Kowals (1983), halló que la creatinina urinaria (CRTU), es más lenta en las hembras que en los varones, y tambien varía con la edad. La excreción de creatinina es más alta en los varones más jóvenes (20-30 años de edad), disminuye en la edad mediana (50-60 años), y puede elevarse ligeramente en los últimos años. Así, las concentraciones de cadmio pueden ser subestimadas para algunos trabajadores con altos niveles de CRTU.

Dentro de una recolección de orina vaciada, la concentración de orina de cualquier analito será afectada por el consumo reciente de grandes volúmenes de líquidos y por el trabajo físico fuerte en ambientes calientes. La cantidad absoluta del analito es excretada puede ser idéntica, pero las concentraciones variarán ampliamente, de modo que esa orina debe ser corregida para gravedad específica (i.e., para normalizar concentraciones a la cantidad del soluto total), usando un valor fijado (e.g., 1020 o 1.024). Sin embargo, ya que la exposición a metales pesados puede aumentar la excreción de proteína urinaria, hay una tendencia a subestimar las concentraciones de cadmio en muestras con gravedades específicas cuando se aplican correcciones de gravedad específica.

A pesar de los inconvenientes, informar las concentraciones de soluto como función de concentración de creatinina está aceptado generalmente; OSHA, por lo tanto, recomienda que se informe los niveles de CDUcomo 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 puedan ser informados como la razón de cadmio a creatinina halada en la muestra de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada del laboratorio sobre estas dos determinaciones. El análisis usado para determinaciones de CDU está discutida a continuación en términos g Cd/l, con análisis de creatinina discutido separadamente. La técnicas para avaluar la creatinina están discutidas en la Sección 5.4.

Las técnicas para derivar cadmio como una razón de CRTU, y los límites de confiabilidad para mediciones independientes de cadmio y CRTU, están provistos en la Sección 3.3.3.

5.2.2 Técnicas analíticas usadas para monitorear CDU

Las técnicas analíticas usadas para determinaciones de CDU son similares a las empleadas para determinaciones de CDB; estas técnicas están resumidas en la Tabla 3. Como con el monitoreo de CDB, la técnica más apropiada para determinaciones de CDU es la espectroscopía de absorción atómica (AAS). Los métodos de AAS usados para determinaciones de CDU típicamente emplean un horno de grafito, con una corrección de trasfondo hecha, ya sea usando la técnica de lámpara de deuterio, o la técnica Zeeman; la Sección 5.1.1 provee una descripción detallada de los métodos de AAS.

5.2.3 Métodos desarrollados para determinaciones de CDU

Princi (1947), Smith et al. (1955), Smith and Kench (1957) y Tsuchiya (1967), usaron procedimientos colorimétricos similares a los descritos en la sección de CDB antes mencionada para estimar concentraciones de CDU. En estos métodos, la orina (50 ml), es reducida a sequedad calentando en un baño de arena y digerida (incinerada en mojado), con ácidos minerales. El cadmio entonces es entonces combinado con ditiazone, extractado con cloroformo y cuantificado mediante espectrometría. Estos estudios tempranos informan típicamente valores blanco de reagente equivalente a 0.3 g Cd/l, y las concentraciones g Cd/g de CDU entre los grupos de control no expuestos a niveles máximos de 10 g Cd/l-valores erroneamente altos al ser comparados a los estudios más recientes de concentraciones de cadmio en la población general.

Para mediados de los '70, los procedimientos más analíticos para análisis de CDU usaban incineración mojada (ácido mineral), o altas temperaturas (>400 grados C), para digerir la matríz orgánica de la orina, seguido por la quelatación de cadmio con soluciones de APDC o DDTC y extractación con MIBK. Las alícuotas resultantes fueron analizadas mediante AAS de llama u horno de grafito (Kjellstrom 1979).

Las mejoras en control sobre parámetros de temperatura con dispositivos de calentemiento electrotérmico usado en conjunto con técnicas AAS sin llama, y la optimización de los programas de temperatura para controlar los procesos de secado, incinerado y atomización en análisis de muestra, llevaron a la detección analítica mejorada de muestras de orina diluídas sin la necesidad de digestión de muestra o incineración. Roels et al. (1978), usó exitosamente una preparación de muestra simple, la dilución de 1.0 ml alícuotas de orina con 0.1 N HNO_3, para alcanzar determinaciones precisas de bajo nivel de CDU.

En el método descrito por Pruszkowska et al. (1983), que se ha vuelto el método preferido para análisis de CDU, las muestras de orina fueron diluídas a una razón de 1:5 con agua, se usó hidrogenofosfato de diamonio en HNO_3 diluído como modificador de matríz. El modificador de matríz permite mayor temperatura de calcinado sin pérdida de cadmio a través de volatilización durante la pre-atomización. Este procedimiento también emplea una plataforma de temperatura estabilizada en un horno de grafito, mientras la absorción de trasfondo no específica es corregida usando la técnica Zeeman. Este método permite para un método de detección absoluta 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 mediciones de CDU. Las fuentes de variación supeditadas al muestreo incluyen la 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. Tal protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales se recoge la orina. Debe hacerse todo esfuerzo para recolectar 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 ejecutado usando orina "in situ" (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 recolectar orina durante largos períodos (e.g., 24 horas). A menos que se use orina de vaciado único, hay numerosas probabilidades de error de medición debido al pobre control sobre las muestras, almacenado y contaminación ambiental.

Para minimizar el intervalo durante el cual la orina reside en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación al procedimiento de recolección "in situ": La vejiga debe vaciarse primero y luego debe consumirse un vaso grande de agua; la muestra puede recogerse dentro de la hora después de haberse consumido el vaso de agua.

5.2.5 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 los cuales se desarrollara el método. Pruszkowska et al. (1983), informó un límite de detección de 0.04 g/l CDU, con un CV de , <4% entre 0-5 g/l. El CDC informa un límite de detección de CDU mínimo 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 internos usados durante las determinaciones de precisión con estándares conocidos (Anejo 8 del exhibit 106 del OSHA docket H057A). Stoeppler and Brandt (1980), informa un límite de detección de CDU de 0.2 g/l para su metodología.

5.2.6 Ejecución de método general

Para cualquier método general, la ejecución general esperada de los laboratorios comerciales puede ser algo más baja que la informada por el laboratorio de investigación en el cual se desarrollara el método. Con participación en un programa de eficiencia apropiado, y el uso de programas internos de QA/QC que incorporen disposiciones para acciones correctivas regulares, la ejecución de los laboratorios comerciales puede esperarse que mejoren y se acerquen a lo informado por los laboratorios de investigación. Los resultados informados para programas de eficiencia existentes sirven para especificar el nivel inicial de ejecución que con probabilidad pueda esperarse de laboratorios comerciales que ofrezcan análisis usando un método particular.

Weber (1988), informa sobre los resultados de programas de eficiencia CTQ, que incluyen resultados de CDU para laboratorios participantes en el programa. Los resultados indican que

después de recibir 60 muestras (i.e., después de participar en el programa aproximadamente tres años), aproximadamente 80% 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 única de las últimas 15 muestras, la proporción de los laboratorios que caen dentro del alcance específicado es entre 75 y 95%, excepto por una prueba sencilla para la cual sólo 60% de los laboratorios informaron resultados aceptables. Para cada una de estas 15 muestras, aproximadamente 60% de los laboratorios informaron resultados dentro de ± 1 g o 15% de la media, lo que sea mayor. El alcance de concentraciones incluídos en esta serie de muestras no fue informado.

Otro informe del CTQ (1991), resume los resultados preliminares de su programa interlaboratorio de 1991. De acuerdo con el informe, para tres muesras de CDU con valores de 9.0, 16.8, 31.5 g/l, se alcanzó resultados aceptables (meta ± 2 g/l) por sólo de 44 a 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. La razón para 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 la meta de ± 1 g/l ó 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante los últimos 5 años, mientras que 45% de los laboratorios participantes alcanzaron una meta de ± 2 g/l ó 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante el mismo período.

Nótese que los resultados informados en el programa interlaboratorio están en términos de g Cd/l de orina, sin ajustar para creatinina. La ejecución indicada, por lo tanto, es una medida de ejecución de la porción de cadmio del análisis y no incluye variación que pudiera ser introducida durante el análisis de CRTU.

5.2.7 Concentraciones CDU observadas

Antes del comienzo de la disfunción renal, las concentraciones de CDU proveen un indicio general del historial de exposición (i.e., carga corporal)(ver Sección 4.3). Una vez ocurre la disfunción renal, los niveles de CDU parecen aumentar y ya no son indicadores de solamente la carga corporal de cadmio (Friberg and Elinder 1988).

5.2.7.1 *Alcance de concentraciones de CDU observadas entre muestras no expuestas*

Los estudios de concentraciones de CDU en la población general se informaron inicialmente de estudios cooperativos entre paises industriales (i.e., Japón, EEUU y Suecia) conducidos a mediados de los '70. Al resumir estos datos, Kjellstrom (1979), informó que las concentraciones de CDU entre los hombres de Dallas, Texas (alcance de edad: < 9-59 años; fumadores y no

fumadores), variaba de 0.11- 1.12 g/l (no corregido para creatinina o gravedad específica). Estas concentraciones de CDU son intermedias entre valores hallados 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 general de EEUU (i.e., nueve estados; ambos géneros, edades 20-74 años). Ellos informan que las concentraciones de CDU están distrubuídas logarítmicamente normal: predominaron los bajos niveles, pero una pequeña proporción de la población exhibía altos niveles. Estos investigadores transformaron los valores de concentración de CDU e informaron los mismos datos de tres maneras diferentes: Vg/l orina (sin ajustar), g/l (gravedad específica ajustada a 1.020), y g/g CRTU. Estos datos están resumidos en las tabla 6 y 7.

Basado sobre examen estadístico adicional de estos datos, incluyendo las características de estilo de vida de este grupo, Kowal (1988), sugirió que la absorción de cadmio aumentada (i.e., carga corporal), estaba correlacionada con bajos consumos dietéticos de calcio y hierro, así como fumar cigarrillos.

Los niveles de CDU presentados en al Tabla 6 están ajustados para edad y género. Los resultados sugieron que los niveles de CDU pueden ser ligeramente diferentes entre hombres y mujeres (i.e., más alto entre hombres cuando los valores están ajustados, pero más bajos entre hombres cuando los valores están ajustados para gravedad específica o CRTU). Las principales diferencias entre hombres y mujeres eran pequeñas comparadas a 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 los niveles de CDU a informar ajustados para gravedad específica o como función de CRTU resulta en variabilidad reducida.

TABLA 6.—CONCENTRACIONES DE CADMIO EN ORINA DE LA POBLACIÓN ADULTA DE EE. UU.: VALORES AJUSTADOS DE CONCENTRACIÓN NORMAL POR SEXO Y EDAD [1]

	Media geométrica (y desviación geométrica estándar)		
	Sin ajustar (μg/l)	SG-ajustado [2] (μg/l at 1.020)	Creatinina-ajustada (μg/l)
Sexo:			
Masculino(n=484)……	0.55 (2.9)	0.73 (2.6)	0.55 (2.7)
Femenino	0.43 (3.0)	0.86 (2.7)	0.78 (2.7)
(n=498)……			
Edad:	0.32 (2.9)	0.43 (2.7)	0.32 (2.7)
20-29 (n=222)……	0.46 (3.2)	0.70 (2.8)	0.54 (2.7)
30-39 (n=141)……	0.50 (3.0)	0.61 (2.6)	0.70 (2.7)
40-49 (n=142)……	0.61 (2.9)	0.99 (2.4)	0.90 (2.3)
50-59 (n=117)……	0.76 (2.6)	1.16 (2.3)	1.03 (2.3)
60-69 (n=272)……			

[1]From Kowal and Zirkes 1983.
[2]SC-adjusted is adjusted for specific gravity.

TABLA 7.—CONCENTRACIONES DE CADMIO EN LA ORINA EN LA POBLACIÓN ADULTA DE EE.UU.: FRECUENCIA DE LA DISTRIBUCIÓN ACUMULATIVA DE CADMIO EN LA ORINA (N=982) [1]
[En percentajes]

Alcance de concentraciones	Sin ajustar (μg/l)	SG-ajustado [2] (μg/l at 1.020)	Creatinina-ajustado (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	89.9
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]Source: Kowal and Zirkes (1983).

Los datos en la Tabla 6 indican la media geométrica de los niveles de CDU observados entre la población general es 0.52 g Cd/l de orina (sin ajustar), con una desviación geométrica estándar de 3.0. Normalizada para creatinina, la media geométrica para la población es 0.66 g/g CRTU, con una desviación geométrica estándar de 2.7. La Tabla 7 provee la distribución 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 ocupacionalmente expuestos a cadmio están bajo 3 g/g CRTU.

5.2.7.2 *Alcance de concentraciones de CDU observadas entre trabajadores expuestos*

La Tabla 8 es un resumen de los resultados disponibles de concentraciones de CDU observadas entre trabajadores expuestos a cadmio. En esta tabla, las medias aritmética y/o geométrica y las desviaciones estándar están provistas, si fueron informadas en estos estudios. El alcance absoluto para los datos en cada estudio, o el intervalo de confiabilidad de 95% alrededor de la media de cada estudio, tambien está provista, si fue informada. La 95ta percentila inferior y superior de la distribución están presentadas para cada estudio en el cual una media y la desviación estándar correspondiente fueron informadas. La Tabla 8 también provee estimados de los años de exposición y de los niveles de exposición a cadmio enel lugar de trabajo, si fueron informados en estos estudios. Las concentraciones informadas en esta tabla están en g/g CRTU, a menos que se establezca de otro modo.

TABLA 8.—CONCENTRACIONES DE CADMIO EN ORINA DE TRABAJADORES EXPUESTOS A CADMIO EN SU LUGAR DE TRABAJO

Número de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreados)	Número en estudio	Empleo en años (media)	Media de la concentración de cadmio en aire ($\mu g/m^3$)	Concentraciones de cadmio en orina [a]					
					Media aritmética (±S.D) [b]	Alcance absoluta ó (95% C.I.) [C]	Media geométrica (±GSD) [d]	Alcance de percentila menor 95th [e] ( )[f]	Alcance de percentilea mayor 95th [e] ( )[f]	Referencia
1……	Planta de baterías Ni-Cd y planta de producción de Cd.	……	3-40	<90	……	……	……	……	……	Lauwerys et al. 1976
	(Trabajadores sin lesiones en los riñones).	96	……	……	16.3±16.7	……	……	(0)	(44)	
	(Trabajadores con lesionss en los riñones…	25	……	……	48.2±42.6	……	……	(0)	(120)	
2……	Planta de baterías Ni-Cd:	……	……	……	……	……	……	……	……	Admasson et al.(1979).
	(Fumadores)……									
3……	(No fumadores)……	7	(5)	10.1	5.5	1.0-14.7	……	……	……	
	Facilidades de producción de sales de cadmio.	8	(9)	7.0	3.6	0.5-9.35	……	……	……	
		148	(15.4)	……	15.8	2-150	……	……	……	Buchet et al. 1980.

TABLA 8.—CONCENTRACIONES DE CADMIO EN ORINA DE TRABAJADORES EXPUESTOS A CADMIO EN SU LUGAR DE TRABAJO - CONT.

Número de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreados)	Número en estudio	Empleo en años (media)	Media concentración de cadmio en aire (μg/m ^{3})	Concentraciones de cadmio en orina [a]					
					Media aritmética (±S.D) [b]	Alcance absoluto ó (95% C.I.)[c]	Media geométrica (±GSD) [d]	Alcance de percentila menor de 95th [e] ( )[f]	Alcance de percentila mayor de 95th [e] ( )[f]	Referencia
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	80-42.34	……	(1.0)	(32)	
5……	Planta de producción de cadmio……	……	……	……	……	……	……	……	……	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)	
6……	Planta de aleación Cd-Cu..	75	Hasta 39	Nota h	6.9±9.4	……	……	(0)	(23)	Mason et al. 1988.
7……	Recuperacion de operación de cadmio……	45	(19)	87	9.3±6.9	……	……	(0)	(21)	Thun et al. 1989.
8……	Planta de manufacturación de pigmentos……	29	(12.8)	0.18-3.0	……	0.2-9.5	1.1	……	……	Mueller et al. 1989.
9……	Planta de manufacturación de pigmentos……	26	(12.1)	≤3.0	……	……	1.25±2.45	0.3	6	Kawada et al. 1990.

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 lesión o disfunción renal que enre los 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 exposición ocupacional en comparación a los trabajadores que experimentan exposición en progreso. En ambos casos, sin embargo, la distinción entre los dos grupos no es tan clara como con CDB: hay más interferencia 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 8 sugieren concentraciones de CDU aumentadas entre trabajadores que experimentaron exposicion general aumentada .

Aunque unos cuantos 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 en exceso del PEL definido en la regla final de cadmio exhiben niveles de CDU sobre 3 g/g CRTU; este nivel representa la 95ta percentila superior de la distribución observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio (Tabla 7).

Los niveles de CDU medianos informados en la Tabla 8 entre los grupos ocupacionalmente expuestos estudiados (excepto dos), excedieron a 3 g/g CRTU. Correspondientemente, el nivel de exposición informado en estos estudios (con una excepción), son significativamente más altos que el que los trabajadores experimentarán bajo la regla final de cadmio. Las dos excepciones son de estudios por 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 manufactureras de pigmento estudiadas. Significativamente, los trabajadores removidos de exposición ocupacional a cadmio por un promedio de cuatro años aún exhiben niveles de CDU en exceso de 3 g/g CRTU (Roels et al. 1982). En el estudio de única excepción con un nivel informado de exposición a cadmio más baja que los niveles propuestos en la regla final (i.e., el estudio de una planta manufacturera de pigmento 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 trabajadores con exposición a cadmio tan limitada se espera que estén significativamente más bajo que los niveles informados en la Tabla 8.

Basado sobre los datos anteriores, un nivel de CDU de 3 g/g CRTU parece representar un umbral sobre el cual ocurre exposición a cadmio de lugar de trabajo significativa durante la extensión del trabajo de los que están siendo monitoreados. Nótese que este umbral no es tan distinto como el umbral correspondiente descrito par CDB. En general, la variabilidad asociada con mediciones de CDU entre los trabajadores expuestos parece ser más alta que la variabilidad asociada con mediciones de CDB entre trabajadores similares.

5.2.8 Conclusiones y recomendaciones para CDU

La evaluación anterior apoya las sigientes recomendaciones para un programa de eficiencia de CDU. Estas recomendaciones discuten sólo los procedimientos de muestreo y análisis para determinaciones de CDU específicamente, que han de ser informados como orina sin ajustar en g Cd/l. Normalizar este resultado a creatinina requiere un segundo análisis para CRTU, de modo que la razón de las dos mediciones pueda ser obtenida. 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 están provistos 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 está recomendado porque es simple, directo y confiable (i.e., pequeñas variaciones en condiciones experimentales no afectan los resultados analíticos).

Una sinópsis del método usado por los laboratorios para determinar CDU bajo el programa interlaboratorio administrado 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 alternos, pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que el método alterno provee resultados de calidad comparable al metodo Pruszkowska.

5.2.8.2 Objetivos de calidad de datos

Los siguientes objetivos de calidad de datos deben facilitar la interpretación de los resultados analíticos y son alcanzables basado sobre la evaluación anterior.

Límite de detección. Un nivel de 0.5 g/l (i.e., correspondiente al límite de detección de 0.5 g/l CRTU, asumiendo 1 g CRTU/l orina), debe ser alcanzable Pruszkowska et al. (1983), alcanzó un límite de detección de 0.04 g/l para CDU basado sobre en el declive de la curva para sus estándares de trabajo (0.35 pg Cd/0.0044, A señal = 1% absorbencia usando GF-AAS).

El CDC informa un límite de detección mínimo para CDU de 0.07 g/l usando un método Pruszkowska modificado. Este límite de detección fue definido como tres veces la desviación estándar calculada de de las 10 mediciones repetidas de una muestra de CDU de prueba de "bajo nivel" (Anejo 8 del exhibit 106 de OSHA docket H057A).

Stoeppler and Brandt (1980), informan un límite de detección para CDU de 0.2 g/l usando una dilución acuosa (1:2) de la muestra de orina.

Exactitud. Un informe reciente del CTQ (Weber, comunicación privada), indica que 36% de los laboratorios en el programa alcanzan la meta de ± g/l ó 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante los últimos cinco años, mientras que 45% de los laboratorios participantes alcanzan una meta de ± 2 g/l ó 15% para más de 75% de las muestras analizadas durante el mismo período. Con tiempo y un fuerte incentivo para mejorar, se espera que la proporción de laboratorios que alcancen exitosamente el nivel más estricto de exactitud debe aumentar. Debe notarse, sin embargo, que estos índices de ejecución no incluyen variaciones resultantes de las mediciones supeditadas de CRTU (que está recomendado para el registro apropiado de los resultados). Los bajos niveles de cadmio esperados a ser medidos indican que el análisis de creatinina contribuirá relativamente poco a la variabilidad general observada entre niveles de CDU normalizados para creatinina (ver la Sección 5.4). El valor meta inicial para informar CDU bajo este programa, por lo tanto, está establecido en ± 1 g/g CRTU ó 15% (lo que sea mayor).

Precisión. Para muestras de QC interno (que están recomendadas como parte de un programa de QA/QC interno, Sección 3.31), los laboratorios deben alcanzar una precisión general de 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de 2 g/l, una meta de precisión de 40% es, aunque la precisión de 20% debe ser alcanzable para concentraciones de CDU mayores de 2 g/l. Aunque estos valores son más restrictivos que los observados en el programa interlaboratorio del CTQ informados por Webber (1988), están dentro de los límites que se espera que sean alcanzables para el métodoestan informados por Stoeppler and Brandt (1980).

5.2.8.3 *Garantía de calidad/control de calidad*

Los laboratorios comerciales que proveen determinaciones de CDU deben adoptar un programa interno de QA/QC que incorpore los siguientes componentes: Adherencia estricta al método seleccionado, incluyendo requisitos de calibración; incorporación regular de muestras de QC durante pruebas actuales; un protocolo para acciones correctivas 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 sobre el uso del método Pruszkowska para análisis de CDU. De adoptarse un método alternativo por el 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 ß-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 disponible varias técnicas analíticas para medir B2M.

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 al informe de concentraciones de CDU. Informar B2MU normalizada a la concentración de CRTU requiere un proceso analítico adicional al análisis de B2MU: análisis independiente para creatinina, de modo que los resultados puedan ser informados como una razón de las concentraciones de B2MU y creatinina halladas en la muestra urinaria. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada en estos dos análisis. El análisis usado para determinaciones de B2MU está descrita en términos de g B2M/l orina, con análisis de creatinina tratado separadamente. Las técnicas usadas para medir creatinina están provistas 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 primeras pruebas usadas para medir B2MU fue la técnica de inmunodifusión radial. Esta técnica es un método simple y específico para identificación y cuantación de un número de proteínas halladas en el suero humano y otros fluídos corporales cuando la proteína no es fácilmente diferenciada por los procedimientos electroforéticos estándar. Existe una relación cuantitativa entre la concentración de una proteína depositada en un pozo que se corta en una capa fina de agarosa que contenga el antisuero monoespecífico correspondiente, y la distancia que difunde el complejo resultante. Los pozos son llenados con un suero desconocido y el estándar (o control), e incubados en un ambiente húmedo a temperatura del cuarto. Después de que se haya alcanzado el punto óptimo de difusión, se mide los diámetros de los anillos de precipitación resultantes. 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 que están 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 de RIA están basados sobre técnicas de fijación competitiva. Si la concentración de antígeno está siendo medida, el principio subyacente al procedimiento es que el antígeno con trazador radiactivo compite con el antígeno sin trazador de la muestra para sitios de fijación en una cantidad conocida de anticuerpos inmóviles. Cuando estos tres componentes están presentes en el sistema, existe un equilibrio. El equilibrio es seguido por una separación de las formas libres y ligadas del antígeno. El antígeno libre o ligado con trazador radiactivo puede ser avaluado para determinar la cantidad de antígeno en la muestra. El análisis es realizado midiendo el nivel de radiación emitido ya sea por el complejo ligado siguiente a la remoción de la solución que contenga el antígeno libre, o por la solución que contiene el antígeno libre de residuo. La principal ventaja del método RIA es la extrema sensitividad de detección para radiación emitida y la correspondiente capacidad para detectar cantidades traza de antígeno. Adicionalmente, grandes

números de pruebas pueden ser ejecutados rápidamente.

Las técnicas de avalúo inmunosorbente ligado a enzima (ELISA), son similares a la técnica RIA, excepto que se emplea trazadores no radiactivos. Esta técnica es segura, específica y rápida, y es casi tan sensible como las técnicas RIA. Un antígeno con trazador enzimático es usado en el avalúo inmunológico; el antígeno con trazador detecta la presencia y cantidad de un antígeno sin trazador en la muestra. En una prueba ELISA representativa, se cubre una placa de plástico con anticuerpo (e.g., anticuerpo a B2M). El anticuerpo reacciona con el antígeno (B2M). El anticuerpo reacciona con el antígeno (B2M), en la orina y forma un complejo antígeno-anticuerpo en la placa. Se añade un segundo anticuerpo anti B2M (i.e., con trazador enzimático), es añadido a la mezcla y forma un complejo antígeno-anticuerpo. La actividad enzimática es medida espectrofotométricamente después de la adición de un substrato cromogénico específico que es activado por la enzima ligada. Los resultados de una prueba típica son calculados comparando la lectura espectrofotométrica de una muestra de suero a la de un control o suero 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 con trazador se fija a un tinte fluorescente fuerte. En la prueba Pharmacia Delphia, un antígeno sin trazador ligado a un tinte fluorescente compite con un antígeno sin trazador en la muestra por una cantidad predeterminada de anticuerpo inmóvil específico. Una vez se alcanza el equilibrio, la fase inmóvil es removida del antígeno con trazador en la solución de muestra y lavado; se añade entonces una solución realzadora que libera el tinte fluorescente del complejo antígeno-anticuerpo ligado. La solución realzadora también contiene un quelato que se vuelve complejo con el tinte fluorescente en la solución: este complejo aumenta las propiedades fluorescentes del tinte, de modo que es más fácil de detectar.

Para determinar la cantidad de B2M en una muestra usando la prueba Pharmacia Delphia, la intensidad de la fluorescencia de la solución realzadora es medida. Esta intensidad es proporcional a la concentración del antígeno con trazador, que se fija a la fase inmóvil del anticuerpo durante la competencia initial con el antígeno sin trazador de la muestra. Consecuentemente, la intensidad de la fluorescencia es una función inversa de la concentración de antígeno (B2M), en la muestra original. La relación entre el nivel de fluorescencia y la concentración de B2M en la muestra es determinada usando una serie de estándares graduados y extrapolando estos estándares para hallar la concentración de la muestra desconocida.

5.3.3 Métodos desarrollados para determinaciones de B2MU

La B2MU usualmente es medida mediante radioinmunoavalúo (RIA), o avalúo de inmunosorbencia ligada a enzima (ELISA); sin embargo, otros métodos (incluyendo electroforesis con gelatina, inmunodifusión radial y avalúo nefelométrico), también han sido descritos (Schardun and van Epps

1987). Los métodos RIA y ELISA son 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 RIA provee mayor sensitividad (típicamente alrededor de 1 g/l, Evrin et al.1971), dependen del uso de radioisótopos; el uso de radio isótopos requiere adherencia a reglas y reglamentaciones establecidas por la Atomic Energy Commission, y necesita de un contador radiactivo caro para la prueba. Los radioisótopos también tienen una media-vida relativamente corta, lo que corresponde a una vida de almacenado corta, aumentando así el costo y la complejidad de la prueba. En contraste, la prueba ELISA puede ser ejecutada en espectrofotómetros de laboratorio de rutina, no necesitan adherencia a reglas y reglamentaciones adicionales que rijan el menejo de substancias radiactivas, y los juegos de prueba tienen larga vida de almacenado. Más aún, el alcance de sensitividad comúnmente alcanzado por la prueba ELISA recomendada (i.e., la prueba Pharmacia Delphia), es aproximadamente 100 g/l (Pharmacia 1990), lo que es suficiente para monitorear niveles de B2MU resultantes de la exposición a cadmio. Basado sobre los estudios en la Tabla 7 (Sección 5.3.7), el alcance promedio de las concentraciones de B2M entre la población general no expuesta cae entre 60 y 300 g/g CRTU. La 95ta percentila superior de las distribuciones, derivadas de estudios en la Tabla 9, la cual informa desviaciones estándar, alcanzan entre 180 y 1,140 g/g CRTU. También, la prueba Pharmacia Delphia en la actualidad es mayormente usada para avaluar B2MU.

5.3.4 Recolección y manejo de la prueba

Al igual que con CDB o CDU, los procedimientos de recolección de muestra son discutidos principalmente para identificar maneras de minimizar el grado de variabilidad introducido por la recolección de muestra durante el monitoreo médico. No está clara la extensión a la cual la recolección de muestra contribuye 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 consumidos, y la introducción de contaminantes externos durante el proceso de recolección. Un problema especial único al muestreo de B2M es la sensitividad de esta proteína a la degradación bajo condiciones comúnmente halladas en la vejiga. Para minimizar este problema, se recomienda estricta adherencia a un protocolo de muestreo. El protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales se recoje la orina. Claramente, es importante minimizar el intervalo que la orina permanece en la vejiga. También se recomienda que se haga todo esfuerzo para para recoger las muestras a la misma hora del día.

La recolección de muestras de orina para monitoreo biológico usualmente se lleva a cabo usando orina "in situ" (i.e., vaciado único). A menos que las orinas de vaciado único sean usadas, existen numerosas oportunidades para error de medición debido al pobre control sobre la recolección, almacenado y contaminación ambiental de muestras.

Para minimizar el intervalo que la muestra de orina reside en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación al procedimiento de recolección "in situ": La vejiga debe ser vaciada y luego debe consumirse un vaso grande de agua; debe entonces recogerse la muestra 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 la prueba Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990). De acuerdo al volante 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; un CV de menos de, o igual a 5.2% debe ser mantenido. El CV total informado para juegos de prueba es menor que o igual a 7.2%.

5.3.6 Ejecución de método general

A diferencia de los análisis para CDB y CDU, la prueba Pharmacia Delphia está estandarizada en un juego comercial que controla para muchas fuentes de variación. En ausencia de los datos al contrario, se asume que la ejecución alcanzable informada por el manufacturero de este juego de prueba sirvan como un objetivo de ejecución alcanzable. El programa de prueba de eficiencia del QTC para análisis de B2MU se espera que use los parámetros de ejecución definidos por el manufacturero del juego de prueba como la base para el programa de prueba de eficiencia de B2MU.

Nótese que los resultados informados para el juego de prueba está expresado en términos de g 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 variación que pudiera haber sido introducida durante el análisis de creatinina.

5.3.7 Concentraciones observadas de B2MU

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 muestras no expuestas*

La mayoría de los estudios listados en la Tabla 9 informan niveles de B2MU para aquellos que no fueron ocupacionalmente expuestos a cadmio. Los estudios anotados en la segunda columna de esta tabla (la cual contiene una nota al calce "d"), informó concentraciones de B2MU entre los trabajadores expuestos a cadmio quienes, no obstante, no mostraron señales de proteinuria. Estos últimos estudios están incluídos en esta tabla porque, según indicado en la Sección 4.3, el monitoreo de B2MU tiene la intención de proveer advertencia por adelantado del comienzo de la disfunción renal asociada con la exposición a cadmio, antes de distinguir la exposición relativa.

Esta tabla, por lo tanto, indica el alcance de niveles de B2MU observados entre aquellos que no tenían síntomas de disfunción renal (incluyendo trabajadores sin ninguno de estos síntomas).

TABLA 9. —CONCENTRACIONES OBSERVADAS DE MICROGLOBINA -B-2 EN ORINA ENTRE AQUELLOS NO OCUPACIONALES EXPUESTOS A CADMIO

Estudio número	Números en estudios	Media geométrica	Desviación estándar geométrica	Distribución de percentila menor 95th [a]	Distribución de percentila mayor 95th [a]	Referencia
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	154 μg/g	1.1 [j]	130	180	Mason et al. 1988.
11	8	118 μg/g				Iwao et al. 1980.
12	34	76 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 la extensión posible, los estudios listados en la Tabla 9 proveen medias geométricas y desviaciones geométricas estándar para mediciones entre grupos definidos en cada estudio. Para estudios que informan una desviación estándar junto con una media, 95ta percentila inferior y superior para estas distribuciones fueron derivadas e informadas en la tabla.

Los datos provistos de 15 de los 19 estudios listados en la Tabla 9 indican que la concentración de media geométrica de B2MU observada entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio es 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 medios de B2MU de 60-300 g/g CRTU. Los valores de B2MU en el estudio por Thun et al. (1989), sin embargo, aparecen altos en comparación con otros tres estudios. Si este estudio es removido, los niveles de B2MU para aquellos que no estan 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 de Thun et al., el alcance de las mediciones informadas en este estudio está dentro de los alcances informados para otros estudios.

Determinar un límite superior razonable del alcance de las concentraciones observadas entre aquellos que no exhiben señales de proteinuria es problemático. Los niveles elevados de B2MU están entre las señales usadas para definir el comienzo de la disfunción renal. Sin acceso a los datos crudos de los estudios listados en la Tabla 9, es necesario confiar en las desviaciones estándar informadas para informar un límite superior para concentraciones normales de B2MU (i.e., la 95ta percentila superior para las distribuciones medidas). Para los ocho estudios que informan una desviación geométrica estándar, la 95ta percentila superior para las distribuciones son 180-1140 g/g CRTU. Estos valores están en acuerdo general con la 95ta percentila superior para la distribución (i.e., 631 g/g CRTU), informada por Buchen 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 por Iwao et el. (1980), Kawada et al. (1989), Wibowo et al. (1982), y Shardun and van Epps (1987).

Estos valores deben ser comparados a niveles informados entre aquellos que exhiben disfunción renal para definir un nivel umbral para la disfución renal relacionada con exposición a cadmio.

5.3.7.2 *Alcance de las concentraciones de B2MU entre trabajadores expuestos*

La Tabla 10 presenta resultados de estudios que informan determinaciones de B2MU entre quellos ocupacionalmente expuestos a cadmio en el lugar de trabajo; en algunos de estos estudios, la disfunción renal fue observada entre trabajadores expuestos, mientras que otros estudios no hicieron esfuerzo para distinguir entre trabajadores expuestos basado sobre disfunción renal. Como con la Tabla 9, esta tabla provee medias geométricas y desviaciones estándar geométricas para los grupos definidos en cada estudio, si disponible. Para estudios que informan una desviación estándar geométrica junto con una media, la 95ta percentila inferior y superior para las

distribuciones están derivadas e informadas en la tabla.

Tabla 10. - Concentraciones observadas de microgobulina- β_2 en orina entre trabajadores ocupacionalmente expuestos

Número de estudio	N	Concentración de microglobulina 2en orina				Referencia
		Media Geométrica (μg/ g) [a]	Desv. están. Geométrica	Alcance bajo 95%	Alcance sobre 95%	
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	8.70	[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	Elinder 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 de otra forma se establezca.
[b] Basada en una distribución lognormal asumida.
[c] entre tabajadores diagnósticados cmo que tienen disfuncion renal; para Elinder los niveles de la media 2 mayores de 300 microgrammos por gramo de creatinina (μg/ gr Cr); para Roels,
[d] Basada en una revision detallada de datos de OSHA.
[e] Media aritmética.
[f] Reportados en el estudio.
[g] Trabajadores retirados.
[h] 1,800 μg 2 / gr Cr para la primera encuesta; segunda encuesta = 1,600; tercera encuesta = 2,600; cuarta encuesta 2,600; quinta encuesta = 2,600.

Los datos provistos en la Tabla 10 indican que entre las concentraciones de B2MU observadas entre los trabajadores que experimentan exposición ocupacional a cadmio (pero con 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); no hay explicación disponible para esta amplia difusión en concenraciones promedio.

Siete de los estudios listados en la Tabla 10 informan un alcance de niveles de B2MU entre los diagnosticados con disfunción renal. Según indicado en esta tabla, la disfunción renal (proteinuria), está definida en varios de estos estudios por niveles de B2MU observados en exceso de 300 g/g CRTU (ver la nota al calce "c" de la Tabla 10): por lo tanto, el alcance de los niveles 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 con señales tempranas de daño renal. Aunque

niveles mucho más altos de 300 g/g CRTU han sido observados entre aquellos con disfunción renal, la vasta mayoría de aquellos no ocupacionalmente expuestos a cadmio exhiben concentraciones de B2MU mucho más bajas (ver la Tabla 9). Similarmente, la vasta mayoría de los trabajadores 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 un umbral que distingue entre los trabajadores expuestos a cadmio con y sin disfunción renal. Por ejemplo, en la guía para médicos que deben evaluar a trabajadores expuestos a cadmio escrita para el Cadmium Council por el Dr. Lauwerys, los niveles de B2M mayores de 200-300 g/g CRTU están considerados que requieren evaluación médica adicional para disfunción renal (exhibit 8-447, OSHA docket H057 A). La prueba más extensa usada para medir B2M (i.e., de prueba Pharcia Delphia) define los nivels de B2MU sobre g/l como anormal (exhibit L-140-1, OSHA docket H057A).

Dr. Elinder presidente del departamento de nefrología del Karolinska Institute, declaró en las vista de la norma propuesta de cadmio. De acuerdo con el Dr. Elinder (exhibit L-140-45, OSHA docket H057), la concentración normal de B2MU ha sido bien documentada (Erinr and Wibell 1972; Kjellstrom et al. 1980; Elinder et al. 1978; Jawaid et al 1983; Kowal and Zirkes, 1983). Elinder declaró que la 95ta y la 97.5ta percentilas superiores para B2MU entre aquellos sin disfunción tubular está 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 oara un programa de pruebas de eficiencia de B2MU. Nótese que la siguiente discusión trata sólo muestreo y análisis para determinaciones de B2MU (i.e., para ser informado como g B2M/l orina sin ajustar). Normalizar este resultado para creatinina requiere un segundo análisis para CRTU (ver la sección 5.4), de modo que la razón de las dos mediciones pueda ser obtenida.

5.3.8.1 Métodos recomendados

El método Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), debe ser adoptado como el método estándar para determinaciones de B2MU. Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos, pero es la responsabilidad del laboratorio demostrar que el método alternativo 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 debe facilitar la interpretación de los resultados analíticos y deben ser alcanzables basado sobre la evaluación anterior.

Límite de detección. Un límite de 100 g/l de orina debe ser alcanzable, aunque la hoja del juego de prueba (Pharmacia 1990), cita un límite de detección de 150 g/l; 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 estandar 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 que la proximidad de este límite de detección a los valores de B2MU definidos para el programa de monitoreo médico de cadmio.
Exactitud. Debido a que los resultados de un programa de eficiencia de prueba interlaboratorio no son alcanzables en la actualidad, es difícil definir un nivel de exactitud. Dados los parámetros de ejecución general definidos por la hoja del juego de prueba, sin embargo, una exactitud de ± 15% de los valores blanco parecen ser alcanzables.

Debido a que los bajos niveles de B2MU a ser medidos generalmente, se anticipa que el análisis de creatinina contribuirán relativamente poco a la variabilidad general observada entre niveles de B2MU normalizados para creatinina (ver sección 5.4). El nivel inicial de exactitud para informar niveles de B2MU bajo este programa debe ser establecido a ± 15%.

Precisión. Basado sobre los datos de precisión informados por Pharmacia (1990), un valor de precisión (i.e., CV), de 5% debe ser alcanzable durante el alcance definido del analito. Para muestras de Q/C (i.e., recomendado como parte de un programa interno de QA/QC, sección 3.3.1), los laboratorios deben conseguir precisión 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 requisitos de calibración; uso regular de muestras QC durante pruebas de rutina; un protocolo para acciones correctivas 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 interno están presentados en el Anejo 1. Debido a las diferencias entre análisis para B2MU y CDB/CDU, los valores específicos presentados en el anejo 1 pueden tener que ser modificados. Otros componentes del programa (incluyendo pruebas de caracterización), sin embargo, pueden ser adapadas a un programa para B2MU.

5.4 *Monitoreando creatinina en orina (CRTU)*

Debido a que CDU y B2MU deben ser informados relativo a las concentraciones de CRTU, estas concentraciones deben ser determinadas en determinaciones de CDU y B2MU adicionales.

5.4.1 *Unidades de medición de CRTU*

El CDU debe ser informado como g Cd/g CRTU, mientras que la B2MU debe ser informada como g B2M/g CRTU. Para derivar la razón de cadmioo B2M a creatinina, la CRTU debe ser informada en g crtn/l de orina. Dependiendo del método analítico, puede ser necesario convertir los resultados de determinaciones de cratinina de conformidad.

5.4.2 *Técnicas analíticas usadas para monitorear creatinina*

De las técnicas disponibles para determinaciones de CRTU, una técnica de espectrofotometría de absorbencia y una técnica de cromatografía líquida de alta ejecución (HPLC)están identificadas como aceptables en este protocolo.

5.4.3 *Métodos desarrollados para determinaciones de CRTU*

El análisis de CRTU realizado en apoyo a determinaciones de CDU o B2MU debe ser ejecutado usando cualquiera de los siguientes métodos:

1. El método Du Pont (i.e., método Jaffe), en el cual la creatinina en una 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; este índice de reacción es proporcional a la concentración de creatinina presente en la muestra (una copia del método está provista en el Anejo 2 de este protocolo); o

2. El método OSHA SLC Technical Center (OSLTC), en el cual 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 (una copia de este método está provista en el Anejo 3 de este protocolo).

5.4.4 *Recolección y manejo de muestras*

Las muestras de CRTU deben ser segregadas de las muestras recogidas para CDU o B2MU. Las muestras deben ser preservadas para estabilizar el CDU (con HNO3), o B2MU (con NaOH). Ninguno de estos procedimientos debe afectar adversamente el análisis de CRTU (ver Anejo 3).

5.4.5 *Ejecución de método general*

Los datos de OSLTC indican que un CV de 5% debe ser alcanzable usando el método OSLTC (Septon, L. comunicación privada). La exactitud alcanzable de este método no ha sido determinada. Los resultados en estudios conducidos por CAP (CAP 1991a, 1991b y 1992) indican que un CV de 5% es alcanzable. La exactitud alcanzable para CRTU no ha sido informada.

Los laboratorios que llevan a cabo 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 concentraciones de CRTU es 1.0-1.6 en muestras de orina de 24 horas (Harrison 1987). Estos valores son equivalentes a alrededor de 1 g/l de orina.

5.4.7 Conclusiones y recomendaciones para CRTU

5.4.7.1 *Método recomendado*

Use ya sea el método Jaffe (Anejo 2), o el método OSLTC (Anejo 3). Los métodos alternativos pueden ser aceptables siempre que se demuestre ejecución adecuada en el programa CAP.

5.4.7.2 *Objetivos de calidad de datos*

Límite de detección. Este valor no ha sido formalmente definido: sin embargo el valor de 0.1g/1 debe ser fácilmente alcanzable.

Exactitud. Este valor no ha sido definido formalmente; la precision debe ser suficiente para mantener la acreditación de CAP.

Precisión. Un CV de 5% debe ser alcanzable usando los métodos recomendados.

6.0 *Referencias*

Adammson 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 Jounal 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 Banch. 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 de 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). Renall 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 acata, 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 Smith T. (1985). Cadmium inhalation exposure estimates: Their significance with respect to kidney and liver camium 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 H057A. 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 Respnse.* Boca Raton, FL: CRC Press.

Friberg L., Piscator M., Nordberg G., and Kjellstrom T. (1974). *Cadmium in the Environmental* (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, Friger L, Nilsson B, Scartengren 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, Goompertz 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 aRoth Associates, Inc. (1989). *Quantitative Assessment of Risk of Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to Cd.* Prepared by Meridian Research, Inc. and Roth Associates In. 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 Manual 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. Nordbgerg, 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.

Pruszkowasha 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 flameless 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, Overshelde 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 metal: 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.

Sakura 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.

Schaikh Z, and Smith L. (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. *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-microglogulin 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 M. and Frigerg L. (1988). Quality control in integrated human exposure monitoring of lead and cadmium. *Fresenius'Zeitschrift fur Analytical Chemistry, 332,* 726-731.

Weber J. (1988). An interlaboratory comparison programme for several toxic substances in blood and urine. *The Science of the Total Environmental, 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 interno de Garantía de seguridad/Control de calidad

Lo siguiente es un ejemplo del tipo de programa interno de garantía de calidad/control de calidad que asegura control adecuado para satisfacer los requisitos mandatorios 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 mandatorio para CDB y CDU deben discutir, como mínimo, lo siguiente:

- Calibración
- Establecimiento de límites de control
- Análisis de QC interno y mantenimiento de control; y
- Protocolos de acción correctiva

Este programa ilustrativo incluye pruebas de caracterización inicial para establecer la ejecución del método y el análisis en progreso de las muestras de control de calidad intermezcladas con la s muestras de cumplimiento para mantener control.
Calibración

Antes de que se conduzca alguna prueba analítica, el instrumento analítico debe ser calibrado. Esto se hace al comienzo de cada día en el cual se corra 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 muestras de cumplimiento. No empece el tipo de muestras que se corra, cada quinta muestra debe ser un estándar para asegurar que la calibración se mantiene.

La calibración está definida como que se mantienen si cada estándar está dentro de más o menos (±) 15% del valor teórico, si un estándar es más que mas o menos 15% de su valor teórico, entonces la prueba está fuera de control debido a error de calibración y toda la serie de prueba debe ser reanalizada después de recalibrar, o los resultados deben ser recalculados basado sobre una curva estadística derivada de la medición de todos los estándares.

Es esencial que la prueba estándar más alta sea más alto que la muestra más alta. Para asegurar

que este sea el caso, puede ser necesaro correr un estándar alto al final de la prueba, el cual es seleccionado basado sobre los resultados obtenidos durante el curso de la prueba.

Todos los estándares deben mantenerse frescos y según envejecen, deben compararse con los estándares nuevos y sustituirse.

Pruebas de caracterización inicial y establecimiento de control.

Un laboratorio participante debe establecer cuatro conjuntos de muestras de control de calidad para cada uno de los analitos para el cual desea ser acreditado. Las concentraciones de muestras de control de calidad dentro de cada conjunto deben estar centradas alrededor de cada uno de los cuatro niveles blanco para ese analito particular identificado en la Sección 4.4 del protocolo.

Dentro de cada conjunto, es necesario que se establezca al menos cuatro muestras de control de calidad con concentraciones variadas que alcancen entre más o menos 50% del valor blanco de ese conjunto. Así, para el conjunto de cadmio medio-alto en sangre, los valores teóricos de las muestras de control de calidad pueden variar de 5 a 15 g/l, (el valor blanco es 10 g/l). Al menos cuatro valores teóricos únicos deben estar representados en este conjunto.

El alcance de los valores teóricos de más o menos 50% del valor blanco de un conjunto significa que habrá interferencia en los conjuntos. Por ejemplo, el alcance de los valores para el conjunto medio-bajo de cadmio en sangre es 3.5 a 10.5 g/l, mientras que el alcance de los valores para el conjunto medio-alto es de 5-a 15 g/l. Por lo tanto, es posible que una muestra de control de calidad del conjunto medio-bajo tenga una concentración más alta de cadmio que una muestra de control de calidad del conjunto medio-alto.

Las muestras de control de calidad pueden ser obtenidas como un material de referencia comercialmente disponible, internamente preparada, o ambas. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas o comparadas a un material de referencia para el cual haya disponible el valor de consenso para la concentración. Los niveles de analito en las muestras de control de calidad deben estar escondidas del analista antes de informar los resultados analíticos. La fuente potencial de los materiales que pueden ser usados para construirlas muestras de control de calidad estan listadas en la Sección 3.3.1 del protocolo.

Antes de que cualquier muestra de cumplimiento sea analizada, los límites de control deben ser establecidos. Los límites de control deben ser calculados para cada conjunto de cada analito para el cual el laboratorio busque acreditación, y debe mantenerse gráficas de control para cada conjunto de cada analito. Debe establecerse una serie de gráficas de control y límite de control separados para cada instrumento analítico en un laboratorio que vaya a ser usado para análisis de muestras de cumplimiento.

Al comienzo de este programa de QA/QC, los límites de control deben estar basados sobre los resultados del análisis de 20 muestras de control de calidad para cada conjunto de cada analito. Para cualquier conjunto dado, las 20 muestras de control de calidad deben correrse en 20 días diferentes. Aunque no debe correrse más de una muestra de cualquier conjunto único en un día particular, un laboratorio puede correr muestras de control de calidad de diferentes conjuntos el mismo día. Esto constituye una serie pruebas de caracterización inicial.

Para cada prueba de control de calidad analizada, el valor F/T (definido en el glosario), debe ser calculado. Para calcular el límite de control de un analito, primero es necesario calcular la media, X, de los valores F/T para cada muestra de control de calidad en un conjunto, y luego calcular su desviación estándar, . Así, para cada límite de control para un conjunto, X es calculado como:

y es calculado como

$$\left[\frac{\sum\left(\frac{F}{T}-X\right)^2}{(N-1)}\right]^{\frac{1}{2}}$$

donde N es el número de muestras de control de calidad corridas para un conjunto.

El límite de control para un conjunto particular es entonces dado por la media más o menos tres desviaciones estándar (X $\pm$ 3). Los límites de control pueden no ser mayores de 40% del valor F/T medio. Si las tres desviaciones estándar son mayores de 40% del valor F/T medio, entonces la investigación a las causas de la gran desviación estándar debe comenzar y las inadecuacidades deben ser remediadas. Entonces, debe restablecerse los límites de control, lo que significa que se repite la prueba de las 20 muestras de control de calidad para cada conjunto durante 20 días.

Análisis de control de calidad interno y mantenimiento de control

Una vez se haya establecido los límites de control para cada conjunto de un analito, el análisis de las muestras de cumplimiento puede comenzar. Durante cualquier prueba de muestras de cumplimiento, las muestras de control de calidad deben ser entremezcladas a un índice no menor de 5% de la carga de trabajo de muestras de cumplimiento. Cuando se corre las muestras de control de calidad, sin embargo, deben correrse en series consistentes de una muestra de control de

calidad de cada conjunto. Por lo tanto, puede ser necesario, a veces, entremezclar las 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 ejemplodebe correrse cuatro muestras de control de calidad aún si sólo se corre una muestra de cumplimiento. Generalmente, el número de muestras de control de calidad que deben 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 correrse. Por ejemplo, si se corre 300 muestras de cumplimiento de un analito, entonces al menos debe correrse 16 muestras de control de calidad (16 es el múltiplo más pequeño de cuatro que es mayor que 15, lo que es 5% de 300).

Las gráficas de control para cada conjunto de un analito (y para cada instrumento en el laboratorio a ser usado para análisis de muestras de cumplimiento), debe ser establecido haciendo una representación gráfica de F/T versus la fecha según son informados los resultados de las muestras de control de calidad. En la gráfica debe haber líneas que representen los límites de control para el conjunto, los límites F/T medios para el conjunto y el F/T teórico de 1.000. Las líneas que representan más o menos (±) 2 deben también estar representadas en las gráficas. Un ejemplo teórico de una gráfica de control está presentada en la Figura 1.

FIGURA 1.—EJEMPLO TÉCNICO DE UNA GRÁFICA DE CONTROL PARA UN CONJUNTO DE ANÁLITOS

	Marzo	**2**	**2**	**3**	**5**	**6**	**9**	**10**	**13**	**16**	**17**
1.162 (Límite de control superior)……											
							x				
1.096 (Línea 2 superior)……											
			x								

1.000 (Media teórica)…… x ……
0.964 (Media)…… x x ……
…… x …… x ..
…… x ……
0.832 (Línea 2 inferior)…… x ……
0.766 (Límite de control inferior)…… x ……

[1] Nótese que el valor, "40%" , puede cambiar a medida que se gana experiencia con el programa.

Todas las muestras de control de calidad deben ser representadas en la gráfica, y las gráficas deben cotejarse para tendencias visuales. Si una muestra de control de calidad cae sobre o bajo los límites de control para su conjunto, entonces debe tomarse medidas correctivas (ver la sección sobre las acciones correctivas a continuación). Una vez el programa de laboratorio haya sido establecido, los límites de control deben ser actualizados cada dos meses, antes de mandarle a OSHA los datos actualizados requeridos para mantener la acreditación.

Los límites de control actualizados deben ser calculados de los resultados de las últimas 100 muestras de control de calidad probadas para cada conjunto. Si las 100 muestras de control de calidad de un conjunto no han sido corridas al tiempo de la actualización, entonces los límites deben estar basados sobre tantas cuantas hayan sido corridas, siempre que al menos 20 muestras de control de calidad de cada conjunto hayan sido corridas durante 20 días diferentes.

Las tendencias que deben buscarse en las gráficas de control son:

1. 10 muestras consecutivas de control de calidad que caigan sobre o bajo la media;

2. Tres muestras de control de calidad consecutivas que caigan a más de 2 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 debe detenerse todo análisis y debe comenzar una investigación sobre la causa de los errores. Antes de reasumirse el análisis de las pruebas de cumplimiento, debe remediarse las inadecuacidades y debe restablecerse los límites de control para ese conjunto de un analito. El restablecimiento de los límites de control conllevará correr 20 series de muestras de control de calidad durante 20 días.

Nótese que los procedimientos alternativos para definir los límites de control de calidad también

pueden ser aceptables. Los límites pueden estar basados, por ejemplo, sobre pruebas de eficiencia, tal como ± g ó 15% de la media (lo que sea mayor). Estos deben estar claramente definidos.

Acciones correctivas

Acción correctiva es el término usado para describir la identificación y remedio de errores que ocurren dentro de un análisis. La acción correctiva es necesaria siempre que el resultado de un 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 de mantenimiento básico de instrumentos, o puede envolver acciones más complicadas como reparaciones mayores de instrumentos. Cualquiera que sea la fuente de error, debe ser identificada y corregida (y debe completarse un Informe de Acción Correctiva (CAR), y mandarse a OSHA con la próxima reacreditación).

Para mantener la acreditación, los laboratorios deben informar las acciones correctivas a OSHA Salt Lake Technical Center. La forma a usarse para informar las acciones correctivas se provee en el Anejo 5 del protocolo.

Anejo 2

Creatinina en orina (procedimiento Jaffe). Uso destinado: El paquete CREA es usado en el analizador clínico discreto de Du Pont ACA® para medir cuantitativamente creatinina en suero y orina.

Sumario: El método CREA emplea una modificación de la reacción Jaffe cinética informada por Larsen. Se ha infomado que este método es menos susceptible que los métodos convencionales a interferencia de los compuestos no-creatinina Jaffe-positivos.

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

Autoanalyzer® es una marca registrada de Technicon Corp., Tarraytown, NY.

Principios de procedimiento: En presencia de una base fuerte como NaOH, el picrato reacciona con creatinina para formas un cromóforo rojo. El índice de absorbencia creciente a 510 nm debido a la formación de este cromóforo durante el período de medición de 10.07 segundos es directamente proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

NaOH

Creatinina + Picrato →cromóforo rojo (absorbe a 510 nm)

Reactivos:

Divisiones [a]	Forma	Ingrediente	Cantidad [b]
No. 2, 3, & 4…….	Líquido……	Picrato……	0.11 mmol
No. 6…….	Líquido……	NaOH (ajustado por pH) [c]	

[a]Divisiones están enumeradas del 1-7, con la division número 7 localizada cerca de la posición número 2.
[b]Valor nominal en la manufactura.
[c]Ver precausiones.

Precauciones: El compartimiento No.6 contiene 75 l de 10 N NaOH; evite contacto; irritante de la piel; lave el área de contacto con agua.

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

Para uso de diagnóstico in vitro.

Mezclado y dilución: El mezclado y dilución son realizados automáticamente por el 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 llenar el vaso precisamente.

MUESTRAS DE VOLUMEN POR COPA (μL)

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

Almacenado de los paquetes sin procesar: Almacenar a 2-8 °C. No congele. No se exponga a temperaturas sobre 35 °C o a la luz directa.
Expiración: Refiérase a la fecha de expiración en la etiqueta de la bandeja.

Recoleción de espécimen: El suero u orina pueden recogerse y almacenarse mediante los

procedimientos normales.[2]

Substancias de interferencia conocidas:[3] Influencia de proteína de suero. Los niveles de proteína de suero ejercen una influencia directa sobre el avalúo CREA. Lo siguiente debe tomarse en cuenta cuando se usa este método para muestras de orina y cuando es calibrado:

Los estándares de creatinina acuosa o especímenes de orina darán resultados CREA deprimidos por aproximadamente 0.7 mg/dL[62 μmolL][d] y serán menos precisos que las muestras que contienen más de 3 g/dL de proteína.

Todos los especímenes de orina deben diluirse en una solución de albúmina para dar a la proteína final una concentración de por lo menos 3g/dL [30 g/L]. El Du Pont Enzyme Diluent (Cat #790035-901), puede ser usado para este propósito.

· 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 (hemoglbina. 100 mg/dL [62 mol/L]), o visiblemente lipémico pueden causar resultados CREA falsamente elevados.[5, 6]

· Los siguientes antibióticos cephalosporin no interfieren con el método CREA al estar presentes en las concentraciones indicadas. La inexactitude sistemática (bias) debido a que sustancias de menor o igual a 0.1 mg/dL[8.84 μmol] en concentraciones CREA de aproximadamente 1 mg/dL [88 mol/L].

Antibiótico	Nivel pico de serum [7, 8, 9]		Concentración de medicamento	
	mg/dL	[mmol/L]	mg/dL	[mmol/L]
Cephaloridine……	1.4	0.3	25	6.0
Cephalexin……	0.6-2.0	0.2-0.6	25	7.2
Cephamandole……	1.35-2.5	0.3-0.5	25	4.9
Cephapirin……	2.0	0.4	25	5.6
Cephradine……	1.5-2.0	0.4-0.6	25	7.1
Cefazolin……	2.5-5.0	0.55-1.1	50	11.0

· Los siguientes antibióticos cephalosporin se ha mostrado que afectan los resultados CREA

al estar presentes en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes del sistema (sesgo), debidas a estas substancias son mayores de 0.1 mg/gL [8.84 mol/L], en concentraciones CREA de:

Antibiótico	Nivel pico de serum [8,10]		Concentración de medicamento		Efecto
	mg/dL [mmol/L]	mg/dL [mmol/L]	mg/d	[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 única usada en este método elimina la interferencia de los cromóforos cuya absorbencia de 510 nm 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.

Procedimiento

MATRIALES DE PRUEBAS

Artículo	II, III, Du Pont cat. No.	Núm. de cat. IV, SX, Du Pont	Núm. de cat. V, Du Pont
Paquete de prueba analítica ACA® CREA……	701976901	701976901	701976901
Sistema de juego de muestras, o……	710642901	710642901	713697901
Micro sistema de juego de muestras y……	702694901	710356901	NA
Sujetador de micro sistema de muestra……	702785000	NA	NA
Papel de impresora fotosensitiva DYLUX ® ……	700036000	NA	NA
Papel de impresora termal……	NA	710639901	713645901
Agua purificada Du Pont……	704209901	710615901	710815901
Solución de lavabo celular……	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) predeterminados

- Volumen de muestra: 200 L
- Diluyente: agua purificada
- Temperatura: 37.0 ± 0.1 °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 estándares primarios o calibradores secundarios tales como Du Pont Elevated Chemistry Control (Cat. #790035903) y normal Chemistry Contl (Cat. #7900 35905).[3]
- 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 los resultados en las unidades S.I. [mol/L]el factor de conversión es 88.4.

f. Refiérase al Creatinine Standard Preparation and Calibration Procedure, disponible, a petición, de un representante de Du Pont.

g. Si se usa los Du Pont Chemistry Controls, prepárelos de acuerdo a las instrucciones en las hojas de instrucciones incluídas en el producto.

CONDICIONES DE LAS PRUEBAS DE CREATININA (CREA) PRE - ESTABLECIDO

Artículo	Analizador ACA®, II	Analizador ACA®,III, IV, SX, V
Contaje por……	Uno (1)…… [Cinco (5)]	NA
Punto decimal localización……	0.0 mg/dL…… [000. μMol/L]	000.0 mg/dL 000 μmol/L
Punto de comienzo asignado o desviación C_o.	999.8…… [9823.]	-1.000 E1 [-8.840 E2]
Factor de escala o asignado……	0.2000…… Mg/dL/contaje[h]	2.004 E-1[h]
Término linear C_1 [h]……	[0.3536…… μmol/l/contaje]	[1.772E1]

h. El factor de escala pre-establecido (término lineal), fue derivado de la capacidad de absorción del indicador y está basado sobre la relación de actividad (sensitividad), de 0.596 (mA/min)/(U/L). Debido a las pequeñas diferencias en filtros y componentes electrónicos entre instrumentos, el factor de escala actual (térmono lineal), puede diferir ligeramente del dado anteriormente.

Control de calidad

Se recomienda dos tipos de procedimientos de cotnrol de calidad:

- **Cotejo general de instrumentos**. Refiérase la Procedimiento de balance de filtro y el método de prueba de absorbencia descrito en el Manual de Instrumento. Refiérase también a la literatura de la ABS Test Methodology.

- **Método de cotejo de creatinina**. Al menos una vez al día corra una prueba CREA en una solución de actividad de creatinina conocida, tal como un control avaluado o estándar de calibración distinto de los usados para calibrar el método CREA. Para detalles adicionales revise la Quality Assurance Section del Chemistry Manual. El resultado obtenido debe caer dentro de los límites aceptables definidos por la variabilidad del sistema según medido por la variabilidad de día a dia del sistema según medido en el laboratorio del usuario. (Ver SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS para guía.) Si los resultados caen fuera de los límites aceptables de laboratorio, sígase las instrucciones indicadas en el Chemistry Troubleshooting Section del Chemistry Manual.

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

Nivel	SD
1 mg/dL..... [88 μmol/L]..... 20 mg/dL..... [1768 μmol/L].....	>0.15 mg/dL. [>13 μmol/L]. >0.68 mg/dL. [>60 μmol/L].

Refiérase al procedimiento indicado en la Troubleshooting Section del Manual.

Resultados

El analizador ACA® automáticamente calcula e imprime los resultados CREA en mg/dL [mol/L].

Limitación de procedimiento

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

· Dilúyase con un diluyente con base de proteína apropiado. Reavalúe. Corríjase para dilución antes de informar.

El sistema de informado contiene mensajes de errores para advertir al operador de disfunción específica. Cualquier hoja de informe que contenga una codificación de letras opalabras inmediátamente siguiente al valor numérico no debe ser informado. Refiérase al Manual para la definición de códigos de error.

Intervalo de referencia

Suero: [il,i] 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 [53-221 mmol/24 hr]
Hembras: 0.6-1.5 g/24 hr [53-133 mmol/24 hr]

Cada laboratorio debe establecer sus propios intervalos de referencia para CREA según ejecutado en el analizador.

i. Los datos de intervalos de referencia obtenidos de 200 individuos aparentemente saludables (71

varones, 129 hembras), entre las edades de 19 y 72.

Características de ejecución específicas

REPRODUCTIVIDAD [K]

Material	Media	Desviación estándar (%CV)	
		Corrido	Entre-días
Liofilizado……	1.3	0.05(3.7)	0.05-(3.7)
	[115]	[4.4]	[4.4]
Control……	20.6	0.12-(0.6)	0.37-(1.8)
Liofilizado……	[1821]	[10.6]	[32.7]
Contol……			

ESTADÍSTICAS DE CORRELACIÓN- REGRESIÓN [1]

Método comparative	Declive	Intercepto	Coeficiente de correlación	n
Autoanalizador®	1.03	0.03[2.7]	0.997	260

j. SE CORRIÓ PRUEBAS DE CARACTERÍSTICAS DE EJECUCIÓN TODO-específicas después de realizarse los cotejos de control de calidad de equipo recomendados. (ver Instrument Manual).

k. Los especímenes en cada nivel fueron analizados en duplicado por 20 días. Las desviaciones estándar dentro de prueba y entre días fueron calculadas por el análisis de método de variante.

l. La ecuación modelo para estadísticas de regresión es:
Resultado de analizador ACA® = Declive
(Resultado de método comparativo) + intercepto

Alcance de avalúo[m]
0.0-20.0 mg/dl [0-1768 mol]

m. Ver REPRODUCTIBILIDAD para ejecución de método dentro del alcance de avalúo.

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).

n. Reprints available from Du Pont Company, Diagonostic Systems.

Anejo 3

Análisis de creatinina para la normalización de concentraciones de cadmio y Beta-2-microglobulina en orina.

Matríz: Orina
Concentración blanco: 1.1 g/L (esta cantidad es representativa de concentraciones de creatinina halladas en orina).

Procedimiento: Una alícuota de orina de 1.0 mL se pasa a través de un C18 SEP-PAK (Waters Associates). Aproximadamente 30 mL de agua degradada HPLC (cromatografía líquida de alta eficiencia), se corre entonces a través del SEP-PAK. La solución resultante se diluye a volumen en un vaso volumétrico de 100-mL y analizado por HPLC usando un detector ultravioleta (UV).

Requisitos especiales: Después de la recolección, las muestras deben ser apropiadamente estabilizadas para análisis de cadmio (Cd) usando usando ácido nitrico al 10% de alta pureza (con bajos niveles de Cd)(exactamente 1.0 mL de ácido nítrico al 10% por 10 mL de orina), o estabilizado para Beta-2-Microglobulina (B2M), tomando a pH 7 con NaOH diluído (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 por correo de la noche a la mañana en un envase aislante.

Fecha: enero, 1992
Químico: David B. Armitage, Duane Lee,
Organic Service Branch, Il, OSHA Technical Center, Salt Lake City, Utah

1. Discusión general

1.1 Trasfondo

1.1.1 Historial de procedimiento

La creatinina ha sido analizada por varios métodos en el pasado. Los métodos más tempranos fueron del tipo de químico mojado. Como ejemplo, la creatinina reacciona con picrato de sodio en solución básica para formar una red compleja, que luego es analizada colorimétricamente (Refs. 5.1, y 5.2).

Ya que los laboratorios de higiene industrial serán analizados para Cd y B2M en orina, estarán analizando para Cd y B2M en orina, estarán normalizando esas concentraciones a la concentración de creatinina en orina. Una investigación de literatura reveló varios métodos HPLC (Refs. 5.3, 5.4, 5.5 y 5.6), para creatinina en orina y debido a que muchos laboratorios de higiene industrial

tienen equipo 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 desarrollo de método. Se usó SEP-PAKs para clarificación y limpieza de muestra en este método para proteger la columna analítica. La alícuota de orina que ha sido pasada a través del SEP-PAK es entonces analizada por HPLC en fase inversa usando ténicas de par de iones.

Este método es muy similar al de Ogata y Taguchi (Ref.5.6), excepto que ellos usaron centrifugación para limpieza de muestra. También es de notar que ellos hicieron una comparación de sus resultados HPLC 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 puede usarse métodos de HPLC o colorimétricos para medir las concentraciones de creatinina en orina.

1.1.2 Propiedades físicas (Ref. 5.7)

Peso molecular: 113.12
Fórmula molecualar: C4-H2-N2-O
Nombre químico: 2-amino-1,5 dihidro-1-metil-4H-imidazol-4-one
CAS #: 60-27-5
Punto de fundición: 300 grados C (descompone)
Apariencia: polvo blanco
Solubilidad: soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol; prácticamente insoluble en acetona, éter y cloroformo.
Sinónimos: 1-methylglycocyamidina, 1-methylhydation-2-imida
Estructura: ver la Figura #1

1.2 Ventajas

1.2.1. Este método ofrece un método alternativo simple, directo y específico al método Jaffe.

1.2.2. La instrumentación para HPLC es comúnmente hallada en muchos laboratorios de higiene industrial.

2. Procedimiento de estabilización de muestra

2.1. Aparato

Envases de plástico libres de orina para muestra.

2.2. Reagentes

2.2.1. solución estabilizadora-1) Acido nítrico (10%, alta pureza, con bajos niveles de Cd de trasfondo), para estabilizar orina para análisis de Cd o 2) NaOH, O.11 N, para estabilizar orina para análisis de B2M.

2.2.2. Agua degradada HPLC

2.3. Técnica

2.3.1. Se añade la solución estabilizadora a la muestra de orina (ver 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 a agua u orina.) Exactamente 1.0 de 0.11 N NaOH añadido a 10 mL de orina debe resultar en un pH de 7. O añadir 1.0 mL de ácido nítrico al 10% a 10 mL de orina.

2.3.2 Después de la recolección de muestra, selle las botellas de plástico seguramente y envuélvase con un sello apropiado. Las muestras de orina deben congelarse y luego embarcarse por correo de la noche a la mañana (si el embarque fuera necesario), en un envase aislante. (No llene demasiado la botella de plástico. Esto permitirá la expansión del contenido durante el proceso de congelación).

2.4. El efecto de las técnicas de preparación y estabilización sobre las concentraciones de creatinina.

Se preparó tres muestras haciendo una muestra ácida, no tratando una segunda muestra, y ajustando una tercera muestra al pH7. Las muestras fueron analizadas en duplicado por dos procedimientos diferentes. Para el primer procedimiento, una alícuota de 1.0 mL de orina se puso

en un vaso volumétrico de 100 mL, diluída a volumen con agua degradada 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 de aproximadamente 10 mL de agua degradadaHPLC y ambos enjuagues fueron descartados. Entonces, se puso 1.0 mL de la muestra de orina a través del SEP-PAK, seguido por 30 mL de agua degradada HPLC y analizada por HPLC. Estas tres muestras de orina fueron analizadas el día que fueron obtenidas y luego congeladas. Los resultados muestran que ya sea la orina ácida, sin tratar, o ajustada a pH 7, la respuesta resultante para creatinina permanece esencialmente sin cambios. El propósito de estabilizar la orina haciéndola ácida o neutral es para el análisis de Cd o B2M, respectivamente.

COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE PREPARACIÓN Y ESTABILIZACIÓN

Muestras	w/o SEP-PAK (g/L creatinina)	with SEP-PAK (g/L creatinina)
Ácido……	1.10	1.10
Ácido……	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 días de almacenado en un congelador, las muestras fueron descongeladas, traídas 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.

4 días			54 días	
Muestra	w/o SEP-PAK (g/L creatinina)	con SEP-PACK (g/L creatinina)	w/o SEP-PAK (g/L creatinina)	conh SEP-PACK (g/L creatinina)

4 días			54 días	
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
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

2.7.1 Asegúrese de que las muestras estén apropiadamente congeladas y selladas 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 por Los Centers for Disease Control (CDC)(Ref. 5.8).
2.7.3 Use guantes, chaquetas de laboratorio y gafas de seguridad mientras maneje todo producto de orina humana. El cristal, plástico y papel desechables (puntas de pipeta, guantes, etc.), que contengan orina deben ser colocados en una bolsa de autoclave de riesgo biológico. Estas bolsas deben mantenerse en envases apropiados hasta ser selladas y procesdas en el autoclave. Limpie toda superficie de trabajo con una solución de hipoclorito de sodio al 10% al terminarse el trabajo.

2.7.4. Disponga de todas las muestras biológicas y especímenes diluídos en bolsas de autoclave de riesgo biológico al final de la prueba analítica.

2.7.5. Debe tenerse cuidado especial al manejar y dispensar ácido nítrico. Siempre recuerde añadir el ácido al agua (u orina). El ácido nítrico es un químico corrosivo capaz de daño severo a la piel y los ojos. Use guantes libres de metal, una chaqueta de laboratorio y guantes 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 daños severos a la piel y a los ojos. Siempre use los guantes, chaquetas de laboratorio y gafas apropiados. 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 de líquido de alta eficiencia equipado con bomba, inyector de muestra y detector UV.

3.1.2. Una columna de HPCL C18; I.D. 25 cm x 4.6 mm I.D.

3.1.3. Un integrador eléctrico, o algún otro medio apropiado de determinar respuesta de analito.

3.1.4. Grabadora de gráfica de tira.

3.1.5 C18 SEP-PAKs (Water Associates), o equivalente.

3.1.6. Jeringuilla Luer-lock para preparación de muestras (5 mL ó 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, HPCL degradada.

3.2.2. Metano, HPCL degradado.

3.2.3. PIC B-7® (Water Associates), en pequeños frascos.

3.2.4. Creatinina, anhidra. Sigma Chemical Corp., pureza no listada.

3.2.5. Acido 1-hematosulfónico, monohidrato de sal de sodio.

3.2.6. Acido fosfórico

3.2.7 Fase móvil. Puede ser preparada mezclando un frasco de PIC B-7en una solución de 1L de 50% metanol y 50% agua. La fase móvil también puede hacerse preparando una solución que sea 50% metanol y 50% agua con 0.005 ácido heptanesulfónico y ajustando el pH de la solución a 3.5 con ácido fosfórico.

3.3 Preparación de estándares

3.3.1. Los estándares fueron preparados pesando de 10 a 15 mg de creatinina. Esto es transferido a un vaso volumétrico de 25-mL a volumen con agua degradada HPCL.

3.3.2. Las diluciones a los alcances de trabajo de 3 a 35 g/ml se hacen en agua degradada HPCL o fase móvil HPLC (los estándares dan las mismas respuestas de detector en ambas soluciones).

3.4. Preparación de muestras

3.4.1. El C18 SEP-PAK es conectado a una jeringuilla Luer-lock. Es enjuagada con 5 mL de metanol degradado HPLC y luego 10 mL de agua degradada HPLC. Estos enjuagues son descartados.

3.4.2. Exactamente 1.0 mL de orina es pipetado a la jeringuilla. La orina se pasa a través del SEP-PAK a un envase apropiado usando un sistema de vacío.

3.4.3. Las paredes de la jeringuilla son enjuagadas en varias etapas con un total de aproximadamente 30 mL de agua degradada HPLC. Estos enjuagues se pasan a través 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 degradada HPCL.

3.5 Análisis (las condiciones y el equipo son los usados en esta evaluación).

3.5.1. Condiciones de instrumentos

Columna……Zorbax®ODS , 5-6 m tamaño de partícula; 25 cm x 4.6 mm I.D.
Fase móvil…….Ver Sección 3.2.7
Detector…… UV doble longitud de onda; 229 nm (primario) 254 nm (secundario),
Indice de flujo…….0.7 mL/minuto.
Tiempo de retención….7.2 minutos
Sensitividad…….0.05 AUFS
Inyección……20 L
volumen.

3.5.2. Cromatograma (ver la Figura #2).

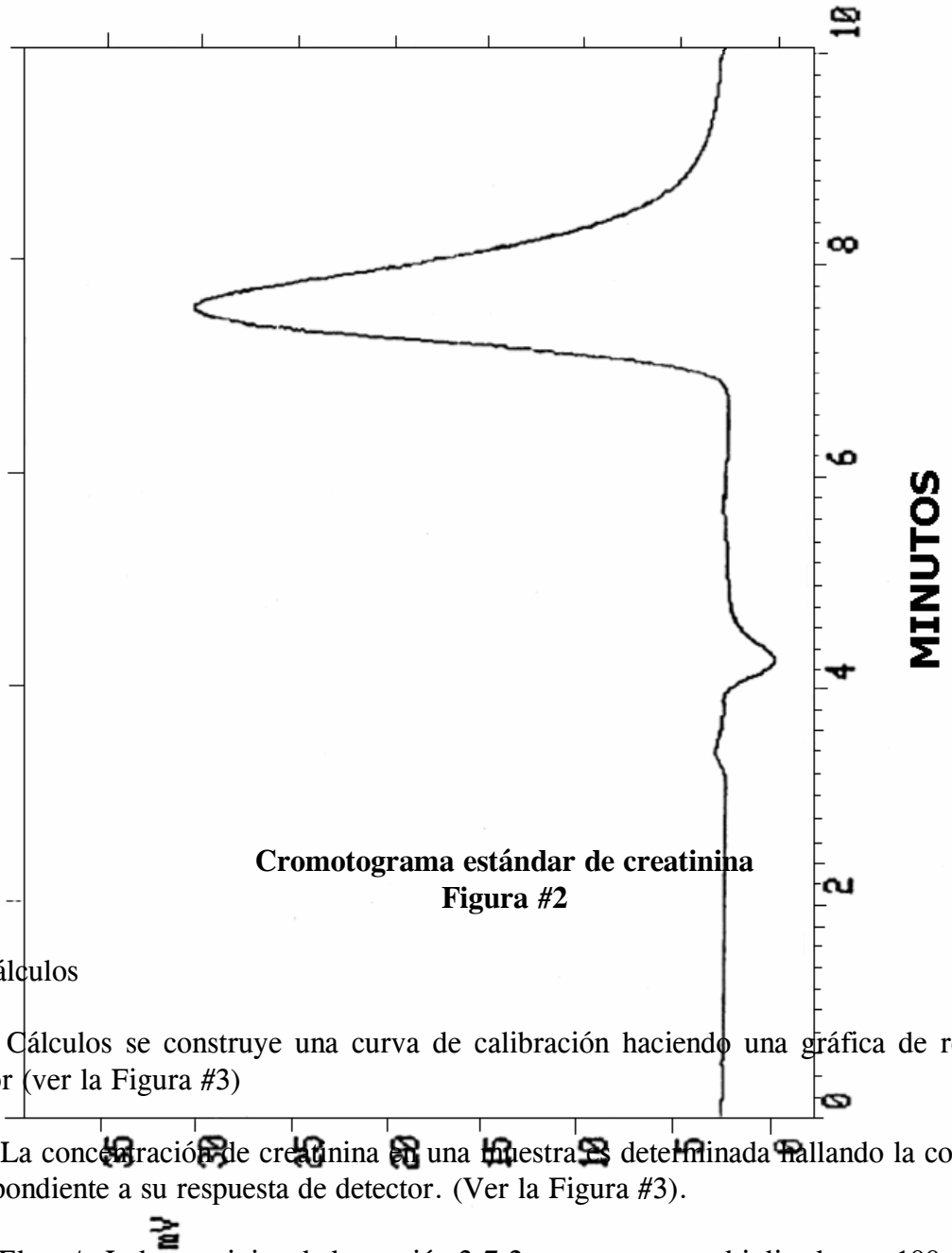
3.6. Interferencias

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 HPCL pueden ser variadas a interferencias circunvenidas. En adición, el análisis en otra longitud de onda (i.e., 254 nm), debe permitir una comparación de la razón de la respuesta de un estándar a la muestra. Cualquier desviación indicaría una interferencia.

BILLING CODE 4510-26-M



Cromotograma estándar de creatinina
Figura #2

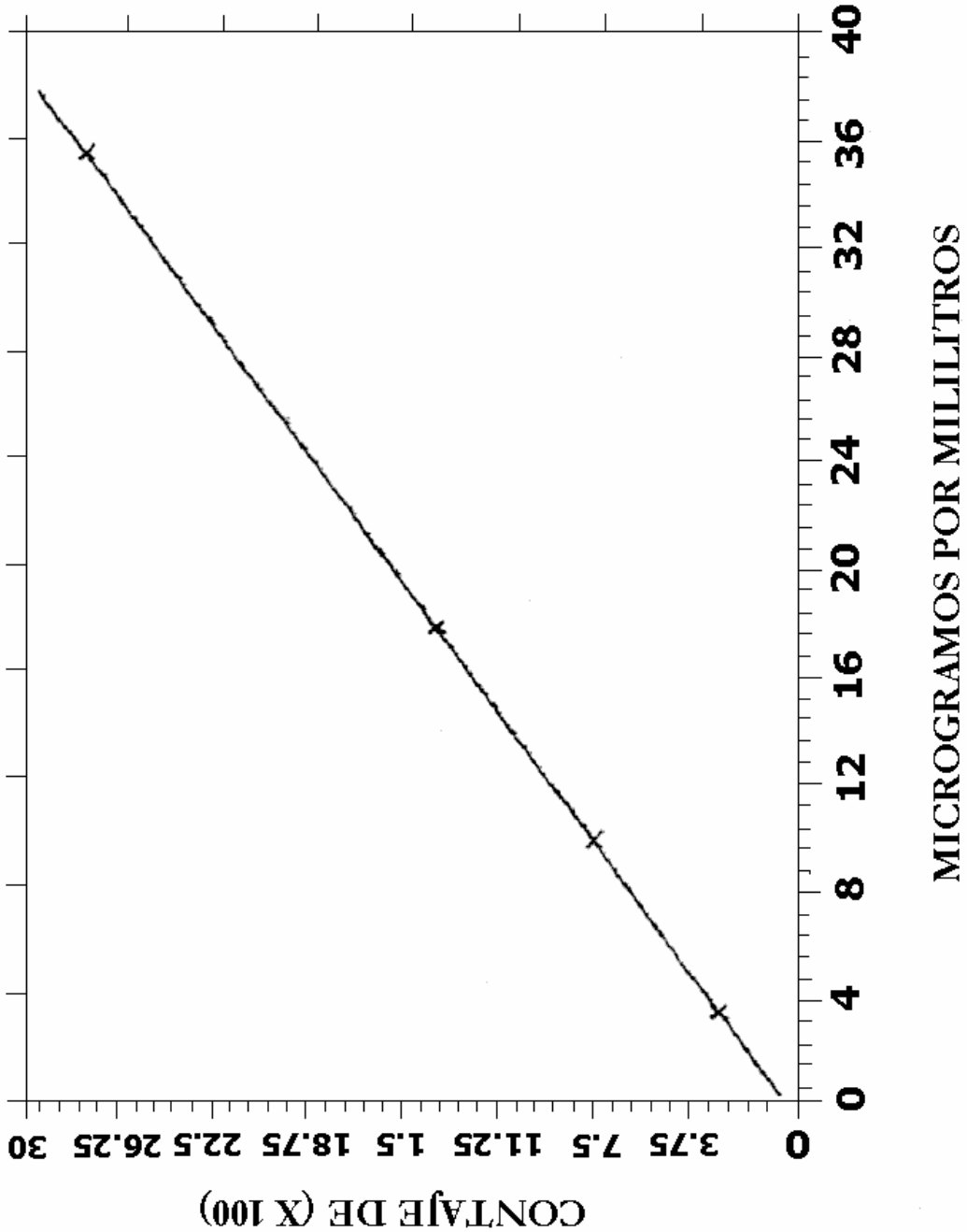
3.7 Cálculos

3.7.1 Cálculos se construye una curva de calibración haciendo una gráfica de respuesta de detector (ver la Figura #3)

3.7.2. La concentración de creatinina en una muestra es determinada hallando la concentración correspondiente a su respuesta de detector. (Ver la Figura #3).

3.7.3. El g/mL de creatinina de la sección 3.7.2. es entonces multiplicado por 100 (el factor de dilución). Este valor es equivalente a los microgramos de creatinina en la alícuota de orina estabilizada de 1.0 mL o los miligramos de creatinina por litro de orina. La unidad deseada, g/L está determinada por la siguiente relación:

BILLING CODE 4510-26-M



BILLING CODE 4510-26-C

CURVA DE CALIBRACIÓN PARA CREATININA
FIGURA #3

$$g/L = \frac{g/mL}{1000} = \frac{mg/L}{1000}$$

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:

$$\text{g A/g creatinina} = \frac{\text{g A/L (experimental)}}{\text{g/L creatinina}}$$

Donde A es el analito deseado. El protocolo de informar tales resultados normalizados es g A/g creatinina.

3.8. Precauciones de seguridad. Ver sección 2.7.

4. Conclusiones

La determinación de creatinina en orina mediante HPLC es una buena alternativa al método Jaffe para laboratorios de higiene industrial. La clarificación de SEP-PAK no cambió la cantidad de creatinina hallada en muestras de orina. Sin embargo, sí protege la columna analítica. Los resultados de este procedimiento de creatinina en orina no son afectadas 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 se haya estabilizado la muestra de orina con ácido nítrico al 10% para el análisis de cadmio, o traído un pH de 7 con 0.11 NaOH para el análisis de B2M.

5. Referencias

5.1. Clark, L., 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. Clin. Biochem.* 1981, 19, 373-378.
5.4. Clark, P.M.S.; Kricha, L.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.; Windholz, Martha Ed.; Merck: Rahway, N.J., 1989; p. 403.
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.

XI. Norma final (construcción)

Parte 1926-[Enmendada]

9. La autoridad de citación para el 29 CFR parte 1926, Subparte D está revisada como sigue:

Autoridad: Sec.107, Contract Work Hours and Safety Standards Act (Construction Safety Act)(40

U.S.C. 333); sec. 4, 6, 8 Occupational Safety and Health Act of 1970 (29 U.S.C. 653, 655, 657); Secretary of Labor's Order No. 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736) o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable.

Secciones 1926.58, 1926.59 y 1926.60 también emitidas bajo la 5 U.S.C 553 y 29 CFR parte 1911.

10. Se añade una nueva § 1926.63 con los apéndices A, B, C, D, E y F a la subparte D para que lea como se establece a continuación. El texto de los apéndices A, B, C, D, E y F es idéntico al texto de los apéndices A, B, C, D, E y F de la § 1910.1027 de la subparte 2 de la parte 1910.

§ 1926.63 Cadmio

(a) Alcance. Esta norma aplica a todas las exposiciones ocupacionales a cadmio y compuestos de cadmio en todas las formas, en todos los trabajos de construcción donde los empleados puedan estar potencialmente expuestos a cadmio. Trabajo de construcción está definido como trabajo que envuelva construcción, alteración y/o reparación, incluyendo, pero no limitado a lo siguiente:

(1) Destrucción, demolición o salvamento de estructuras donde haya presente cadmio o materiales que contengan cadmio;

(2) Uso de pinturas que contengan cadmio y corte, broncesoldadura, quemado, molido o soldadura sobre superficies que fueran pintadas con pinturas que contuvieran cadmio;

(3) Construcción, alteración, reparación, mantenimiento o renovación de estructuras, substratos o porciones de ellos que contengan cadmio, o materiales que contengan cadmio;

(4) Soldadura de cadmio; corte y soldadura de acero galvanizado con cadmio; broncesoldadura o soldadura con aleaciones de cadmio;

(5) Instalación de productos que contengan cadmio;

(6) Puesta a tierra eléctrica con soldadura de cadmio; o trabajo eléctrico usando conductos recubiertos de cadmio;

(7) Mantenimiento o retroajuste de equipo revestido de cadmio;
(8) Contaminación de cadmio /limpieza de emergencia; y

(9) Transporte, disposición, almacenado o contenimiento de cadnio o materiales que contengan cadmio en el sitio o localización en el cual se realce actividades de construcción.

(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/m3), calculado como un promedio de tiempo ponderado de ocho horas (TWA).

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 quien se le requiera por sus deberes de trabajo estar presente en las áreas reglamentadas, o cualquier persona autorizada por la Ley OSH o las reglamentaciones emitidas bajo ella a estar en áreas reglamentadas.

Persona competente, de acuerdo con el 29 CFR 1926.32(f), significa una persona designada por el patrono para actuar de parte del patrono, que es capaz de identificar los riesgos de cadmio existentes y potenciales en el lugar de trabajo y los métodos apropiados para controlarlos para proteger a los trabajadores, y tiene la autoridad necesaria para tomar pronta acción correctiva para eliminar o controlar tales riesgos. Los deberes de una persona competente incluyen al menos lo siguiente: Determinar antes de la ejecución de un trabajo si hay cadmio presente en el lugar de trabajo; establecer, donde sea necesario, áreas reglamentadas y asegurar que el acceso desde y hasta esas áreas esté limitado a empleados autorizados; asegurar la adecuacidad de cualquier monitoreo de exposición de empleados requerido por esta norma; asegurar que todos los empleados expuestos a niveles de cadmio en aire sobre el PEL usen equipo de protección personal apropiado y estén adiestrados en el uso de métodos apropiados de control de exposición; asegurar que se provea las facilidades de higiene apropiadas y de que los trabajadores estén adiestrados en el uso de esas facilidades; y asegurar que los controles de ingeniería requeridos por esta norma sean implantados, mantenidos en condiciones de operación apropiadas y funcionando adecuadamente.

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

Exposición de empleado y lenguaje similar se refiere al nivel de cadmio en aire al cual el empleado esté expuesto, significa la exposición a cadmio aerosuspendido que ocurriría si el empleado no estuviera usando equipo de protección respiratoria.

Determinación medica final es la opinión médica escrita del status de salud del empleado por el médico examinador bajo los párrafos (l)(3)-(12) de esta sección o, si es revisión médica múltiple, bajo el párrafo (l)(13) de esta sección o si la determinación médica alternativa bajo el párrafo (l)(14) de esta sección es invocado, hallazgo médico escrito, recomendación o determinación que

emerge de ese proceso.

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

Area reglamentada significa un área demarcada por el patrono donde la exposición del empleado a concentraciones de cadmio aerosuspendidas excede, o puede razonablemente esperarse que exceda al límite permisible de exposición (PEL).

Esta sección significa esta norma de cadmio.

(c) *Límite permisible de exposición (PEL)*. El patrono deberá asegurar que ningún empleado esté expuesto a concentraciones de cadmio en exceso de cinco microgramos por metro cúbico (5 g/m), calculado como una exposición promedio de tiempo ponderado (TWA).

(d) *Monitoreo de exposición -(1) General*. (i) Antes de la ejecución de cualquier trabajo de construcción donde los empleados puedan estar potencialmente expuestos a cadmio, el patrono deberá establecer la aplicabilidad de esta norma determinando si hay cadmio presente en el lugar de trabajo y si hay la posibilidad de que la exposición de los empleados esté en, o sobre el nivel de acción. El patrono deberá designar a una persona competente, quién deberá hacer esta determinación. Deberá usarse técnicas y materiales de investigación, según apropiado, en la determinación. La investigación deberá incluir una revisión de los planes, informes pasados, hojas de información de seguridad de materiales y otros expedientes disponibles relevantes, consulta con el dueño de la propiedad y discusiones con los individuos y agencias apropiados.

(ii) Donde se haya determinado la presencia de cadmio en el lugar de trabajo, y se haya determinado que hay la posibilidad de que la exposición de los empleados esté en o sobre el nivel de acción, la persona competente deberá identificar a los empleados potencialmente expuestos a cadmio en o sobre el nivel de acción.

(iii) Deberá hacerse determinaciones de exposición de muestras de zona de aire que reflejen la exposición a cadmio regular TWA de ocho horas monitoreadas.

(iv) Las exposiciones TWA de ocho horas deberán determinarse para cada empleado sobre las bases de una o más muestras de aire personales de zona de respiración que reflejen exposición de turno completo para cada clasificación de trabajo, en cada área de trabajo. Donde varios empleados lleven a cabo las mismas tareas de trabajo, en el mismo turno, en la misma área de trabajo, y la longitud, duración y nivel de exposición a cadmio sean similares, el patrono puede muestrear una fracción representativa de los empleados en vez de todos los empleados para cumplir este requisito. En el muestreo representativo, el patrono deberá muestrear a los

empleados que se espere que tengan las más altas exposiciones.

(2) *Específico*. (i) Monitoreo inicial. Excepto según se dispone en el párrafo (d)(2)(iii) de esta sección, donde una determinación conducida bajo el párrafo (d)(1)(i) de esta sección muestre la posibilidad de exposición de empleados a cadmio en o sobre el nivel de acción, el patrono deberá conducir monitoreo de exposición tan pronto como sea practicable, que sea representativo de la exposición para cada empleado en el lugar de trabajo que esté o pueda estar expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción.

(ii) En adición, si el empleado realiza periódicamente las tareas que puedan exponer al empleado a concentraciones de cadmio aerosuspendidas más altas, el empleado deberá ser monitoreado mientras realiza esas tareas.

(iii) Donde el patrono tenga datos objetivos, según definidos en el párrafo (n)(2) de esta sección, demostrar que la exposición de los empelados a cadmio no excederá a concentraciones aerosuspendidas en o sobre el nivel de acción bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo, el patrono puede confiar en tales datos en vez de implantar monitoreo inicial.

(iv) Donde se haga una determinación conducida bajo los párrafos (d)(1) o (d)(2) de esta sección, de que un empleado potencialmente expeusto no está expuesto a concentraciones de aerosuspendidas de cadmio en o sobre el nivel de acción, el patrono deberá hacer un informe escrito de tal determinación. El expediente deberá incluir al menos los datos de monitoreo desarrollados bajo los párrafos (d)(2)(i)-(iii) de esta sección, donde aplicable, y también deberá incluir la fecha de la determinaición y el nombre y número de seguro social de cada empleado.

(3) *Frecuencia de monitoreo (monitoreo periódico)*. (i) Si el monitoreo inicial o el monitoreo periódico revelan 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 asegurar que los resultados de monitoreo reflejen con razonable exactitud los niveles de exposición típicos de los empleados, dada la variabilidad de las tareas realizadas, práticas de trabajo y condiciones ambientales en el sitio de trabajo, y para asegurar la adecuacidad de la selección respiratoria y la efectividad de los controles de ingeniería y prácticas de trabajo.

(ii) Si el monitoreo inicial o el monitoreo periódico indican que las exposiciones de los empleados están bajo los niveles de acción y el resultado es confirmado 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 tambien deberá instituir el monitoreo de exposición requerido bajo el párrafo (d)(2)(6) y (d)(3) de esta sección siempre que haya habido un cambio en materiales, equipo, personal, prácticas de trabajo o productos terminados que puedan resultar en que

empleados adicionales sean expuestos a cadmioen o sobre el nivel de acción, o en los empleados expuestos sobre el PEL, o siempre que el patrono o la persona competententetenga cualquier razón para sospechar que cualquier otro cambio resultar en exposición adicional.

(5) *Notificación a los empleados de los resultados de monitoreo*. (i) No más tarde de cinco días laborables después del recibo de los resultados de cualquier monitoreo realizado bajo esta sección, el patrono deberá incluir en la notificación escrita una declaración de que el PEL ha sido excedido y una descripción de la acción correctiva tomada por el aptrono para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL.

(6) *Exactitud de medición*. El aptrono deberá usar un método de monitoreo y análisis que tenga una exactitud no menor de mas o menos 25 por ciento ($\pm$ 25%), con un nivel de confiabilidad de 95%, apra concentraciones aerosuspendidas de cadmio en o sobre el nivel de acción y el límite permisible de exposición.

(e) *Areas reglamentadas-(1) Establecimiento*. el aptrono deberá establecer un área reglamentada siempre que la exposición del empleado a concentraciones de cadmio aerosuspendido sea, o pueda razonablemente esperarse que sea en exceso de el límite permisible de exposición (PEL).

(2) *Demarcación*. Las áreas reglamentadas deberán ser demarcadas del resto del lugar de trabajo en cualquier manera que establezca adecuadamente y alerte al empleado de los límites del área reglamentada, incluyendo a los empleados que esten o puedan estar incidentalmente en las áreas reglamentadas, y que proteja a las personas fuera del área de la exposición a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que excedan al PEL.

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

(4) *Provisión de respirador*. Toda persona que entre a un área reglamentada deberá estar suplido de, y reqerírsele el uso de respirador, seleccionado de acuerdo con el párrafo (g)(2) de esta sección.

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

(f) *Métodos de cumplimiento-(1) Jerarquía de cumplimiento*. (i) Excepto según especificado en el párrafo (f)(1)(ii) de esta sección, el patrono deberá implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir y mantener la exposición de los empleados a cadmioen o bajo el PEL, excepto a la extensiónen que el aptrono pueda demostrar que tales controles son factibles.

(ii) El requisito de implantar los controles de ingeniería para alcanzar el PEL no aplica donde el patrono demuestre lo siguiente:
(A) El empleado está sólo intermitentemente expuesto; y

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

(iii) Dondequiera que los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no sean suficiente para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL, el patrono, no obstante, deberá implantar tales controles para reducir las exposiciones a los más bajos niveles alcanzables. El patrono deberá suplementar tales controles con protección respiratoria que cumpla con los requisitos del párrafo (g) de esta sección y el PEL.

(iv) El patrono no deberá usar la rotación de empleados como método de cumplimiento.

(2) *Operaciones específicas-(i) Chorreo abrasivo*. El chorreo abrasivo sobre cadmio o materiales que contengan cadmio deberá ser conducido de manera que provea protección adecuada.

(ii) *Calentamiento de cadmio y materiales que contengan cadmio*. La soldadura, corte y otras formas de calentamiento de cadmio o materiales que contienen cadmio deberán ser conducidos de acuerdo con los requisitos en el 29 CFR 1926.353 y 29 CFR 1926.354, donde aplicables.

(3) *Prohibiciones*. (i) Sierras circulares de disco abrasivo y equipo eléctrico abrasivo no deberán usarse para trabajar en cadmio o materiales que contengan cadmio a menos que esten equipados con los controles de ingeniería apropiados para minimizar las emisiones, si los niveles de exposición están sobre el PEL.

(ii) Los materiales que contengan cadmio no deberán aplicarse mediante métodos de asperjado, si las exposiciones estan sobre el PEL, a menos que los empleados estén protegidos con respiradores de aire suplido con careta completa, capucha, capacete, traje, operado en el modo de presión positiva y se instituya medidas para limitar el sobreasperjado y evitar la contaminación de áreas adyacentes.

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

(ii) Deberá hacerse mediciones de la efectividad del sitema en controlar la exposición según sea necesario dentro de cinco días laborables de cualquier cambio en producción, proceso, o control que pudiera resultar en un aumento significativo en 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 ser monitoreado para asegurar su efectividad.
(iv) Deberá desarrollarse e implantarse procedimientos para minimizar la exposición de los empleados a cadmio cuando se esta conduciendo mantenimiento de los sistemas de ventilación.

(5) *Programa de cumplimiento*. (i) Donde se exceda el 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 apropiado para alcanzar el cumplimiento con el PEL.

(ii) Los programas de cumplimiento escritos deberán ser revisados y actualizados con la frecuencia necesaria para reflejar los cambios significativos en el status de cumplimiento del patrono o cambios significativos en el nivel de cadmio más bajo que sea tecnológicamente factible.

(iii) Una persona competente deberá revisar el programa de cumplimiento comprehensivo inicialmente y después de cada cambio.

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

(g) *Protección respiratoria-(1) General*. Donde se requiera respiradores por esta sección, el patrono deberá proveerlos sin costo a los empleados y deberá asegurar que se usen 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 factibles.

(ii) En aquellas actividades de mantenimiento y reparación y durante aquellas breves e intermitentes operaciones donde las exposiciones excedan al PEL y los controles de ingeniería y prácticas de trabajono son factibles o no están 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) Cada vez que un empleado que está expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción pida un respirador; y

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

(2) *Selección de respriador*. (i) Donde los respiradores estén requeridos bajo esta sección, el patrono deberá seleccionar y proveer el respirador apropiado según especificado en la Tabla 1. 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 1.-Protección respiratoria para cadmio

Concentraciones aerosuspendidas o condiciones de uso[a]	Tipo de respirador requerido[b]
10 x o menos……	Un respirador purificador de aire de medio rostro equipado con filtro[d] HEPA[C].
25 x o menos……	Un respirador purificador de aire automático (“PAPR” con capucha suelta o capacete equipado con filtro HEPA, o un respirador de aire suplido con capucha suelta o capacete operado al modo de flujo continuo.
50 x o menos……	Un respirador purificador de aire de careta completa equipado con filtro HEPA, o un respirador purificador de aire automático con una máscara de medio rostro con ajuste hermético equipado con filtro HEPA, o un respirador de aire suplido con ajuste hermético de medio rostro operado al modo de flujo continuo.
250 x o menos……	Un respirador purificador de aire automático con cierre hermético de careta completa con filtro HEPA, o un respiador de aire suplido con cierre hermético de careta completa operado a modo de flujo continuo.
1000 x o menos……	Un respirador de aire suplido con máscara de medio rostro o careta completa operada con la presión requerida u otro modo de presión positiva.
>1000 x concentracionees desconocidas……	Un aparato de respirador auto contenido con concentraciones desconocidas, una careta completa operada en el modo de demanda de presión u otro modo de presión positiva o un respirador de aire suplido con careta completa operada al modo de presión positiva y equipado con un aparato de respiración auxiliar tipo escape operado al modo de demanda de presión.
Extinción de fuego……	Un aparato de respirador auto contenido operado con careta completa con demanda de presion u otro modo de presión

	positiva.

[a] Las concentraciones están expresadas como multiplos del PEL.
[b] Los respiradores destinados para ambientes de concentraciones más altas pueden usarse en niveles de exposición más bajos. Se requiere una prueba de ajuste cuantitativa para todos los respiradores purificadores de aire de cierre hermético donde las concentraciones aerosuspendidas de cadmio excedan 10 veces el TWA PEL (10 x 5μg/m^3). Se requiere un respirador de careta completa cuando se experimente irritación en los ojos.
[c] HEPA quiere decir Particulado de Alta Eficiencia Absoluta.
[d] Prueba de ajuste, sse requiere cuantitativa o cualitativa.
Fuente: *Respiratory Decision* Logic, NIOSH, 1987.

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

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

(B) El respirador proveerá protección adecuada al empleado.

(3) *Programa de respiradores*. (i) Donde se requiera protección respriatoria, el aptrono deberá instituir un programa de protección respiratoria de acuerdo con el 29 CFR 1910.134.

(ii) El patrono deberá permitir a todo empelado a quien se le requiera el uso de respirador purificador de aire que abandone el área reglamentada para cambir los elementos de filtro o sustituir el respirador cada vez 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 a quien se requiera usar un respirador que abandone el área reglamentada para lavarse la cara y la careta siempre que sea necesario para evitar la irritación de la piel asociada con el uso de respirador.

(iv) Si un empleado exhibe dificultad en respirar mientras usa respriador 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 respirador mientras realiza los deberes requeridos.

(v) Ningún empleado deberá ser asignado a una tarea que requiera el uso de respirador si, basado sobre su examen más reciente, un 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 ser removido de su trabajo actual debido a la incapacidad del empleado para usar respirador, la limitación o remoción deberá ser de acuerdo con el párrafo (l)(11) y (12) de esta sección.

(4) *Prueba de ajuste de respirador*. (i) El patrono deberá asegurar que el respirador asignado al empleado ajuste apropiadamente y exhiba el menor escape posible de la careta.

(ii) Para cada empleado que use un respirador purificador de aire de ajuste apretado (ya sea a presión negativa y positiva), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que no excedan a 10 veces el PEL (10 x 5 g/m3 = 50 g/m3), el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativo o cualitativoal tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Si se usa la prueba de ajuste cuantitativo para respirador de presión negativa, deberá alcanzarse un factor de protección de al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 1 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección), en la prueba.

(iii) Para todo empleado que use un respirador purificador de aire de ajuste apretado (ya sea a presión negativa o positiva), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que excedan a 10 veces el PEL (10 x 5 g/m3 = 50 g/m3), el patrono deberá llevar a cabo pruebas de ajuste cuantitativo al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Para respiradores 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 1 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección), durante la prueba de ajsute cuantitativo.

(iv) Para todo empleado que use un respirador de aire suplido de ajuste apretado, o aparato respirador autocontenido, el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativo al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Esto deberá conseguirsehaciendo prueba de ajsute a un respirador purificador de aire de tipo de careta, hechura, modelo y tamaño idénticos al respirador de aire suplido o aparato respirador autocontenido que esté equipado con filtros HEPA y probados como sustitutos 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 1 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección), durante la prueba de ajuste cuantitativo. El empleado puede entonces usar un respirador de aire suplido o aparato respirador autocontendio con el mismo tipo de careta, hechura, modelo y tamaño que el respirador purificador de aire con el cual el empleado pasara la prueba de ajuste cuantitativo, hasta el factor de protección listado en la Tabla 1 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección apra esa clase de respiradores.

(v) La prueba de ajuste deberá ser conducida de acuerdo al Apéndice C de esta sección.

(h) *Situaciones de emergencia*. El patrono deberá desarrollar e implantar un plan escrito para tratar con las situaciones de emergencia que envuelvan liberaciones substanciales de cadmio aerosuspendido. El plan deberá incluir disposiciones para el uso de respiradores y equipo de protección personal apropiados. En adición, los empleados no esenciales a la corrección de la situación de emergencia deberán ser restringidos del área y las operaciones normales detenidas hasta que remita la emergencia.

(i) *Ropa de trabajo 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 y los ojos esté asociadacon la exposición a cadmio en cualquier nivel, el patrono deberá proveer, sin costo al empleado, y asegurar que el empleado use ropa de trabajo y equipo de protección que evite la contaminación del empleado y de las ropas del empleado. La ropa de trabajo y equipo de protección incluye, pero no está limitada a:

(i) Cubretodos o ropas de trabajo similares que cubran todo el cuerpo;

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

(iii) Escudos protectores para la cara, gafas de seguridad con ventilas u otro equipo protector que cumpla con el 29 CFR 1910.133.

(2) *Remoción y almacenado*. (i) El patrono deberá asegurar que toda la ropa y equipo de protección contaminados con cadmio al completarse 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 ropa o equipo contaminado con cadmio del lugar de trabajo, excepto los empleados autorizados a hacerlo para propósitos de lavado, limpieza, mantenimiento o disposición de ropa o equipo contaminado 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, al ser removidos para lavado, limpieza, mantenimiento, o disposición, sena colocados y almacenados en bolsas selladas impermeables u otros envases cerrados, impermeables que estén diseñados para evitar la dispersión de polvo de cadmio.

(iv) El patrono deberá asegurar que los envases de ropa y equipo de protección contaminados que hayan de ser sacados fuera del cuarto de cambio o del lugar de trabajo para lavado, limpieza, mantenimiento o disposición deberán llevar etiquetas de acuerdo con el párrafo (m)(2) de esta sección.

(3) *Limpieza, sustitución y disposición*. (i) El patrono deberá proveer la ropa y equipo protectores 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 caso al menos semanalmente. El patrono es responsable de limpiar y lavar la ropa y equipo de protección requeridos por este párrafo para mantener su efectividad y también es responsable de disponer de tal ropa y equipo.

(ii) El patrono también es responsable de reparar o sustituir la ropa y equipo de protección según necesario para mantener su efectividad. Cuando se detecte rasgaduras y desgarrones mientras el empleado esté trabajando deben ser inmediatamente reparados, o el traje de trabajo debe ser inmediatamente sustituído.

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

(iii) El patrono deberá asegurar que cualquier lavado de ropa contaminada o limpieza de equipo contaminado en el lugar de trabajo se haga en manera que evite la liberación de cadmio aerosuspendido en exceso del límite permisible de exposición 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 equipo deben ser lavados o limpiados de manera que evite efectivamente la liberación de cadmio aerosuspendido en exceso del PEL.
(j) *Áreas y prácticas de higiene*.-(1) General. Para empleados cuya exposición a cadmio aerosuspendido esté sobre el PEL, el patrono deberá proveer cuartos de cambio limpio, facilidades de lavado de manos, duchas y facilidades de comedor que cumplan con el 29 CFR 1926.51.

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

(3) *Facilidades de ducha y lavado de manos*. (i) El patrono deberá asegurar que los empleados cuya exposición aerosuspendida a cadmio esté sobre el PEL se duchen al final del turno de trabajo.

(ii) El patrono deberá asegurar que los empleados que estén expuestos a cadmio sobre el PEL se laven las manos y caras antes de comer, beber, fumar, mascar tabaco o chicle, o aplicarse cosméticos.

(4) *Facilidades de comedor*. (i) El patrono deberá asegurar que las facilidades de comedor estén prontamente accesibles a los empleados, las mesas para comer se mantengan libres de cadmio y que ningún empleado en una facilidad de comedor esté expuesto en ningún tiempo a cadmio en o sobre una concentración de 2.5 g/m^3.

(ii) El patrono deberá asegurar que los empleados que estén expuestos a cadmio sobre el PEL se laven las manos y caras antes de comer beber, fumar, mascar tabaco o chicle, o aplicarse cosméticos. (k) *Orden y limpieza*. (1) Todas las superficies deberán mantenerse tan libres de acumulaciones de cadmio como sea practicable.

(2) Todos los derrames y liberaciones súbitas de material que contenga cadmio deberá limpiarse tan pronto como sea posible.

(3) Las superficies contaminadas con cadmio deberán, siempre que sea posible, limpiarse al vacío u otro método que minimice la probabilidad de que se vuelva aerosuspendido.

(4) Deberá usarse equipo de aspiradora con filtro 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 paleo, barrido seco o mojado y cepillado puede ser usado sólo cuando el aspirado al vacío u otros métodos que minimicen la probabilidad de que el cadmio se vuelva aerosuspendido se haya probado y hallado inefectivo.

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

(7) Los desperdicios, escombros, desechos, bolsas, envases y ropas contaminados con cadmio y consignadas para disposición deberán ser recogidos y disponerse de ellos en bolsas impermeables selladas u otro envase cerrado impermeable. Estas bolsas y envases deberán ser etiquetados 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 en o sobre el nivel de acción y todos los empleados que lleven a cabo las siguientes tareas, operaciones o trabajos: puesta a tierra eléctrica con soldadura de cadmio; corte, broncesoldadura, quemado, molido o soldadura en superficies que estuvieran pintadas pinturas que contuvieran cadmio; trabajo eléctrico usando conductores que contuvieran cadmio; uso de pinturas que contengan cadmio; corte y soldadura de acero galvanizado con cadmio; broncesoldadura o soldadura con aleaciones de cadmio; fusión o refuerzo de acero mediante soldadura de cadmio; mantenimiento y retroajuste de equipo recubierto con cadmio; y destrucción y demolición donde haya cadmio presente. No se requerirá un programa de vigilancia médica si el patrono demuestra que el empleado:

(1) No está en la actualidad expuesto por el patrono a concentraciones aerosuspendidas de cadmio en o sobre el nivel de acción durante 30 días o más por año (12 meses consecutivos); y

(2) No está actualmente expuesto por el patrono en esas tareas durante 30 días o más por año (12 meses consecutivos).

(B) Previamente expuestos- El patrono también deberá instituir un programa de vigilancia médica para todos los empleados que pudieran haber estado previamente expuestos a cadmio por el

patrono antes de la fecha de vigencia de esta norma en tareas especificadas bajo el párrafo (l)(1)(i)(A) de esta sección, a menos que el patrono demuestre que el empleado, en los años anteriores a la fecha de vigencia de esta sección, no trabajara en esas tareas para el patrono con exposición a cadmio por un total agregado de más de 12 meses.

(ii) Para determinar la aptitud del empleado apra usar respirador, el patrono deberá proveer el 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 sección sean ejecutados por o bajo la supervisión de un médico licenciado, que haya leído y esté familiarizado con la sección de efectos de salud del Apéndice A a esta sección, el texto regulatorio de esta sección, el protocolo de manejo de muestras y la selección de laboratorios en el Apéndice F de esta sección y el cuestionario del Apéndice D de esta sección.

(iv) El patrono deberá proveer la vigilancia médica requerida por esta sección, incluyendo revisión de múltiples médicos bajo el párrafo (l)(13) de esta sección.

(iv) El patrono deberá proveer la vigilancia médica requerida por esta sección sin costo a los empleados y al tiempo y lugar que sea razonable y conveniente a los empleados.

(v) El patrono deberá asegurar que la recolección y manejo de muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2-microglobulina en orina (ß2-M), tomadas de empleados bajo esta sección sea hecha en manera que asegure su confiabilidad y que el analisis de muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2-microglobulina en orina(ß2-M)tomadas de los empleados bajo este sección sean ejecutadas en laboratorios con eficiencia demostrada para realizar el análisis particular. (Ver el apéndice F a esta sección.)

(2) *Examen inicial*. (i) Para los empleados cubiertos por vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i) de esta sección, el patrono deberá proveer un examen médico inicial. El examen deberá ser provisto a aquellos 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 la fecha de vigencia de esta sección, cualquiera que sea la fecha posterior.

(ii) El examen médico inicial deberá incluir:

(A) Un historial médico y de trabajo detallado con énfasis sobre: Exposición pasada, presente y futura anticipada a cadmio; cualquier historial de disfunción de los sistemas renal, cardiovascular, respiratorio, hamatopoyético, reproductivo y/o músculoesqueletal; uso actual de medicamentos con nefrotoxinas con efectos secundarios potenciales; e historial y status actual de fumador; y

(B) Monitoreo biológico que incluya las siguientes pruebas:

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

(2) Beta-2-microglobulina en orina (ß2-M), estandarizada a gramos de creatinina (g/Cr), con pH especificado, según descrito en el Apédice F a esta sección; y

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

(iii) Examen reciente: No se requiere que se provea un examen inicial si los expedientes adecuados muestran que ese empleado ha sido examinado de acuerdo con los requisitos del párrafo (l)(2)(ii) de esta sección dentro de los 12 meses pasados. En ese caso, tales expedientes deberán mantenerse como parte del expediente médico del empleado y el examen anterior será tratado como si fuera el examen inicial para propósitos del párrafo (l)(3) y (4) de esta sección.

(3) *Acciones activadas por monitoreo biológico inicial*. (i) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico en el examen médico inicial muestran que el nivel de CdU del empleado están en o bajo 3 g/g Cr, el nivel de $ß_2$-M está en o bajo 300 g/g Cr y el nivel de CdB está en o bajo 5 g/lwb, entonces:

(A) Para empleados que estén sometidos a vigilancia médica bajo los párrafos (l)(1)(i)(A) de esta sección debido a la exposición actual o anticipada a cadmio, el patrono deberá proveer el nivel mínimo de vigilancia médica periódica a tenor con los requisitos en el párrafo (l)(4)(i) de esta sección; y

(B) Para los empleados que estén sometidos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i)(B) de esta sección debido a exposición previa pero no actual, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, $ß_2$-M y CdB dentro de un año después del monitoreo biológico inicial y luego el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (l)(4)(vi) de esta sección.

(ii) Para todos los empleados que estén sometidos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i) de esta sección, 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 $ß_2$-M en exceso de 300 3 g/g Cr o el nivel de CdB está en exceso de 5 g/lwb, el patrono deberá:

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

(1) Reavaluar las prácticas de trabajo e 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 status de fumador del empleado;

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

(C) Dentro de 90 días después del recibo de los resultados de monitoreo biológico, proveer un examen médico completo 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 medicamente al empleado. Si el médico determina que la remoción médica no es necesaria, entonces, hasta que los niveles de CdU del empleado caigan a o bajo 3 g/g Cr, el nivel de $ß_2$-M caiga a o bajo 300 g/g Cr y el nivel de CdB caiga a o bajo 5 g/lwb, el patrono deberá:

(1) Proveer monitoreo biológico de acuerdo con el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección sobre una base semianual; y

(2) Proveer examenes médicos anuales de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección.

(iii) Para todos los empleados que estén sometidos a vigilancia medica bajo el párrafo (l)(1)(i) de esta sección, si los resutlados de las pruebas de monitoreo biológico muestran que el nivel de CdU excede a 15 g/lg Cr, o el nivel de CdB excede a 15 g/lwb, o el nivel de ß2-M exceda 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 del monitoreo biológico inicial y los resultados del monitoreo obtenido durante el examen médico muestran ambos que: el CdU excede a 15 g/g Cr; o el CdB excede a 15 g/lwb; o la ß2-M excede a 1500 g/g Cr o el CdB excede a 5 g/litro de sangre entera, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción. Si una segunda serie de resultados de monitoreo biológico obtenidos durante el examen médico no muestra que se haya excedido un nivel activador de remoción, entonces no se requiere que el empleado sea removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo. Si no se requiere que el empleado sea removido por las disposiciones de este párrafo o por la determinación del médico, entonces hasta que el nivel de CdU del empleado caiga a o bajo 3 g/g Cr, ß2-M

caiga a o bajo 300 g/g Cr y el nivel de CdB caiga a o bajo 5 g/lwb, el aptrono deberá:

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

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

(C) Proveer exámenes médicos semianuales 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 enero de 1999, y en lugar del párrafo (l)(3)(iii) de esta sección, siempre que los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestren que el nivel de CdU del empleado exceden a 7 g/g Cr, o el nivel de ß2-M excede a 750 g/g Cr, o el nivel de CdB excede a 10 g/lwb, el aptrono 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 biológico 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: el CdU excede a 7 g/g Cr, o el CdB excede a 10 g/lwb, o la ß2-M excede a 750 g/g Cr, y un CdU adicional excede a 3 g/g Cr o CdB excede a 5 g/litro de sangre entera, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción. Si una segunda serie de resultados de monitoreo biológico obtenidos durante el examen médico no muestra que el nivel activador de remoción haya sido excedido, entonces no ser requiere que el empleado sea removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo. Si no se requiere que el empleado sea removido por las disposiciones mandatorias de este párrafo o por la determinación del médico, entonces hasta que el nivel de CdU del empleado caiga a o bajo 3 g/g Cr, la ß2-M caiga a o bajo 300 g/g Cr y el CdB caiga a o bajo 5 g/lwb, el patrono deberá:

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

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

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

(4) *Vigilancia médica periódica*. (i) Para todo empleado que esté cubierto por vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i)(A) de esta sección, debido a exposición actual o anticipada a cadmio, el patrono deberá proveer al menos el nivel mínimo de vigilancia médica periódica, el cual consiste

en exámenes médicos periódicos y monitoreo biológico periódico. Deberá proveerse un examen médico periódico al año del examen inicial requerido por el párrafo (l)(2) de esta sección y al menos bianualmente a partir de entonces. Deberá proveerse monitoreo biológico al menos anualmente, ya sea como parte del examen médico periódico o separadamente, como monitoreo biológico periódico.

(ii) El examen médico periódico deberá incluir:

(A) Un historial médico y de trabajo detallado, o su actualización, con énfasis sobre: Exposición a cadmio pasada, presente y anticipada; historial y status actual de fumador; historial reproductivo; uso actual de medicamentos con efectos secundarios nefrotóxicos potenciales; cualquier historial de disfunción de los sistemas renal, cardiovascular, respiratorio, hematopoyético 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 a esta sección:

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

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

(D) Pruebas de función pulmonar, incluyendo capacidad vital forzada (FVC) y volumen expiratorio forzado a un segundo (FEV1);

(E) Monitoreo biológico, según requerido en el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección;

(F) Análisis de sangre, en adición al análisis requerido bajo el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección, incluyendo nitrógeno en urea sanguínea, contaje de sangre completo y creatinina serosa;

(G) Urinálisis, en adición al análisis requerido bajo el párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección, incluyendo la determinación de albúmina, glucosa y proteínas de peso molecular total y bajo;

(H) Para varones mayores de 40 años, palpación de la próstata u otra prueba diagnóstica al menos igual de efectiva y;

(I) Cualesquiera pruebas y procedimientos adicionales considerados apropiados por el médico examinador.

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

(iv) Si los resultados de monitoreo biológico periódico o los resultados de monitoreo biológico

conducidos como parte del examen médico periódico muestran que el nivel de CdU, ß2-M o CdB del empleado están exceden a los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(iii) de esta sección, o, comenzando el 1ero de enero de 1999, en exceso de los niveles especificados en los párrafos (l)(3)(iii)-(iv) de esta sección, respectivamente.

(v) Para empleados previamente expuestos bajo el párrafo (l)(1)(i)(B) de esta sección:

(A) Si los niveles de CdU del empleado no exceden a 3 g/g Cr, CdB no excede a 5 g/lwb y la $ß_2$-M no excede a 300 g/g Cr en las pruebas de monitoreo biológico inicial, y si los resultados del monitoreo biológico de seguimiento requerido por el párrafo (l)(3)(i)(B) de esta sección dentro de un año después de que el examen inicial confirme 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 $ß_2$-M excedieran a los niveles especificados en el párrafo (l)(3)(i) de esta sección, pero los resutlados de monitoreo biológico subsiguientes requeridos por el párrafo (l)(3)(ii)-(iv) de esta sección muestren que los niveles de CdU del empleado ya no exceden a 3 g/g Cr, los niveles de CdB no exceden a 5 g/lwb y los niveles de $ß_2$-M no exceden a 300 g/g Cr, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, CdB y $ß_2$-M dentro de un año después de los resultados mas recientes de monitoreo biológico. Si los resultados del monitoreo biológico de seguimiento dentro de un año, 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 el párrafo (l)(4)(v)(A) o (B) de esta sección indican que el nivel de CdU, $ß_2$-M o CdB excede a estos mismos niveles, se requiere al patrono que provea exámenes médicos anuales, de acuerdo con las disposiciones del párrafo (l)(4)(ii) de esta sección, hasta que los resultados de monitoreo biológico estén consistentemente bajo estos niveles o el médico examinador determine en una opinión médica escrita que no se requiere vigilancia médica subsiguiente para proteger la salud del empleado.

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

(5) Acciones causadas por los exámenes médicos. (i) Si los resultados de un examen médico llevado a cabo de acuerdo con esta sección indican algún hallazgo de laboratorio o clínico consistente con la toxicidad de cadmio que no requiera acción del patrono bajo los párrafos (l)(2), (3) y (4) de esta sección, el patrono deberá dar los siguientes pasos y continuar dándolos hasta que el médico determine que ya no son necesarios.

(A) Reavaluar periódicamente: Las prácticas de trabajo e higiene personal del empleado; uso de respirador del empleado, si alguno; historial y status actual de fumador del empleado; programa de protección respiratoria; facilidades de higiene; el mantenimiento y la efectividad de los controles de ingeniería relevantes; y dar todos los pasos razonables para corregir las deficiencias halladas en el reavalúo que pudieran ser responsables del exceso de exposición del empleado cadmio.

(B) 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

(C) Donde los resultados de las pruebas para proteínas totales en orina sean anormales, proveer una evaluación médica más detallada de los efectos tóxicos del cadmio sobre el sistema renal del empleado.

(6) Exámenes para uso de respirador. (i) Para determinar la aptitud del empleado para uso de respirador, el patrono deberá proveer un examen médico que incluya los elementos especificados en el párrafo (l)(6)(i)(A)-(D) de esta sección. Este examen deberá ser provisto antes de que el empleado sea asignado a un trabajo que requiera el uso de un respirador o no más tarde de 90 días después de que entre en efecto esta sección, lo que sea mas 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, o actualización de ello, con énfasis sobre: pasadas exposiciones a cadmio; historial y status actual de fumador; cualquier historial de disfunción sistémica renal, cardiovascular, respiratoria, hematopoyética y/o músculoesqueletal; una descripción del trabajo para el cual se requiere respirador, y 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 $ß_2$-M del empleado a tenor con los requisitos del párrafo (l)(2)(ii)(B) de esta sección, a menos que tales resultados ya hayan sido obtenidos dentro de los doce meses; y

(D) Cualesquiera otras pruebas o procedimientos que el médico examinador considere apropiados.

(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 un respirador.

(iii) Siempre que el empleado exhiba dificultad en respirar durante una prueba de ajuste de respriador o durante el uso de un respirador, el patrono, tan pronto como sea posible, deberá

proveer al empleado de un examen médico periódico de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección para determinar la aptitud del empleado para usar respirador.

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

(7) *Exámenes de emergencia*. (i) En adición a 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 pudiera haber tenido exposición aguda a cadmio debido a una emergencia.

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

(8) *Examen de terminación de empleo*. (i) Al terminar el empleo, el patrono deberá proveer un examen médico de acuerdo con el párrafo (l)(4)(ii) de esta sección, incluyendo un a radiografía del pecho donde sea necesario, a cualquier empleado a quien en cualquier tiempo anterior se haya requerido vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i) o (l)(7) de esta sección. Sin embargo, si el último examen satisfizo los requisitos del párrafo (l)(1)(ii) de esta sección y fue menos de seis meses antes de la fecha de terminación, no se requiere examen adicional, a menos que se especifique de otro modo en el párrafo (l)(3) o (l)(5) de esta sección;

(ii) En adición, si el patrono ha descontinuado toda vigilancia médica periódica bajo el párrafo (l)(4)(vi) de esta sección, 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, actuales y anticipados del empleado afectado según se relacionan con la exposición ocupacional del empleado a cadmio;

(iii) Los niveles pasados, actuales y anticipados futuros de exposición ocupacional a cadmio;

(iv) Una descripción de cualquier equipo de protección personal, incluyendo respiradores, usados

o a usarse por el empleado, incluyendo cuándo y por cuánto tiempo el empleado ha usado ese equipo; y

(v) resultados relevantes de monitoreo biológico y exámenes médicos previos.

(10) *Opinión médica escrita del médico*. (i) El patrono deberá obtener prontamente una opinión médica escrita, firmada, para cada examen médico ejecutado 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 lo colocaría en riesgo aumentado de daño material a la salud debido a exposición subsiguiente a cadmio, incluyendo cualesquiera indicios de toxicidad potencial de cadmio;

(C) Los resultados de cualequiera pruebas biológicas u otras, o evaluaciones relacionadas que avalúen directamente la absorción de cadmio del empleado;

(D) Cualquier remoción recomendada de, o limitación a las actividades o deberes del empleado, o sobre el uso de equipo de proteción personal, 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 relacionadas a exposición a cadmio que requieran evaluación o tratamiento adicional, y cualquier limitación sobre la dieta o uso de medicamentos del empleado.

(ii) El patrono deberá obtener prontamente una copia de los resultados de cualquier monitoreo biológico provisto por el patrono al empleado independientemente de un examen médico bajo los párrafos (l)(2 y (l)(4) de esta sección, y, en lugar de una opinión medica escrita, una hoja de explicación que explique esos resultados.

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

(11) *Protección de remoción médica (MRP)*. (i) General.

(A) El patrono deberá remover temporalmente al empleado de trabajo donde haya exceso de exposición a cadmio en cada 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 el médico determine en una opinión

médica escrita que el empleado debe ser removido de tal exposición. La determinación del médico puede estar basada sobre resultados de monitoreo biológico, incapacidad de usar un respirador, evidencia de enfermedad o cualquier otra razón considerada médicamente suficiente por el médico.

(B) El patrono deberá remover medicamente 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) Siempre 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 límites permisibles de exposición especificados en ese párrafo tan pronto como haya uno disponible.

(D) Para cualquier empleado que este médicamente removido bajo las disposiciones del párrafo (l)(11)(i) de esta sección, el patrono deberá proveer exámenes médicos de seguimiento semianualmente hasta que, en una opinión médica escrita , el médico examinador determine, ya sea que el empleado puede ser devuelto a su status de trabajo anterior, o el empleado debe ser permanentemente removido del exceso de exposición a cadmio.

(E) El patrono puede no devolver a un empleado que haya sido médicamente removido por cualquier razón a su status de trabajo anterior hasta que un médico determine en su opinión médica escrita que la remoción médica continuada ya no es encesaria para proteger la salud del empleado.

(ii) Donde se halle que el empleado no es apto para usar un respirador bajo el párrafo (l)(6)(ii) de esta sección, el patrono deberá remover al empleado de 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) de esta sección, ningún empleado que haya sido removido debido a que su nivel de CdB, CdU y/o $ß_2$-M excedía a los niveles activadores en el párrafo (l)(3) o (l)(4) de esta sección puede ser devuelto al trabajo con exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción hasta que los niveles de Cdu caigan a o bajo 3 g/g Cr, CdB caiga a o bajo 5 g/lwb, y $ß_2$-M caiga a o bajo 300 g/g Cr.

(v) Sin embargo, cuando 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 un remedio inapropiado, el médico debera discutir a profundidad estos asuntos con el empleado, y luego, en una determinación escrita puede devolver al trabajador

a su antiguo status de trabajo, a pesar de los resultados de monitoreo biológico inaceptablemente altos. A partir de entonces y hasta que los resultados de monitoreo biológico del empleado hayan disminuído a niveles donde pudiera ser devuelto a su antiguo status de trabajo, el empleado devuelto deberá continuar la vigilancia médica como si aún estuviera en remoción médica. Hasta entonces, el empleado ya no está sujeto a remoción médica mandatoria. La preguntas subsiguientes en relación a la remoción médica del empleado deberán decidirse únicamente por una determinación médica final.

(vi) Donde un patrono, aunque este párrafo no se lo requiera, remueva a un empleado de exposición a cadmio de otro modo coloque limitaciones sobre un empleado debido a los efectos de exposición a cadmio sobre la condición médica del empleado, el patrono deberá proveer los mismos beneficios de protección de remoción médica a ese empleado bajo el párrafo (l)(12) de esta sección, según se hubiera dispuesto de haber estado la remoción médica requerida bajo el párrafo (l)(11) de esta sección.

(12) *Beneficios de protección de remoción médica*. (i) El patrono deberá proveer beneficios de protección de remoción médica al empleado hasta un máximo de 18 meses cada vez, y mientras el empleado esté médicamente removido bajo el párrafo (l)(11) de esta sección.

(ii) Para propósitos de esta sección, el requisito de que el patrono provea beneficios de protección de remoción médica significa que el patrono deberá mantener los ingresos, antigüedad y todos los otros derechos y beneficios del empleado removido, incluyendo los derechos del empleado a su antiguo status de trabajo, como si el empleado no hubiera sido removido de su trabajo, o de otro modo limitado médicamente.

(iii) Donde, después de 18 meses en remoción médica debido a los resultados de monitoreo biológico elevados, los resultados de monitoreo biológico del empleado no han declinado a un nivel lo suficientemente bajo para permitir al empleado que sea devuelto a su antiguo status de trabajo:

(A) El patrono deberá facilitar al empleado un examen médico según esta sección para obtener una determinación médica final en relación a si el empleado puede ser devuelto a a su antiguo status de trabajo, o debe ser permanentemente removido del exceso de exposición a cadmio; y

(B) El patrono debera asegurar que la determinación medica final indique si el empleado puede ser devuelto a su antiguo status de trabajo y qué pasos, si algunos, deben darse para proteger la salud del empleado;
(iv) El patrono puede condicionar la provisión de beneficios de protección de vigilancia médica a la participación del empelado en la vigilancia médica provista de acuerdo con esta sección.

(13) *Revisión de múltiples médicos*. (i) Si el patrono elige al médico inicial para conducir cualquier examen o consulta médicos provistos 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 según el segundo médico considere necesario para facilitar esta revisión.

(ii) El patrono debera notificar prontamente al empleado del derecho de buscar una segunda opinión médica después de cada ocasión en que un médico inicial provisto por el patrono conduzca un examen o consulta médica según esta sección. El patrono puede condicionar su participación en, y pago por, revisión de múltiples médicos a que el empleado lo haga dentro de los siguientes 15 días después del recibo de esta notificación, o el recibo de la opinión médica escrita del médico, lo que sea más tarde:

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

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

(iii) Si los hallazgos, determinaciones o recomendaciones del segundo médico difieren de las del médico inicial, entonces el empleado se asegurará de que se haga esfuerzos para que los dos médicos resuelvan cualesquiera desacuerdos.

(iv) Si los dos médicos no han sido capaces de resolver sus diferencias rápidamente, entonces el patrono y el empleado, a través de sus respectivos médicos, deberán designar a un tercer médico para que:

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

(B) Conduzca tales exámenes, consultas, pruebas de laboratorio y discusiones con los otros dos médicos como 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 otros dos médicos.

(14) *Determinación de médico alternativo*. El patrono y un empleado o representante designado del empleado pueden llegar a un acuerdo sobre el uso de cualquier forma alterna de determinación médica en lugar de la revisión médica múltiple provista por el párrafo (l)(13) de esta sección, siempre que la alternativa sea expeditiva y al menos igual de protectora para el empleado.

(15) *Información que el patrono debe proveer al empleado*. (i) El patrono deberá proveer una

copia de la opinión escrita del médico al empleado examinado dentro de cinco días laborables después de su recibo.

(ii) El patrono deberá proveer al empleado una copia de los resultados de monitoreo biológico y una hoja explicativa de los resultados dentro de cinco días laborables después de su recibo.

(iii) Dentro de 30 días después de una petición por el empleado, el patrono deberá proveer al empleado de la información que el empleado haya pedido para proveerla al médico examinador bajo el párrafo (l)(9) de esta sección.

(16) *Informe*. En adición a otros eventos médicos que se requiere que sean informados en la forma OSHA 200, el patrono debera informar cualquier condición anormal o desorden causado por la exposición ocupacional a cadmio asociada con el empleo, según especificado en el Capítulo (V)(E) de las *Guías para el Informe de Lesiones y Enfermedades Ocupacionales*.

(m) *Comunicación de los riesgos de cadmio a los empleados*-(1) General. En comunicaciones en relación a los riesgos de cadmio, los patronos deberán cumplir los requisitos de la Norma de comunicación de riesgos de OSHA para la industria de la construcción, 29 CFR 1926.59, incluyendo, pero no limitado a los requisitos concernientes a los letreros de adverencia y etiquetas, hojas de información de seguridad de materiales (MSDS), e información y adiestramiento a los empleados. En adición, los patronos deberán cumplir con los siguientes requisitos:

(2) *Letreros de advertencia*. (i) Deberá proveerse y desplegarse letreros de advertencia en las áreas reglamentadas. Adicionalmente, deberá posteare letreros de advertencia en todas las entradas a las áreas reglamentadas, de modo que los empleados puedan leer los letreros y tomar las medidas de protección necesarias antes de entrar al área.

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

Peligro, Cadmio, Riesgo de Cáncer, Puede Causar Enfermedad Renal y Pulmonar, Personal Autorizado Solamente, Respiradores Requeridos en esta Area

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

(3) *Etiquetas de advertencia*. (i) Los envases de embarque y almacenado que contengan cadmio, compuestos de cadmio o ropa o equipo, desechos, escombros o desperdicios 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 al menos la siguiente información:

Peligro, Contiene Cadmio, Riesgo de Cáncer, Evite crear Polvo, Causa Enfermedad Renal y Pulmonar

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

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

(ii) Deberá proveerse adiestramiento antes de, o al tiempo de la asignación 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 adiestramineto comprensible para los empleados y deberá asegurar que tod empleado este informado de lo siguiente:

(A) Los riesgos de salud asociados con exposición a cadmio, con atención especial a la información incorporada al 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 de exposición a cadmio, incluyendo modificaciones a tales hábitos como fumar e higiene personal, y procedimientos específicos que el patrono haya implantado para proteger a los empleados de exposición a cadmio, tales como practicas 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 ropa de protección;

(F) El propósito y una descripción del programa de vigilancia médica requerido por el párrafo (l) de esta sección;

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

(H) El derecho de los empleados de acceso a los expedientes bajo la §1910.20(g)(1) y (2).

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

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

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

(5) *Lugar de trabajo multipatrono*. En un lugar de trabajo multipatrono, un patrono que produzca, use o almacene cadmio en una manera que pueda exponer a los empleados de otros patronos a cadmio deberá notificar a esos patronos del riesgo potencial, de acuerdo con el párrafo (e) de la norma de comunicación de reisgo para construcción, 29 CFR 1926.59.

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

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

(A) La fecha de monitoreo, turno, duración, volumen de aire y resultados en términos de un TWA de ocho horas de cada muestra tomada, y si no se detecta cadmio, el nivel de detección;

(B) El nombre, número de seguro social y clasificación de trabajo de todos los empleados monitoreados y de todos los otros empleados cuyas exposiciones el resultado del monitoreo tenga la intención de representar, incluyendo, donde aplicable, una descripción de cómo se determinó que el resultado de monitoreo del empleado pudiera tomarse para representar las exposiciones de otros empleados;

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

(D) El tipo de dispositivo de protección respiratoria, si alguno, usado por el empleado monitoreado y por cualesquiera otros empleados cuyas exposiciones el resultado de monitoreo tenga la intención de representar;

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

(F) Cualquier monitoreo de exposición o datos de objetivos que fueran usados y los niveles.

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

(iv) El patrono también deberá proveer una copia de los resultados del monitoreo de aire del

empleado prescrito en el párrafo (d) de esta sección a una asociación de la industria y a la unión del empleado, si alguna, o, si ninguna de estas asociaciones o uniones existe, a otra organización comparable que sea competente para mantener tales expedientes y sea razonablemente accesible a los patronos y empleados en la industria.

(2) Datos de objetivos para exención de requisitos de monitorreo inicial. (i) Para propósitos de esta sección, los datos de objetivos son información que demuestre que un producto o material particular que contenga cadmio, o proceso específico, operación, o actividad que envuelva cadmio no puede liberar polvos o emanaciones en concentraciones en o sobre el nivel de acción aún en condiciones de liberación de peor caso. Los datos de objetivos pueden obtenerse de un estudio de toda la industria o de resultados de prueba de productos de laboratorio de los manufactureros de productos o materiales que contengan cadmio. Los datos que el patrono use de estudio de toda la industria deben ser obtenidos bajo condiciones de lugar de trabajo que se asemejen mucho a los procesos, tipos de material, métodos de control, prácticas de trabajo y condiciones ambientales en las operaciones actuales del patrono.

(ii) El patrono deberá mantener el expediente de los datos de objetivo en los que se confía por al menos 30 años.

(3) *Vigilancia médica*. (i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso para todo 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 las opiniones escritas del médico y las hojas de explicación para los resultados de monitoreo biológico;

(C) Una copia del historial médico y los resultados de cualquier examen físico y todos los resultados de pruebas que se requiere que sean provistos por esta sección, incluyendo pruebas biológicas, radiografías, pruebas de función pulmonar, etc. o que hayan sido obtenidos para evaluar adicionalmente cualquier condición que pudiera estar relacionada a la exposición a cadmio.

(D) Los síntomas médicos del empleado que pudieran estar relacionados a exposición a cadmio; y

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

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

(iv) A petición del empleado, el patrono deberá proveer prontamente una copia del expediente médico del empleado, o una actualización, lo que sea apropiado, al doctor en medicina o a la unión especificada por el empleado.
(4) *Adiestramiento*. El patrono deberá certificar que los empleados han sido adiestrados preparando un expediente de certificación que incluya la identidad de la persona adiestrada, la firma del patrono o la persona que condujo el adiestramiento, y la fecha en que se completó el adiestramiento. Los expedientes de certificación deberán ser preparados al completarse el adiestramiento y deberá mantenerse en archivo por al menos un año después de la fecha de adiestramiento de ese empleado.

(5) *Disponibilidad*. (i) Excepto según esté dispuesto de otro modo en esta sección, el acceso a todos los expedientes que se requiere que se mantengan por los párrafos (n)(1)-(4) de esta sección deberá ser de acuerdo con las disposiciones del 29 CFR 1910.20.

(ii) Dentro de 15 días después de una petición, el patrono deberá facilitar los expedientes médicos del empleado que se requiere que sean mantenidos por el párrafo (n)(3) de esta sección, para examen y copia al empleado sujeto, representantes designados, a cualquiera que tenga consentimiento escrito específico del empleado sujeto, y después de la muerte o incapacitación del empleado, a los miembros de la familia del empleado.

(6) *Transferencia de expedientes*. Siempre que un patrono cese en el negocio y no haya patrono sucesor u organización designada para recibir y retener los expedientes por el período prescrito, el patrono deberá cumplir con los requisitos concernientes a la transferencia de expedientes establecidos en el 29 CFR 1910.20(h).

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

(2) *Procedimientos de observación*. Cuando la observación del monitoreo requiera la entrada a un área donde se requiera el uso de ropa o equipo protectores, el patrono deberá proveer al observador de tal ropa y equipo y cumplir con todos los otros procedimientos de seguridad y salud aplicables.

(p) *Fechas*.-(1) Fecha de vigencia. Esta sección deberá entrar 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 según sigue:

(i) *Monitoreo de exposición*. Excepto para 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 mas tarde de 60 días después de la fecha efectiva 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) *El límite permisible de exposición (PEL)*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, el patrono deberá cumplir con el PEL establecido por el párrafo (c) de esta sección tan pronto como sea posible y no más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para pequeños negocios, el patrono deberá cumplir con el PEL establecido por el párrafo (c) de esta sección tan pronto como sea posible, y en ningún caso más tarde de 150 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iii) *Areas reglamentadas*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, 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 se conozcan los resultados del monitoreo de exposición y en ningún caso más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para pequeños negocios, las áreas reglamentadas requeridas a establecerse por el párrafo (e) de esta sección deberán establecerse tan pronto como sea posible después de que los resultados de monitoreo sean conocidos y en ningún caso más tarde de 150 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(iv) *Protección respiratoria*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, la protección respiratoria requerida por el párrafo (g) de esta sección deberá proveerse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para 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.

(v) *Programa de cumplimiento*. Excepto para pequeños negocios, según definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, los programas de cumplimiento escritos requeridos por el párrafo (f)(2) de esta sección deberán completarse y estar disponibles tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección

(vi) *Métodos de cumplimiento*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, los controles de ingeniería requeridos deberán implantarse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 120 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para pequeños negocios, los controles de ingeniería requeridos por el párrafo (f)(1) de esta sección deberán implantarse tan pronto como sea posible y en cualquier caso no más tarde de 240 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Los controles de prácticas de trabajo que esten directamente relacionados a los controles de ingeniería a implantarse, deberán implantarse tan pronto sea posible después de que tales controles de ingeniería sean implantados.

(vi) *Facilidades de higiene y de comedor*. Excepto para pequeños negocios, según definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, las facilidades de lavado de manos, duchas, cuartos de cambio y facilidades de comedor requeridas por el párrafo (j) de esta sección, ya sean permanentes o temporeras, deberan ser provistas tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde de 60 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para pequeños negocios, las facilidades de lavado de manos, duchas, cuartos de cambio y facilidades de comedor requeridas por el párrafo (j) de esta sección, ya sean permanentes o temporeras, deberán proveerse tan pronto como sea posible, y en ningún caso más tarde de 120 días después de la fecha de vigencia de esta sección.

(viii) *Información y adiestramiento de los empleados*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, la información y adiestramiento a los empleados requeridos por el párrafo (m)(4) de esta sección deberán proveerse 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 requeridos por el párrafo (m)(4) de esta sección 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.

(ix) *Vigilancia médica*. Excepto para pequeños negocios, según definido bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, el examen médico inical requerido por el párrafo (l) de esta sección deberá proveerse tan pronto 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 iniciales requeridos por el párrafo (l) de esta sección 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 incorporado como parte de esta sección, y el cumplimiento con su contenido es mandatorio.

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

[FR Doc. 92-21296 Filed 9-11-92; 8:45 am]

BILLING CODE 4510-26-M