser alcanzable siempre que se corra un estándar adicional de 100 g/l B2M con los otros estándares para derivar la curva de calibración (Sección 3.3.1.1). El límite de detección inferior es deseable, debido a la proximidad de este límite de detección a los valores de B2MU definidos pro el programa de monitoreo médico de cadmio.

Exactitud. Debido a que los resultados de un programa de pruebas de eficiencia no están disponibles actualmente, es difícil definir un nivel de exactitud alcanzable. Dados los parámetros de ejecución general definidos por el inserto en los juegos de prueba, sin embargo, una precisión de $\pm$ 15% del valor meta parece ser alcanzable.

Debido a los bajos niveles de B2MU a ser medidos generalmente, se anticipa que el análisis de creatinina contribuirá relativamente poco a la variabilidad general observada entre los niveles de B2MU normalizados para creatinina (véase la Sección 5.4). El nivel inicial de precisión

informado para B2MU bajo este programa debe ser ± 15%.

Precisión. Basado en informe de precisión de datos por Pharmacia (1990), un valor de precisión (i.e., CV), de 5% debe ser alcanzable durante el alcance definido del analito. Para muestras de QC interno (i.e., recomendado como parte de un programa de QA/QC interno, Sección 3.3.1), los laboratorios deben obtener una precisión de cerca de 5% durante el alcance de las concentraciones medidas.

5.3.8.3. *Garantía de calidad/control de calidad*

Los laboratorios comerciales que proveen medición de B2MU deben adoptar un programa de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método Pharmacia Delphia, incluyendo los requisitos de calibración; el uso regular de muestras de QC durante las corridas de rutina y documentación de estas acciones y participación en un programa de eficiencia interlaboratorio. Los procedimientos que pueden ser usados para tratar los requisitos de QC internos están presentados en el Anejo 1. Debido a las diferencias entre los análisis para B2MU y CDB/CDU, los valores específicos presentados en el Anejo 1 pueden ser modificados. Otros componentes del programa (incluyendo las corridas de caracterización), sin embargo, pueden ser adaptados a un programa para B2MU.

5.4. Monitoreo de creatinina en orina (CRTU)

Debido a que CDU y B2MU deben ser informados en relación a las concentraciones de CRTU, estas concentraciones debe ser determinadas además de las determinaciones de CDU y B2MU.

5.4.1. Unidades de medición de CRTU

CDU debe ser informado como ugCd/gCRTU, por lo tanto B2MU debe informarse como g B2M/g CRTU. Para derivar la razón de cadmio o B2M a creatinina, debe informarse CRTU en unidades de g crtn/l de orina. Dependiendo del método analítico, puede ser necesario convertir los resultados de las determinaciones creatinina de conformidad.

5.4.2. Técnicas analíticas usadas para monitorear CRTU

De las técnicas disponibles para determinaciones de CRTU, se identifica una técnicas de espectrofotometría de absorbencia y cromatografía líquida de alta ejecución (HPLC), como aceptable en este protocolo.

5.4.3 Métodos desarrollados para determinaciones de CRTU

Los análisis realizados en apoyo de las determinaciones de CDU o B2MU deben ser realizados

usando cualquiera de los siguientes métodos:

1. El método Du Pont (i.e., Jaffe method), en el cual la creatinina en la muestra reacciona con picrato bajo condiciones alcalinas y el cromóforo rojo resultante es monitoreado (a 510 nm), por un intervalo fijo para determinar el índice de la reacción; esta reacción es proporcional a la concentración de la creatinina presente en la muestra (se provee una copia de este método en el Anejo 2 de este protocolo); o
2. El método OSHA SLC Technical Center (OSLTC), en el cual la creatinina en una alícuota de muestra es separada usando una columna de HPLC equipada con un detector UV; el pico resultante es cuantificado usando un integrador eléctrico (se provee una copia de este método en el Anejo 3 de este protocolo).

5.4.4. Recolección y manejo de muestras

Las muestras de CRTU deben ser segregadas de los muestras recogidas para análisis de CDU o B2MU. Las técnicas de recolección de muestras están descritas bajo la Sección 5.2.4. Las muestras deben ser preservadas para estabilizar CDU (con HNO_3) o B2MU (con NaOH). Ninguno de estos procedimientos debe afectar adversamente el análisis de CRTU (véase el Anejo 3).

5.4.5. Método de ejecución general

Los datos de OSLTC indican que un CV de 5% debe ser alcanzable usando el método OSLTC (Septon, I., comunicación privada). La precisión alcanzable de este método no ha sido determinada.

Los resultados informados en los estudios conducidos por CAP (CAP 1991a, 1991b y 1992), indican que un CV de 5% es alcanzable. La precisión alcanzable para determinaciones de CRTU no ha sido informada.

Los laboratorios que realizan análisis de creatinina bajo este protocolo deben estar acreditados por CAP y deben ser participantes activos en los estudios de CAP.

5.4.6. Concentraciones de CRTU observadas.

Los datos publicados sugieren que el alcance de las concentraciones de CRTU es 1.0-1.6 g en muestras de orina de 24 horas (Harrison 1987). Estos valores son equivalente a alrededor de 1 g/l orina.

5.4.7. Conclusiones y recomendaciones para CRTU

Use el método Jaffe (Anejo 2), o el método OSLTC (Anejo 3). Los métodos alternativos pueden ser aceptables, siempre que se demuestre la ejecución adecuada en el programa de CAP.

5.4.7.2. *Objetivos de calidad de datos*

Límite de detección. Este valor no ha sido formalmente definido; sin embargo, un valor de 0.1 g/l orina debe ser fácilmente alcanzable.

Exactitud. Este valor no ha sido definido formalmente; la exactitud debe ser suficiente para retener la acreditación de CAP.

Precisión. Un CV de 5% debe ser alcanzable usando los métodos recomendados.

6.0 Referencias

Adamsson E, Piscator M, and Nogawa K. (1979). Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environmental Health Perspectives.* 28, 219-222.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (1986). *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices.* 5th edition. P. BEI-55.

Bernardo A. Buchet J, Roels H. Masson P. and Lauwerys R. (1979). Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *European Journal of Clinical Investigation,* 9, 11-22.

Bernard A and Lauwerys R. (1990). Early markers of cadmium nephrotoxicity: Biological significance and predictive value. *Toxocological and Environmental Chemistry,* 27, 65-72.

Braunwald E, Isselbacher K, Petersdorf R, Wilson J, Martin J, and Fauci A (Eds.). (1987). *Harrison's Principles of Internal Medicine.* New York: McGraw-Hill Book Company.

Buchet J, Roels H. Bernard I, and Lauverys R. (1980). Assessement of renal function of workers exposed to inorganic lead, cadmium, or mercury vapor. *Journal of Occupational Medicine,* 22, 741-750.

CAP. (1991). Urine Chemistry, Series 1: Survery (Set U-B). College of American Pathologists.

CAP. (1991). Urine Chemistry, Series 1: Survery (Set U-C). College of American Pathologists.

CAP. (1991). Urine Chemistry, Series 1: Survery (Set U-A). College of American Pathologists.

CDC. (1986). Centers for Disease Control, Division of Environmental Health Laboratory Sciencies. Center for Environmental Health, Atlanta, Georgia. Docket No. 106A. Lake Couer d'Alene, Idaho cadmium and lead study: 86-0030, Specimen collection and shipping protocol.

CDC. (1990). Centers for Disease Control, Nutritional Blochemistry Branch. 4-27-90 Draft SOP for Method 0360A "Determination of cadmium in urine by graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman background correction".

Centre de Toxicologie du Quebec.(1991). Interlaboratory comparison program report for run #2. Shipping date 3/11/91. Addition BLR 9/19.

Chia K, Ong C, Ong H, and Endo G. (1989). Renal tubular function or workers exposed to low levels of cadmium. *British Journal of Industrial Medicine, 46*, 165-170.

Claeys-Thoreau F. (1982). Determination of low levels of cadmium and lead in biological fluids with simple dilution by atomic absorption spectrophotometry using Zeeman effect background absorption and the L'Vov platform. *Atomic Spectroscopy, 3*, 188-191.

DeBenzo Z, Fraile R, and Carrion N. (1990). Electrothermal atomization atomic absorption spectrometry with stabilized aqueous standards for the determination of cadmium in whole blood. *Analytical chimica acta, 231,* 283-288.

Ellinder C, Edling C, Lindberg E, Kagedal B, and Vesterberg O. (1985). Assessment of renal function in workers previously exposed to cadmium. *British Journal of Internal Medicine,* 42, 754.

Ellis K, Cohn S, and Smithh T. (1985). Cadmium inhalation exposure estimates: Their significance with respect to kidney and liver cadmium burden. *Journal of Toxicology and Environmental Health,* 15, 173-187.

Ellis K, Yasumura S, Vartsky D, and Cohn S. (1983). Evaluation of biological indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamentals and applied toxicology,* 3, 169-174.

Ellis K, Yeun K, Yasumura S, and Cohn S, (1984). Dose-response analysis of cadmium in man: Body burden vs kidney function. *Environmental research, 33,* 216-226.

Ervin P, Peterson A. Wide I, and Berggard I. (1971). Radioimmunoassy of B-2 microglobulin in human biological fluids. *Scandanavian Journal of Clinical Laboratory Investigation, 28,* 439-443.

Falck F, Fine L, Smith R, Garvey J, Schork A, England B. McClatchey K, and Linton J, (1983). Metallothionein and occupational exposure to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine, 40,* 305-313.

Federal Register. (1990). Occupational exposure to cadmium: Proposed rule, 55/22/4052-4147, February 6.

Friberg, Exhibit 29, (1990). Exhibit No. 29 of the OSHA Federal Docket H1057A. Washingtoon, D.C.

Friberg L. (1988). Quality assurance. In T. Clarkson (Ed.), *Biological Monitoring of Toxic Metals* (pp. 103-105). New York: Plenum Press.

Friberg L. and Elinder C. (1988). Cadmium toxicity in humans. In *Essential and Trace Elements in Human Health and Disease* (pp. 559-587). Docket Number 8-660.

Friberg L., Elinder F., et al. (1986). *Cadmium and Health: A toxicological and Epidemiological Appraisal. Volume II, Effects and Resp0nse.* Boca Raton, FL: CRC Press.

Friberg L., Piscator M., Nordberg G., and Kjellstrom T. (1974). *Cadmium in the Environment* (2nd. ed.). Cleveland: CRC

Friberg L. and Vahter M. (1983). Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: Results of a UNEP/WHO global study. *Environmental Research, 30,* 95-128.

Gunter E., and Miller D. (1986). Laboratory procedures used by the division of environmental health laboratory sciences center for environmentall health. Centers for Disease Control for the Hispanic health and nutrition examination survey (HHANES). Atlanta, GA: Centers for Disease Control.

Harrison. (1987). Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, E; Isselbacher, KJ; Petersdorf, RG; Wilson, JD; Martin, JB; and Fauci, AS Eds. Eleventh Ed. McGraw Hill Book Company. San Francisco.

Henry J. (1991). *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods* (18th edition). Philadelphia: WB Saunders Company.

IARC. (1987), *IRAC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall Evaluation of Carcinogenicity: Update of Volume 1-42.* Suplemental 7, 1987.

Ishizaki M., Kido T., Honda R., Tsuritani I., Yamada Y., Nakagawa H., and Nogawa K. (1989). Dose-response relationship between urinary cadmium and B-2-microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. *Toxicology, 58,* 121-131.

Iwao S., Tsuchiya K., and Sakurai H.(`980). Serum and urinary B-2-microglobulin among cadmium-exposed workers. *Journal of Occupational Medicine, 22,* 399-402

Iwata K., Katoh T., Morikawa Y., Aoshima K., Nishijo M., Teranishi H., and Kasuya M. (1988). Urinary trehalase activity as an indicator or kidney injury due to environmental cadmium

exposure. *Archives of Toxicology 62,* 435-439.

Kwada T., Koyama H., and Suzuki S. (1989). Cadmium, NAG activity, and B-2-microglobulin in the urine or cadmium pigment workers. *British Journal of Industrial Medicine, 46,* 52-55.

Kwada T., Tohyama C., and Suzuki S. (1990). Significance of the excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *International Archives of Occupational Environmental Health, 62,* 95-100.

Kjellstrom T. (1979). Exposure and accumulation of cadmium in populations from Japan, the United States, and Sweden. *Environmental Health Perspectives, 28,* 169-197.

Kjellstrom T., Evrin P., and Rahnster B. (1977). Dose-response analysis of cadmium-induced tubular proteinura. *Environmental Research 13,* 303-317.
Kjellstrom T., Shiroishi K., and Evrin P. (1977). Urinary B-2-microglobulin excretion among people exposed to cadmium in the general environment. *Environmental Research, 13,* 318-344.

Kneip T., & Crable J. (Eds.), (1988). Method 107. Cadmium in blood. *Methods for biological monitoring* (pp. 161-164). Washington, DC: American Public Health Association.

Kowal N. (1988). Urinary cadmium and B-2-microglobulin: Correlation with nutrition and smoking history. *Journal of Toxicology and Environmental Health, 25,* 179-183.

Kowal N., Johnson D., Kraemer and D., and Pahren H. (1979). Normal levels of cadmium in diet, urine, blood, and tissues of inhabitants of the United States. *Journal of Toxicology and Environmental Health, 5,* 995-1014.

Kowal N. and Zirkes M. (1983). Urinary cadmium and B-2-microglobulin: Normal values and concentration adjustment. *Journal of Toxicology and Environmental Health, 11,* 607-624

Lauwerys R., Buchet J., and Roels H. (1976). The relationship between cadmium exposure or body burden and the concentration of cadmium in blood and urine in man. *International Archives of Occupational and Environmental Health, 36,* 275-285.

Lauwerys R, Roels H, Regniers, Buchet J, and Bernard A. (1979). Significance of cadmium concentration in blood and in urine in workers exposed to cadmium. *Environmental Reserarch, 20,* 375-391.

Lind B, Elinder C, Friberg L, Nilsson B, Svartengren M, and Vahter M. (1987). Quality control in the analysis of lead and cadmium in blood. *Fresenius'Zeitshrift fur Analyticasl Chemistry, 326,* 647-655.

Mason H, Davison A, Wright A, Guthrie C, Fayers P, Venables K, Smith N, Chettle D, Franklin D, Scott M, Holden H, Gompertz D, and Newman-Taylor A. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure, and renal function in cadmium alloy workers. *British Journal of Industrial Medicine, 45,* 793-802.

Meridian Research, Inc. (1989). *Quantitative Assessment of Cancer Risks Associated with Occupational Exposure to Cd.* Prepared by Meridian Research, Inc. and Roth Associates, Inc. for the Occupational Safety & Health Administration. June 12, 1989.

Meridian Research, Inc. and Roth Associates, Inc. (1989). *Quantitative Assessment of Risk of Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to Cd.* Prepared by Meridian Research, Inc. and Roth Associates Inc. for the Occupational Safety & Health Administration. July 31, 1989.

Micheils E, and DeBievre P. (1986). Method 25-Determination of cadmium in whole blood by isotope dilution mass spectrometry. O'Neill I, Schuller P, and Fishbein L (Eds.), *Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis* (Vol. 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Mueller P, Smith S, Steinberg K, and Thun M. (1989). Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmium levels. *Nephron, 52,* 45-54

NIOSH. (1984a). Elements in blood or tissues. Method 8005 issued 5/15/85 and Metals in urine. Method 8310 issued 2/15/84 In P. Eller (Ed.), *NIOSH Manual of Analytical Methods* (Vol. 1, Ed. 3). Cincinnati, Ohio: US_DHHS.

NIOSH. 1984b). Lowry L. Section F: Special considerations for biological samples in *NIOSH Manural of Analytical Methods* (Vol. 1 3rd ed). Cincinnati, Ohio: US-DHHS.

Nordberg G and Nordberg M. (1988). Biological monitoring of cadmium. In T. Clarkson. L. Friberg, G. Nordberg, and P. Sager (Eds.). *Biological Monitoring of Toxic Metals,* New York: Plenum Press.

Nogawa K. (1984). Biologic indicators of cadmium nephrotoxicity in persons with low-level cadmium exposure. *Environmental Health Perspectives, 54,* 163-169.

OSLTC (no date). Analysis of Creatinine for the Normalization of Cadmium and Beta-2-Microglobulin Concentrations in Urine. OSHA Salt Lake Technical Center. Salt Lake City, UT. Paschal. (1990). Attachment 8 of exhibit 106 of the OSHA docket H057A.

Perkin-Elmer Corporation (1982). *Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrocopy.*

Perkin-Elmer Corporation (1977). *Analytical Methods using the HGA Graphite Furnace*.

Pharmacia Diagnostics. (1990). Pharmacia DELFIA systems B-2-microglobulin kit insert. Uppsala, Sweden: Pharmacia Diagnostics.

Piscartor M. (1962). Proteinuria in chronic cadmium poisoning. *Archives of Environmental Health, 5,* 55-62.

Potts, C.L. (1985). Cadmium Proteinuria-The Health Battery Workers Exposed to Cadmium Oxide dust. Ann Occup Hyg. 3:55-61, 1965.

Princi F. (1947). A study of industrial exposures to cadmium. *Journal of Industrial Hygiene and Toxicology, 29,* 315-320.

Pruszkowsha E, Carnick G, and Slavin W. (1983). Direct determination of cadmium in urine with use of a stabilized temperature platform furnace and Zeeman background correction. *Clinical Chemistry, 29,* 477-480.

Roberts C and Clark J. (1986). Improved determination of cadmium in blood and plasma by flameles atomic absorption spectroscopy. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 36,* 496-499.

Roelandts I. (1989). Biological reference materials. *Soectrochimica Acta, 44B,* 281-290.

Roels H, Bruchet R, Lauwerys R, Bruaux P, Clays-Thoreau F, Laafontaine A, Overschelde J, and Verduyn J. (1978). Lead and cadmium absorption among children near a nonferrous metal plant. *Environmental Research, 15,* 290-308.

Roels H, Djubgang J, Buchet J, Bernard A, and Lauwerys R. (1982). Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scandanavian Journal of Work and Environmental health, 8,* 191-200.

Roels J. Lauwerys R, and Buchet J. (1989). Health significance of cadmium induced renal dysfunction: A five year follow-up. *British Journal of Industrial Medicine, 46,* 755-764.

Roels J. Lauwerys R, Buchet J, Bernard A, Chettle D, Harvey T, and Al-Haddad I. (1981). In vivo measurements of liver and kidney cadmium in workers exposed to this meta: Its significance with respect to cadmium in blood and urine. *Environmental Research, 26,* 217-240.

Roels H, Lauwerys R, Buche J, Bernard A, Lijnen P, and Houte G. (1990). Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapor. *British Journal of Industrial Medicine, 47,* 331-337.

Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, and Nakadate T. (1982). Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *Scandanavian Journal of Work and Environmental Health, 8,* 122-130.

Schardun G and van Epps I. (1987). B-2-microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney International 32,* 635-641.

Shaikh Z, and Smith I. (1984). Biological indicators of cadmium exposure and toxicity. *Experentia, 40,* 36-43.

Smith J and Kench J. (1957). Observations on urinary cadmium and protein excretion in men exposed to cadmium oxide dust and fume. British *Journal of Industrial Medicine, 14,* 240-245.

Smith J, Kench J, and Lane R. (1955). Determination of Cadmium in urine and observations on urinary cadmium and protein excretion in men exposed to cadmium oxide just. *British Journal of Industrial Medicine, 12,* 696-701.

SWRI (Southwest Research Institute). (1978). The distribution of cadmium and other metals in human tissues. Health Effects Research Lab. Research Triangle Park, NC, Population Studies Division. NTIS No. PB-285-200.

Stewart m and Hughes E. (1981). Urinary B-2-microglobulin in the biological monitoring of cadmium workers. *British Journal of Industrial Medicine, 38,* 170-174.

Stoeppler K and Brand M. (1980). Contributions to automated trace analysis. Part V. Determinatioon of cadmium in whole blooed and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Fresenius' Zeitschrift fur Analytical Chemistry, 300,* 372-380.

Takenaka et al. (1983). *Carcinogencity of Cd Chloride Aerosols in White Rats*. INCI 70: 367-373, 1983.

Thun M, Osorio A, Shober S, Hannon W, Lewis B, and Halperin W. (1989). Nephropathy in cadmium workers: Assessment of risk from airborne occupational exposure to cadmium. *British Journal of Industrial Medicine, 46,* 689-697.

Thun M. Schnorr T, Smith A, Halperin W, and Lemen R. (1985). Mortality among a cohort of US cadmium production workers-an update. *Journal of the National Cancer Institute, 74,* 325-333.

Travis D and Haddock A. (1980). Interpretation of the observed age-dependency of cadmium body

burdens in man. *Environmental Research, 22,* 46-60.

Tsuchiya K. (1967). Proteinuria of workers exposed to cadmium fume. *Archives of Environmental Health, 14,* 875-880.

Tsuchiya K. (1976). Proteinuria of cadmium workers. *Journal of Occupational Medicine. 18,* 463-470.

Tsuchiya K, Iwao S, Sugita M, Sakurai H. (1979). Increased urinary B-2-microglobulin in cadmium exposure: Dose-effect relationship and biological significance of B-2-microglobulin. *Environmental Health Perspectives, 28,* 147-153.

USEPA. (1985). Updated Mutagenicity and Carcinogenicity Assessments of Cd: Addendum to the Health Assessment Document for Cd (May 1981). Final Report. June 1985.

Vahter and Friberg L. (1988). Quality control in integrated human exposure monitoring of lead and cadmium. *Fresenius'Zeitschrift fur Analytical Chemistry, 232,* 726-731.
Weber J. (1988). An interlaboratory comparison programme for several toxic substances in blood and urine. *The Science of the Total Environment, 71,* 111-123.

Weber J. (1991a). Accuracy and precision of trace metal determinations in biological fluids, in K. Subramanian, G, Iyengar, and K.Okamot (Eds.). *Biological Trace Element Research-Multidisciplinary Perspectives,* ACS Symposium Series 445. Washington, DC: American Chemical Society.

Weber J. (1991b). Personal communication about interlaboratory program and shipping biological media samples for cadmium analyses.

Wibowo A. Herber R, van Deyck W, and Zielhuis R. (1982). Biological assessment of exposure in factories with second degree usage of cadmium compounds. *International Archives of Occupational Environmental Health, 49,* 265-273.

Anejo 1: Protocolo no mandatorio para un programa de QA/QC interno

Lo siguiente es un ejemplo del tipo de programa de QA/QC interno que garantice el control adecuado para satisfacer los requisitos de OSHA bajo este protocolo. Sin embargo, otros enfoques también pueden ser aceptables. Según indicado en la Sección 3.3.1 del protocolo, el programa de QA/QC para CDB y CDU deben discutir, como mínimo, lo siguiente:

· calibración;

- establecimientos de límites de control
- análisis de QC interno y mantenimiento de control; y
- protocolos de acciones de corrección.

Este programa ilustrativo incluye las corridas de caracterización para establecer la ejecución del método y el análisis continuado de las muestras de control de calidad entremezcladas con las muestras de cumplimiento para mantener control.

Calibración

Antes de que se conduzca cualquier corrida analítica, el instrumento analítico debe ser calibrado. Esto ha de hacerse al comienzo de cada día en el cual se corran muestras de control de calidad y/o muestras de cumplimiento. Una vez se establece la calibración, puede correrse las muestras de control de calidad o las muestras de cumplimiento. No empece el tipo de muestras que se corra, cada quinta muestra debe ser un estándar para asegurar que se mantenga la calibración.

El mantenimiento de la calibración está definido si cada estándar está dentro de más o menos (±) 15% de su valor teórico. Si un estándar es mayor de más o menos 15% de su valor teórico, entonces la corrida está fuera de control debido a error de calibración y la serie completa de muestras debe ser reanalizada después de recalibrar o los resultados deben ser recalculados basado sobre una curva estadística derivada de la medición de todas las muestras.
Es esencial que el estándar más alto corrido sea más alto que la muestra más alta corrida. Para asegurar que este sea el caso, puede ser necesario correr un estándar alto al final de la corrida, que sea seleccionado basado sobre los resultados obtenidos durante el curso de la corrida.

Todos los estándares deben mantenerse fresco y según envejecen, deben ser comparados con nuevos estándares y substituidos si exceden a los estándares nuevos por ± 15%.

Corridas de caracterización inicial y establecimiento de control

Un laboratorio participante debe establecer agrupamientos de muestras de control de calidad para cada uno de los analitos para los cuales se haga determinaciones. Las concentraciones de las muestras de control de calidad dentro de cada grupo deben centrarse alrededor de cada uno de los cuatro niveles meta para el analito particular identificado en la Sección 4.4 del protocolo.

Dentro de cada grupo, debe establecerse al menos cuatro muestras de control de calidad con concentraciones variantes entre más o menos 50% del valor meta de ese grupo. Así, para el grupo de cadmio en sangre medio-alto, los valores teóricos de las muestras de control de calidad pueden variar de 5 a 15 g/l (el valor meta es 10 g/l). Al menos cuatro valores teóricos únicos debe

estar representados en este grupo.

El alcance de los valores teóricos de más o menos 50% del valor meta de un grupo significa que habrá traslapo de los grupos. Por ejemplo, el alcance de los valores para el grupo medio-bajo para cadmio en sangre es 3.5 a 10.5 g/1 mientras el alcance de los valores para el grupo medio-alto es de 5 a 15 g/l. Por lo tanto, es posible que una muestra de control de calidad del grupo medio-bajo tenga una concentración más alta de cadmio que una muestra de control de calidad del grupo medio-alto.

Las muestras de control de calidad pueden ser obtenidas como materiales de referencia comercialmente disponibles o internamente preparados o ambos. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas o comparadas a un material de referencia para el cual haya disponible un valor de consenso. Los niveles de analito en las muestras de control de calidad deben estar escondidas del analista en las muestras de control de calidad antes de informar los resultados del analito. Las fuentes potenciales de materiales que pueden ser usados para construir muestras de control de calidad están listados en la Sección 3.3.1 del protocolo.

$$\frac{\left(\Sigma \frac{F}{T}\right)}{N}$$

Antes de que las muestras de cumplimiento sean analizadas, debe establecerse los límites de control. Los límites de control deben ser calculados para cada grupo de cada analito para el cual se haga determinaciones y debe mantenerse gráficas de control para cada grupo de cada analito. Debe establecerse una serie separada de gráficas de control y límites de control para cada instrumento analítico en el laboratorio que sea usado para análisis de muestras de cumplimiento.

Al comienzo de este programa de QA/QC, lo límites de control deben estar basados sobre los resultados del análisis de 20 muestras de control de calidad de cada grupo de cada analito. Para cualquier grupo dado, las muestras de control de cada grupo deben correrse en 20 días distintos. Aunque no debe correrse más de una muestra de un solo grupo en un día particular, el laboratorio puede correr muestras de control de calidad de diferentes grupos en el mismo día. Esto constituye una serie de corridas de caracterización inicial.

Para cada muestra de control de calidad analizada, el valor de F/T (definido en el glosario), debe ser calculado. Para calcular los límites de control para un grupo de un analito es necesario primero calcular la media, X de los valores F/T para cada muestra de control de calidad en un grupo y luego para calcular su desviación estándar, . Así, para el límite de control de un grupo, X es calculado como:

es calculada como

Donde N es el número de muestras de control de calidad corrido para un grupo.

El límite de control para un grupo particular es dado por el medio más o menos 3 desviación estándar ($X \pm 3$).

Los límites de control pueden no ser mayores de 40% del valor F/T medio. Si tres desviaciones estándar son mayores de 40% del valor F/T medio, entonces no puede comenzar el análisis de las muestras de cumplimiento. En su lugar, debe comenzar una investigación de las causas de la gran desviación estándar y deben remediarse las adecuacidades. Entonces, los límites de control deben restablecerse, lo que significará repetir las 20 muestras de control de calidad corrientes de cada grupo por 20 días.

Análisis de control de calidad interno y mantenimiento de control.

Una vez los límites de control hayan sido establecidos para cada grupo de un analito, el análisis de las muestras de cumplimiento puede comenzar. Durante cualquier corrida de muestras de cumplimiento, las muestras de control de calidad deben ser intercaladas a un índice no menor de 5% de la carga de trabajo de las muestras de cumplimiento. Cuando se corre las muestras de control de calidad , sin embargo, deben correrse en series consistentes en una muestra de control de calidad de cada grupo. Por lo tanto, puede ser necesario, a veces, intercalar muestras de control de calidad a un índice mayor de 5%.

Debe haber al menos una serie de muestras de control de calidad corridas con cualquier análisis de muestras de cumplimiento. Como mínimo, por ejemplo, debe correrse cuatro muestras de control de calidad aún si se corre sólo una muestra de cumplimiento. Generalmente, si el número de muestras de control de calidad que debiera correrse son un múltiplo de cuatro con el mínimo igual al múltiplo más pequeño de cuatro que sea mayor de 5% del número total de muestras a ser corridas, Por ejemplo, si se corre 300 muestras de cumplimiento de un analito, entonces debe correrse al menos 16 muestras de control de calidad (16 es el menor múltiplo de cuatro que es mayor que 15, lo que es 5% de 300).

Las gráficas de control para cada grupo de un analito (y para cada instrumento en el laboratorio a ser usado para análisis de muestras de cumplimiento), deben establecerse trazando F/T versus fecha, según los resultados de las muestras de control son informados. En la gráfica debe líneas que representen los límites de control para el grupo, los límites de control F/T medios y el F/T teórico de 1,000. Las líneas que representen más o menos ($\pm$) 2 también deben estar

representadas en las gráficas. Un ejemplo teórico de una gráfica de control se presenta en la Figura 1.

Figura 1.-Ejemplo teórico de una gráfica de control para un grupo de un analito

											1.162 (Upper Control Limit).
						X					1.096 (Upper 2 Line).
			X								
		X									1.000 (Theoretical Mean).
							X	X			0.964 (Mean).
								X			
				X							0.832 (Lower 2 Line).
									X		0.766 (Lower Control Limit)
March	2	2	3	5	6	9	10	13	16	17	

Todas las muestras de control de calidad deben estar marcas en la gráfica y las gráficas deben ser cotejadas para tendencias visuales. Si una muestra de control de calidad cae sobre o bajo los límites de control para su grupo, entonces debe tomarse medidas de corrección (Véase la sección sobre acciones correctivas, a continuación). Una vez el programa de laboratorio haya sido establecido, los límites de control deben ser actualizados cada dos meses.

Los límites de control actualizados deben ser calculados de los resultados de las últimas 100 muestras de control de calidad corridas para cada grupo. Si 100 muestras de control de calidad de un grupo no han sido corridas al momento de la actualización, entonces los limites deben basarse en tantas cuantas hayan sido corridas, siempre que al menos se haya corrido 20 muestras de control de cada grupo durante 20 días diferentes.

Las tendencias que debe buscarse en las gráficas de control son:

1. 10 muestras de control de calidad que caigan sobre o bajo la media:

2. Tres muestras de control de calidad que caigan más de la media (sobre o bajo las líneas 2 de la gráfica); o

3. La media calculada para actualizar los límites de control caen más de 10% sobre o bajo la media teórica de 1,000.

Si se observa cualquiera de estas tendencias, entonces todos los análisis deben detenerse y debe comenzar una investigación sobre la causa de los errores. Antes de que pueda reasumir el análisis de las muestras de cumplimiento, debe remediarse las inadecuacidades y deber establecerse los límites de control para ese grupo del analito. El restablecimiento de los límites de control

conllevará correr 20 series muestras de control de calidad durante 20 días.

Nótese que los procedimientos alternativos para definir los límites de control interno también pueden ser aceptables. Los límites pueden estar basados, por ejemplo, en pruebas de eficiencia, tal como ± 1 g o 15% de la media (lo que sea mayor). Estas deben estar claramente definidas.

Acciones de corrección

Acción de corrección es el término usado para describir la identificación y el remedio de los errores que ocurren dentro de un análisis. La acción de corrección es necesaria siempre que los resultados del análisis de cualquier muestra de control de calidad caiga fuera de los límites de control establecidos. Los pasos envueltos pueden incluir cosas simples como cotejar los cálculos del mantenimiento básico de instrumento o puede envolver acciones más complicadas como reparaciones mayores del instrumento. Cualquiera que sea la fuente del error, debe ser identificada y corregida (y debe completarse un Informe de Acción Correctiva (CAR). Los CARs deben ser mantenidos en archivo por el laboratorio.

Anejo 2.- Creatinina en orina (PROCEDIMIENTO JAFFE)

Uso destinado: El paquete CREA es usado en el analizador clínico discreto Du Pont ACA® para cuantificar la creatinina medida en suero y orina.

Resumen: El método CREA emplea una modificación de la reacción cinética Jaffe informada por Larsen. Este método ha sido informado como menos susceptible que los métodos convencionales a interferencia de los compuestos[1] positivos a Jaffe no creatinina.

Una comparación de muestra dividida entre el método CREA y un procedimiento convencional Jaffe en el Autoanalyzer® mostró una buena correlación. (Véase Características de ejecución específicas)

* Nota: Subscripciones de numeradas se refieren a la bibliografía y las referencias con letras se refieren a las notas al calce.

Autoanalyzer® es una marca registrada de Technicon Corp., Tarrytown, N.Y.

Principios de procedimiento: En presencia de una base fuerte tal como NaOH, el picrato reacciona con creatinina para formar un cromóforo rojo. El índice de absorbencia en aumento a 510 nm debido a la formación de este cromóforo durante un período de medición de 17.07 es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

NaOH

Creatinina + Picrato_____ Cromóforo rojo
(absorbe a 510 nm)

Reagentes:

Compartimiento[a]	Forma	Ingrediente	Cantidad[b]
No. 2, 3, & 4…… No. 6……	Líquido…… Líquido……	Picrato…… NaOH (para ajuste de pH) [c]	0.11 mmol

a. Los compartimientos están numerados 1-7, con el compartimiento #7 localizado más cerca de la posición de llenado de paquete #2.
b. Valor nominal en el manufacturero.
c. Véase PRECAUCIONES

Precauciones: El compartimiento #6 contiene 7.5 L de 10 N NaOH; evítese el contacto; irritante a la piel; enjuáguese el área contactada con agua. Cumpla con la norma de Patógenos hematotransmitidos de OSHA mientras maneja muestras biológicas (29 CFR 1910.1039).

Los paquetes usados contiene fluídos corporales humanos; manéjese con el cuidado apropiado.

Para uso de diagnóstico in vitro

Mezcla y dilución

La mezcla y dilución son realizados automáticamente pro un analizador clínico discreto ACA®. El vaso de muestra debe contener suficiente cantidad para acomodar el volumen de muestra más el "volumen muerto"; no se requiere el llenado preciso del vaso.

Volúmenes de vaso de prueba (µL)

Analizador	Estándar		Microsistema	
	Muerto	Total	Muerto	Total
II, III……	120	3000	10	500

	Estándar		Microsistema	
IV, SX.....	120	3000	30	500
V.....	90	3000	10	500

Almacenado de los paquetes no procesados: Almacénense a 2-8º C. No congele. No exponga a temperaturas sobre 35º C o a la luz solar directa.

Expiración: Refiérase a la FECHA DE EXPIRACIÓN en la etiqueta de la bandeja.

Recolección de espécimen: El suero u orina pueden ser recogidos y almacenados mediante los procedimientos normales[2]

Substancias interferentes conocidas[3]

- Influencia de proteína serosa-Los niveles de proteína serosa ejercen una influencia directa sobre el avalúo CREA. Lo siguiente debe ser tomado en cuenta cuando se use este método para muestras de orina y cuando es calibrado:

Los estándares de creatinina acuosa o los especímenes de orina darán resultados CREA deprimidos por aproximadamente 0.7 mg/dL [62 mol/L],[6] y serán menos precisos que las muestras que contienen más de 3 g/dL [30 g/L] de proteína.

Todos los especímenes de orina deben ser diluídos con una solución de albúmina para dar una concentración de proteína final de al menos 3 g/dL [30 g/L]. Puede usarse Du Pont Enzyme Diluent (Cat. #790035-90t), para este propósito.

- Las altas concentraciones de bilirrubina endrógena (>20 mg/dL (>342 mol/L), dará resultados CREA deprimidos (depresión promedio 0.8 mg/dL (71 mol/L)[4]

- Los especímenes muy hemolizados (hemoglobina >100 mg/dL (>62 mol/L), o los especímenes visiblemente lipémicos pueden causar resultados CREA falsamente elevados[5,6]

- Las siguientes antibióticos cephalosporin no interfieren con el método CREA al estar presentes en las concentraciones indicadas. Las imprecisiones sistémicas (error) debidas a estas substancias son menos o igual a 0.1 mg/dL (8.84 mol/L), en concentraciones CREA de aproximadamente 1 mg/dL [88 mol/L].

Antibiótico	Niveles de suero pico[7,8,9]		Concentración de droga	
	mg/dL	[mmol/L]	mg/dL	[mmol/L]

	Niveles de suero pico[7,8,9]		Concentración de droga	
Cephaloridine……	1.4	0.3	25	6.0
Cephalexin……	0.6-2.0	0.2-0.6	25	7.2
Cephamandole……	1.3-2.5	0.3-0.5	25	4.9
Cephapirin……	2.0	D0.4	25	5.6
Cphradine……	1.5-2.0	0.4-0.6	25	7.1
Cefazolin……	2.5-5.0	0.55-1.1	25	11.0

· Los siguientes antibióticos cephalosporin han mostrado que afectan a los resultados CREA al estar presentes en las concentraciones indicadas. Las imprecisiones sistémicas (error) debidas a estas substancias son menos o igual a 0.1 mg/dL (8.84 mol/L), en concentraciones CREA de:

Antibiótico	Niveles de suero pico[7,8,9]		Concentración de droga		Efecto
	mg/dL	[mmol/L]	mg/dL	[mmol/L]	
Cephalothin……	1-6	0.2-1.5	100	25.2	↓20-25%
Cephoxitin……	2.0	0.5	5.0	1.2	↑25-40%

· La medición de longitud de onda sencilla usada en el método elimina la interferencia de los cromóforos cuya absorbencia de510nm es constante durante el período de medición.

· Cada laboratorio debe determinar la aceptabilidad de sus propios tubos de recolección de sangre y productos de separación de suero. Puede existir variación en estos productos entre manufactureros y a veces, entre lote y lote.

· d. Sistema Internacional de Unidades (S.I. Unidades) están en paréntesis.

Procedimiento

TEST MATERIALS

Item	II, III, Du Pont cat. No.	IV, SX, Du Pont cat. No.	V, Du Pont Cat. No.
ACA® CREA analytical test pack……	701976901	701976901	701976901
Sample system kit, or……	710642901	710642901	713697901
Micro sample system kit, and……	702694901	710356901	NA
Micro sample system holders……	702785000	NA	NA
DYLUX ® photosensitive……	……	……	……
Pprinter paper……	700036000	NA	NA
Thermal printer paper……	NA	710639901	713645901
Du Pont purified water……	704209901	710615901	710815901
Cell wash solution……	701864901	710664901	710864901

Pasos de prueba

El operador necesita sólo cargar el juego de prueba y los paquetes de prueba apropiados al analizador clínico discreto ACA. Automáticamente corre el paquete a través de los pasos de prueba e imprime los resultados. Ver el Instrument Manual del analizador ACA para los detalles del viaje mecánico de los paquetes de prueba.

Condiciones de prueba de creatinina (CREA) presentes

- Volumen de muestra: 200 L
- Diluyente: agua purificada
- Temperatura: 37.0 ± 0.1 grados C
- Período de reacción: 29 segundos
- Tipo de medición: índice
- Período de medición: 17.07 segundos
- Longitud de onda: 510 nm
- Unidades: mg/dL [mol/L]

Calibración

El procedimiento de calibración general está descrito en el capítulo de Calibración/Verificación de los Manuales.

La siguiente información debe ser considerada al calibrar el método CREA:

- Alcance de avalúo: 0-20 mg/mL [0-1768 mol/L][e]
- material de referencia: Proteína que contenga estándarres primarios o calibradores secundarios tales como Du Pont Elevated Chemistry Control (Cat. #790035903)
- Niveles de calibración sugeridos: 1,5,20 mg/mL (88, 442, 1768 mol/L].
- Esquema de calibración: 3 niveles, 3 paquetes por niveles.
- Frecuencia: Cada nuevo lote de paquetes. Cada tres meses para un lote de paquetes.

e. Para resultados en unidades S.I. [mol/L] , el factor de conversión es 88.4.

f. Refiérase al procedimiento de preparación y calibración de estándar de creatinina, disponible a petición de un representante de Du Pont.

g. Si se usa Du Pont Chemistry Controls, prepárelos de acuerdo a las instrucciones en las hojas insertas en el paquete.

PRESET CREATININE (CREA) TEST CONDITIONS

Item	ACA® II, analyzer	ACA® III, IV, SX, V, analyzer
Count by……	One (1)…… [Five (5)]	NA.
Decimal point location……	0.0 mg/dL…… [000.μmol/L]	000.0 mg/dL [000.μmol/L]
Assigned starting point or offset C_o	999.8…… [9823.]	—1.000E1 [—8.840E2].
Scale factor or assigned……	0.2000…… Mg/dL/count[h]	2.004 E—1[h].
Linear term C_1 [h]……	[0.3536…… μMol/L/count].	[1.772E1].

h. El factor de escala preajustado (término lineal), fue derivado de la absorbencia molar del indicador y está basada sobre una relación de absorbencia a actividad (sensitividad), de 0.596 (mA/min)/(U/L). Debido a las pequeñas diferencias en filtros y componentes electrónicos entre los instrumentos, el factor de escala actual (término lineal), puede diferir ligeramente del dado anteriormente.

Control de calidad

Se recomienda dos tipos de procedimientos de control de calidad:

· Cotejo de instrumentos general. Refiérase al procedimiento de balance de filtro y al método de prueba de absorbencia descritos en el ACA Analyzer Instrument Manual. Refiérase también a la literatura del ABS Test Methodology.

Cotejo de método de creatinina. Al menos una vez al día, corra una prueba CREA en una solución de actividad de creatinina conocida, tal como un control de avalúo o un estándar de calibración distinto del usado para calibrar el método CREA. Para más detalles, revise la sección de control de calidad en el manual de química. El resultado obtenido debe caer entre los límites aceptables definidos por la variabilidad diaria del sistema, según medido en el laboratorio del usuario. (Véase CARACTERÍSTICAS DE EJECUCIÓN ESPECÍFICAS para guía.) Si los resultados caen fuera de los límites aceptables para el laboratorio, siga los procedimientos señalados en la sección de problemas químicos de manual de química.

Una posible disfunción del sistema está indicada cuando el análisis de una muestra con cinco

paquetes de prueba consecutivos, dé los siguientes resultados:

Level	SD
1 mg/dL.....	>0.15 mg/dL.
[88 μmol/L].....	[>13 μmol/L].
20 mg/dL.....	>0.68 mg/dL.
[1768 μmol/L].....	[>60 μmol/L].

Refiérase a los procedimientos señalados en la sección de problemas del manual.

Resultados
El analizador ACA® automáticamente calcula e imprime los resultados CREA en mg/dL [nmol/L].

Limitaciones del procedimiento
Resultados >20 mg/dL [17.68 mol/L]:

· Diluya con un diluyente apropiado a base de proteína. Reavalúo. Corrija para diluyente antes de informar.

El sistema de informe contiene mensajes de error para advertir al operador de disfunciones específicas. Cualquier hoja de informe que contenga un código de letra o palabra inmediatamente siguiente al valor numérico no debe ser informada. Refiérase al manual para la definición de los códigos de error.

Intervalo de referencia
SUERO [11]

varones	0.8-1.3 md/dL [71-115 mol/L]
hembras	0.6-1.0 md/dL [53-88 mol/L]

ORINA[12]

varones 0.6-2.5 g/24 hr
[5.3-22.1 mmol/24 hr]

hembras 0.6-1.5 g/24 hr
[5.3-13.3.1 mmol/24 hr]

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia para CREA, según realizado en el analizador.
i. Los datos de intervalo de referencia obtenidos de 200 individuos aparentemente saludables (71 varones, 29 hembras), entre las edades de 19 y 72.

Características de ejecución específicas

Reproducibilidad[k]

Material	Media	Desviación estándar (% CV)	
		Entre corridas	Entre días
Liofilizado……	1.3	0.05(3.7)	0.05-(3.7)
Control Material……	[115]	[4.4]	[4.4]
Liofilizado……	20.6	0.12-(0.6)	0.37-(1.8)
Control ……	[1821]	[10.6]	[32.7]

Correlación-Estadísticas de regresión

Método comparativo	Declive	Intercepto	Coeficiente de correlación	n
Autoanalyzer®……	1,03	0.03[2.7]	0,997	260

j. Todas las pruebas características de ejecución específica fueron corridas después de que los cotejos de control de calidad recomendados del equipo fueron realizados (véase el manual de instrumento).

k. Los especímenes en cada nivel fueron analizados en duplicado por 20 días. Las desviaciones estándar entre corridas y entre días fueron calculadas mediante el métodos de análisis de variante.

l. Modelo de ecuación para estadísticas de regresión:

Resultado de ACA® Analyzer = Declive (Resultado de método comparativo) + intercepto

Alcance de avalúo[m]
0.0-20.0 mg/dl
[0-1768 mol]

m. Véase REPRODUCIBILIDAD para la ejecución del método dentro del alcance de avalúo.

Especificidad analítica

Véase la sección SUBSTANCIAS INTERFERENTES CONOCIDAS para detalles.

Bibliografía

[1]Larsen, K., *Clin Chem Acta* 41, 209 (1972).

[2]Tietz, NW, *Fundamentals of Clinical Chemistry,* W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA, 1976, pp 47-52, 1211.

[3]Supplementary information pertaining to the effects of various drugs and patient conditions on in vivo or in vitro diagnostic levels can be found in "Drug Interferences with Clinical Laboratory Tests, *Clin Chem* 21 (5) (1975), and "Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests", *Clin Chem, 26* (4) ID—476D (1980).

[4]Watkins, R. Fieldkamp, SC, Thibert, RJ, and Zak, B, *Clin Chem,* 21, 1002 (1975)

[5]Kawas, EE, Richards, AH, and Bigger, R, *An Evaluation of a Kinetic Creatinine Test for the Du Pont* ACA, Du Pont Company, Wilmington, DE (February 1973).[n]

[6]Westgard, JO, *Effects of Hemolysis and Lipemia* on ACA *Creatinine Method*, 0.200 μL, *Sample Size,* Du Pont Company. Wilmington, DE (October 1972).

[7]*Physicians' Desk Reference,* Medical Economics Company, 33 Edition, 1979.

[8]Henry, JB, *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods,* W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1979, Vol. III.

[9]Krupp, MA, Tierney, LM Jr., Jawetz, E, Roe, RI, Camargo, CA, *Physicians Handbook, Lange Medical Publications,* Los Altos, CA, 1982 pp 635-636.

[10]Sarah, AJ, Koch, TR, Drusano, GL, Celoxitin Falsely Elevates Creatinine Levels, JAMA 247, 205-206 (1982).

[11]Gadsden, RH, and Phelps, CA, *A Normal Range Study of Amylase in Urine and Serumon the Du Pont ACA,* Du Pont Company, Willmington, DE (March 1978 [n]

[12]Dicth, JJ, Refrence Intervals for Serum Amylase and Urinary Creatinine on the Du Pont ACA® Discrete Clinical Analyzer, Du Pont Company, Wilmington, DE (November 1984).

Anejo 3.- Análisis de creatinina para la normalización de concentraciones de cadmio y Beta-2-microglobulina en orina

Matriz: Orina

Concentración meta: 1.1 g/L (esta cantidad es representativa de las concentraciones de creatinina halladas en orina).
Procedimiento: Se pasa una alícuota de 1.0 mL de orina através de un C18 SEP-PAK® (Waters Associates). Luego se corre aproximadamente 30 mL de agua HPLC (cromatografía líquida de alta ejecución), através del SEP-PAK. La solución resultante es diluida a volumen en un vaso volumétrico de 100 mL y es analizada mediante HPLC usando un detector ultravioleta (UV).

Requisitos especiales: Después de la recolección, las muestras deben ser apropiadamente estabilizadas para análisis de cadmio usando ácido nítrico de alta pureza al 10% (con bajos niveles de Cd de trasfondo) (exactamente 1.0 mL de 0.11 N NaOH por 10 mL de orina). Si no son inmediatamente analizadas, las muestras deben ser congeladas y embarcadas mediante correo de entrega inmediata en un envase aislado.

Fechado: enero de 1992.

David B. Armitage,
Duane Lee,
Químicos

Organic Service Branch II, OSHA Technical Center, Salt Lake City, Utah.

1. Discusión general

1.1 Trasfondo

1.1.1 Historial del procedimiento

La creatinina ha sido analizada mediante varios métodos en el pasado. Los métodos más tempranos fueron del tipo químico mojado. Como ejemplo, la creatinina reacciona con picrato de sodio en solución básica para formar un complejo rojo, que luego es analizado colorimétricamente

(Refs. 5.1 y 5.2). Ya que los laboratorios de higiene industrial estarán analizando Cd y B2M en orina, normalizarán esas concentraciones a la concentración de creatinina en orina. La investigación de la literatura reveló varios métodos de HPLC (Refs. 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6), para creatinina en orina y porque muchos laboratorios de higiene industrial tienen equipo de HPLC, era deseable desarrollar un método de HPLC de higiene industrial para creatinina en orina. El método de Hausen, Fuchs y Wachter fue elegido como el punto de comienzo para el desarrollo del método. Se usó SEP-PAKs para clarificación de muestra y limpieza en este método para proteger la columna analítica. La alícuota de orina que ha sido pasada através del SEP-PAK luego es analizada mediante HPLC de fase inversa, usando técnicas de par de iones.

Este método es muy similar al que Ogata y Taguchi (Ref. 5.6), excepto que usaron centrifugación para limpieza de muestra. También es de notar que hicieron una comparación de sus resultados con los del método Jaffe (un método de ácido pícrico comúnmente usado en la industria del cuidado de la salud) y hallaron una relación lineal de cerca de 1:1. Esto indica que los métodos HPLC o colorimétricos pueden ser usados para medir concentraciones de creatinina en orina.

1.1.2 Propiedades físicas (Ref. 5.7.)

Peso molecular: 113.12

Fórmula molecular: C_4-H_2-N_3-O

Nombre químico: 2-amino 1,5-dihidro-1-metil-4H-imidazol-4-uno

Num. CAS: 60-27-5

Punto de fundición: 300º C (descompone)

Apariencia: polvo blanco

Solubilidad: soluble en agua; ligeramente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo.

FIGURA #1

Sinónimos: 1-metilglicociamidina, 1-metilhidantoin-2-imida

Estructura: Véase la Figura #1

1.2. Ventajas

1.2.1 Este método ofrece un método alternativo específico, directo y simple al método Jaffe.

1.2.2 La instrumentación de HPLC es comúnmente hallada en muchos laboratorios de higiene industrial.

2. Procedimiento de estabilización de muestra

2.1. Aparato
Envase de plástico libre de metal para la muestra de orina

2.2. Reagetnes

2.2.1.Solución estabilizadora-
(1) Ácido nítrico (10%, alta pureza con bajos niveles de Cd de trasfondo), para estabilizar orina para el análisis de Cd o

(2) NaOH, 0.11 N, para estabilizar la orina para el análisis de B2M.

2.2.2. Agua grado HPLC

2.3. Técnica

2.3.1. Se añade la solución estabilizadora a la muestra de orina (véase la sección 2.2.1.). La solución estabilizadora debe ser tal que para cada 10 mL de orina, se añada 1.0 mL de solución estabilizadora. (Nunca añada agua u orina a ácido o base. Siempre añada ácido o base al agua u orina). Exactamente 1.0 mL de 0.11 N NaOH añadido a 10 mL de orina deben resultar en un pH de 7. O añada 1.0 mL de ácido nítrico al 10% a 10 mL de orina.

2.3.2. Después de la recolección de la muestra, selle la botella de plástico seguramente y envuélvala con el sello apropiado. Las muestras de orina deben ser congeladas y luego embarcadas mediante entrega de un día para otro (si el embarque fuera necesario), en un envase

aislado. (No llene la botella de plástico demasiado. Esto permitirá la expansión del contenido durante el proceso de congelamiento).

2.4. El efecto de las técnicas de preparación y estabilización sobre las concentraciones de creatinina

Se preparó tres muestras de orina haciendo una muestra ácida, no tratando la segunda muestra y ajustando la tercera muestra a un pH 7. Las muestras fueron analizadas en duplicado mediante dos procedimientos diferentes. Para el primer procedimiento, una alícuota de 1.0 mL de orina fue puesta en un vaso volumétrico de 100 mL, diluida a volumen con agua grado HPLC y luego analizada directamente en un HPLC. El otro procedimiento usó SEP-PAKs. El SEP-PAK fue enjuagado con aproximadamente 5 mL de metanol seguido por aproximadamente 10 mL de agua grado HPLC y ambos enjuagues fueron descartados. Entonces, se puso 1.0 mL de la muestra de orina através del SEP-PAK, seguido por 30 mL de agua grado HPLC. La orina y el agua fueron transferidos a un vaso volumétrico de 100-mL diluidos a volumen con agua grado HPLC y analizados mediante HPLC. Estas tres muestras de orina fueron analizadas el día que fueron obtenidas y luego congeladas. Los resultados muestran que si la orina es ácida, sin tratar o ajustada a pH 7, la respuesta resultante para creatinina permanece esencialmente sin cambiar. El propósito de estabilizar la orina haciéndola ácida o neutra es para el análisis de CD o B2M, respectivamente.

Muestra	sin SEP-PAK (g/L creatinina)	con SEP-PAK (g/L creatinina)
Ácida……	1.10	1.10
Ácida……	1.11	1.10
Sin tratar……	1.12	1.11
Sin tratar……	1.11	1.12
pH7……	1.08	1.02
pH7……	1.11	1.08

2.5. Almacenado

Después de cuatro días y 54 dias de almacenadoen un congelador, las muestras fueron descongeladas, trídas a temperatura ambiente y analizadas usando los mismos procedimientos en la sección 2.4. Los resultados de varios dias de almacenado mostraron que la respuesta resultante para creatinina permanece esencialmente sin cambio.

Datos de almacenado

4 días			54 días	
Muestra	sin SEP-PAK	con SEP-	sin SEP-PAK	con SEP-

4 días			54 días	
	(g/L creatinina)	PACK (g/L creatinina)	(g/L creatinina)	PACK (g/L creatinina)
Ácida……	1.09	1.09	1.08	1.09
Ácida……	1.10	1.10	1.09	1.10
Ácida……	……	……	1.09	1.09
Sin tratar……	1.13	1.14	1.09	1.11
Sin tratar……	1.15	1.14	1.10	1.10
Sin tratar……	……	……	1.09	1.10
pH7……	1.14	1.13	1.12	1.12
pH7……	1.14	1.13	1.12	1.12
pH7……	……	……	1.12	1.12

2.6. Interferencias

Ninguna

2.7. Precauciones de seguridad

Asegúrese de que las muestras sean apropiadamente selladas y congeladas antes del embarque, para evitar escapes.

2.7.2. Siga los procedimientos de embarque apropiados
Las siguientes precauciones de seguridad especiales modificadas están basadas sobre las recomendadas pp or los Centers for Disease Control (CDC) (Ref. 5.8), y la norma de Patógenos hematotransmitidos de OSHA (29 CFR 1910.1039).

2.7.3. Use guantes, bata de laboratorio y gafas de seguridad mientras maneja productos de orina humana. El plástico, cristal y papel desechables (puntas de pipetas, guantes, etc.), que hayan tenido contacto con orina deben ser colocados en una bolsa de riesgos biológicos para autoclave.

Estas bolsas deben mantenerse en envases apropiados hasta ser selladas y pasadas por el autoclave. Frote todas las superficies de trabajo con una solución de hipoclorito de sodio al 10% al terminar el trabajo.

2.7.4. Disponga de todas las muestras biológicas en una bolsa de riesgos biológicos para autoclave al final de la corrida analítica.

2.7.5. Debe tenerse cuidado especial al manejar y dispensar ácido nítrico. Recuerde siempre añadir ácido al agua (u orina). El ácido nítrico es un químico corrosivo capaz de daño severo a los ojos y la piel. Use guantes sin metal, una bata de laboratorio y gafas de seguridad. Si el ácido

nítrico entra en contacto con cualquier parte del cuerpo, lave rápidamente con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos.

2.7.6. Debe tenerse cuidado especial al manejar y dispensar NaOH. Siempre recuerde añadir base a agua (u orina). El NaOH puede causar daño severo a los ojos y la piel. Use guantes sin metal, una bata de laboratorio y gafas de seguridad. Si el NaOH entra en contacto con cualquier parte del cuerpo, lave rápidamente con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos.

3. Procedimiento analítico

3.1 Aparato

3.1.1. Un cromatógrafo líquido de alta ejecución equipado con bomba, inyector de muestra y detector UV.

3.1.2. Una columna C18 HPLC; 25 cm x 4.6 mm I.D.

3.1.3. Un integrador electrónico u otro medio apropiado de determinar la respuesta de analito.

3.1.4. Registro de gráfica de cinta

3.1.5. C18 SEP-PAKs (Waters Associates), o equivalente.

3.1.6. Jeringuilla Luer-lock para preparación de muestra (5 mL o 10 mL).

3.1.7. Pipetas y vasos volumétricos para preparación de estándares y muestras.

3.1.8. Sistema al vacío para ayudar a la preparación de muestras (opcional).

3.2. Reagentes

3.2.1. Agua, grado HPLC

3.2.2. Metanol, grado HPLC

3.2.3. PIC B-7® (Waters Associates), en pequeñas ampolletas.

3.2.4 Creatinina anhidra, Sigma Chemical Corp., pureza no listada, monohidrato.

3.2.6. Acido fosfórico.

3.2.7. Fase móvil. Puede ser preparada mezclando una ampolleta de PIC B-7 en una solución de 1L de 50% de metanol y 50% agua. La fase móvil también puede hacerse preparando una solución que sea 50% de metanol y 50% agua con 0.005M ácido hidrosulfónico y ajustando el pH de la solución a 3.5 con ácido fosfórico.

3.3 Preparación estándar.

3.3.1. Los estándares básicos son preparados pesando de 10 a 15 mg de creatinina. Esto se transfiere a un vaso volumétrico de 25 mL y se diluye a volumen con agua grado HPLC.

3.3.2. Las diluciones a un alcance de trabajo de3 a 35 g/mL se hacen con agua grado HPLC o fase móvil (los estándares dan la misma respuesta de detector con ambas soluciones).

3.4. Preparación de muestra

3.4.1. El C18 SEP PAK es conectado a la jeringuilla Luer-lock, Se enjuaga con 5 mL de metanol grado HPLC y luego 10 mL de agua grado HPLC. Estos enjuagues se descartan.

3.4.2. Se pipeta exactamente 1.0 mL de orina a la jeringuilla. La orina se pasa através del SEP-PAK a un envase apropiado usando un sistema al vacío.

3.4.3. Las paredes de la jeringuilla son enjuagadas en varias etapas con un total de aproximadamente 30 mL de agua grado HPLC. Estos enjuagues se pasan através del SEP-PAK al mismo envase. La solución resultante es transferida a un vaso volumétrico de 100 mL y luego traído a volumen con agua grado HPLC.

3.5. Análisis (las condiciones y dispositivos son aquellos usados en esta evaluación.)
3.5.1 Condiciones de instrumento

Columna: Zorbax® ODS, tamaño de partícula, 5-6 m; 25 cm x 4.6 mm I.D.

Fase móvil: Véase la sección 3.2.7.

Detector: UV de dos longitudes de onda; 229 nm (primaria), 254 nm (secundaria).

Indice de flujo: 0.7 mL/minuto

Tiempo de retención: 7.2 minutos

Sensitividad: 0.05 AUFS

Volumen de inyección: 20 l

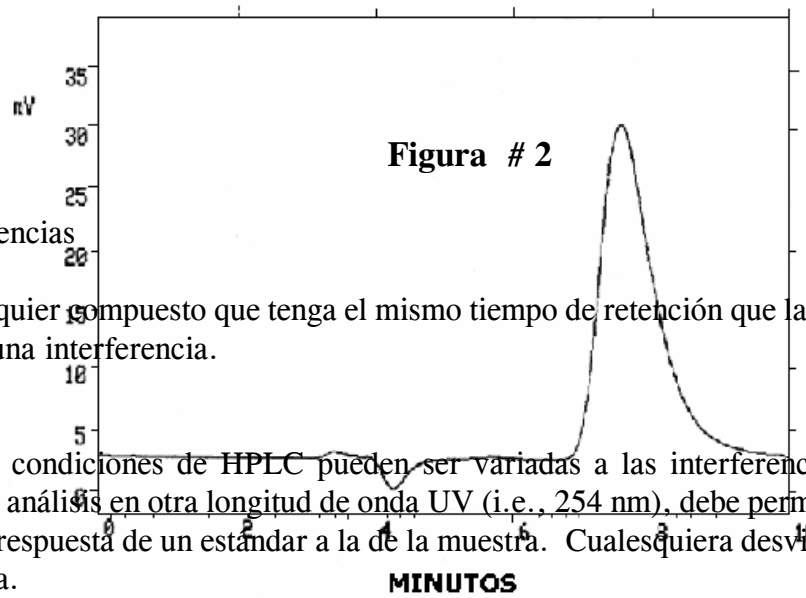

Figura # 2

3.6 Interferencias

3.6.1. Cualquier compuesto que tenga el mismo tiempo de retención que la creatinina y absorba a 229 nm es una interferencia.

3.6.2. Las condiciones de HPLC pueden ser variadas a las interferencias de circunvención. Además, el análisis en otra longitud de onda UV (i.e., 254 nm), debe permitir la comparación de la razón de respuesta de un estándar a la de la muestra. Cualesquiera desviaciones indicarían una interferencia.

3.7. Cálculos

3.7.1. Se construye una curva de calibración marcando la respuesta del detector versus la concentración estándar (Véase la Figura #3).

3.7.2. La concentración de creatinina en una muestra es determinada hallando la concentración correspondiente a su respuesta de detector. (Veáse la Figura #3).

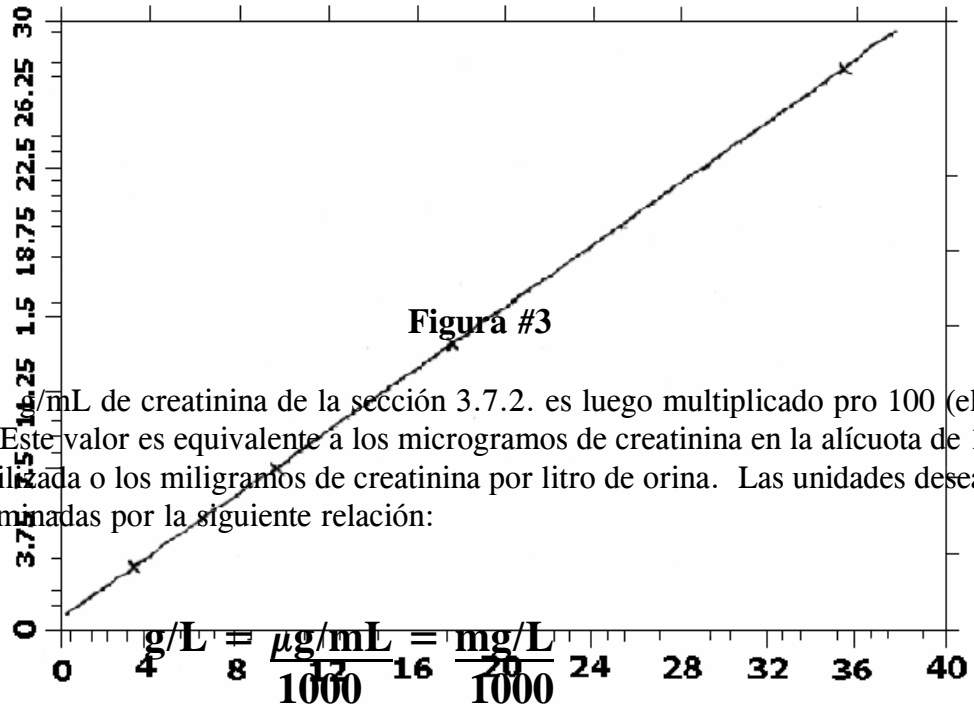

Figura #3

3.7.3. El µg/mL de creatinina de la sección 3.7.2. es luego multiplicado pro 100 (el factor de dilución). Este valor es equivalente a los microgramos de creatinina en la alícuota de 1.0 mL de orina estabilizada o los miligramos de creatinina por litro de orina. Las unidades deseadas, g/L, están determinadas por la siguiente relación:

$$g/L = \frac{\mu g/mL}{1000} = \frac{mg/L}{1000}$$

3.7.4. El valor resultante para creatinina es usado para normalizar la concentración urinaria del analito deseado (A) (Cd o B2M) usando la siguiente fórmula:

$$\mu g\ A/g\ Creatinina = \frac{\mu g\ A/L\ (experimental)}{g/L\ creatinina}$$

Donde A es el analito deseado. El protocolo de informar tales resultados normalizados es g A/g creatinina.

3.8. Precauciones de seguridad. Véase la sección 2.7.

4. Conclusiones

La determinación de creatinina en orina mediante HPLC es una buena alternativa al método Jaffe para los laboratorios de higiene industrial. La clarificación simple con SEP-PAKs no cambió la cantidad de creatinina hallada en las muestras de orina. Sin embargo, sí protege a la columna analítica. Los resultados de este procedimiento de creatinina en orina no son afectados por el pH de la muestra de orina bajo las condiciones probadas por este procedimiento. Por lo tanto, no se requiere medidas especiales para análisis de creatinina, ya sea que la muestra de orina haya sido estabilizada con ácido nítrico al 10% para el análisis de Cd o traído a pH 7 con 0.11 N NaOH para el análisis de B2M.

5. Referencias

5.1. Clark, I.C.; Thompson, H.L.; *Anal. Chem. 1949, 21, 1218.*
5.2. Peters, J.H.; *J. Biol. Chem.* 1942, 146, 176.
5.3. Hausen, V.A.; Fuchs, D.; Wachter, H.; *J. Clin. Chem., Biochem.* 1981, 19, 373-378.
5.4. Clark, P.S. M.; Kricka I. J.; Patel, A. *J. Liq. Chrom.* 1980, 3(7), 1031-1046.
5.5 Ballerini, R.; Chinol, M.; Cambi, A.; *J. Chrom.* 1979, 179, 365-369.
5.6. Ogata, M; Taguchi, T.; *Industrial Health* 1987, 25, 225-228.
5.7. "Merck Index" 11th ed.; Wincholtz, Martha Ed; Merck; Rahway, N.J. 1989; p. 409.
5.8. Kimberly, M.; "*Determination of Cadmium in Urine by Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrometry with Zeeman Background Correction*". Centers for Disease Control, Atlanta, Georgia, unpublished, update 1990.

Firmado en Washington, D.C., este 13ro día de abril de 1993.

David Zeigler,
Acting Assistant Secretary of Labor

[FR Doc, 93-9035 Filed 4-22–93; 8:45 am]

Billing Code 4640-86-P