

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

**NORMAS DE SEGURIDAD Y SALUD
OCUPACIONAL PARA CADMIO EN EMPLEO
EN ASTILLEROS Y CONSTRUCCIÓN**

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

Departamento del Trabajo

Administración de Seguridad y Salud Ocupacional

29 CFR - Partes 1915 y 1926

Normas de Seguridad y Salud Ocupacional para Cadmio en Empleo en Astilleros y Construcción

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

Acción: Regla final; correcciones misceláneas, enmiendas técnicas y redesignación.

Sumario: La Administración de Seguridad y Salud Ocupacional (OSHA) está corrigiendo un error que surge del palabreo del lenguaje enmendador de la regla final que incorporó las normas de la Industria General, aplicables para sustancias tóxicas, en la Norma de seguridad y salud ocupacional para el empleo en astilleros. La regla final que apareció en el **Federal Register** el 1ero de julio de 1993, tenía el efecto de inferir incorrectamente que la norma de cadmio para el empleo en astilleros del “Code of Federal Regulations” estaba siendo eliminada, aunque el preámbulo aclara que fue retenida. Esta corrección reimprime el texto completo de la norma de cadmio según publicada el 14 de septiembre de 1992 e incorpora cambios de un documento del 23 de abril de 1993, documento que hace correcciones y enmiendas a la publicación original. Adicionalmente, se enmendaron varias interreferencias concernientes a los expedientes de los empleados para reflejar la designación de una nueva sección en las normas de empleo en astilleros y un número de fechas de vigencia está siendo convertido a fechas ciertas.

Además, OSHA está redesignando la norma de cadmio para empleo en construcción, también publicada en el mismo documento del 14 de septiembre, en una subparte diferente. La redesignación la integra con la subparte recientemente creada que contiene normas específicas de sustancias tóxicas para construcción.

Fecha de vigencia: 1^{ero} de julio de 1993

Para más información comuníquese con: Mr. James F. Foster, OSHA Office of Public Affairs, Room N-3647, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue NW., Washington, DC 20210, teléfono (202) 219-8151.

Información Suplementaria:

Trasfondo

Las reglamentaciones finales que son el tema de esta sección fueron publicadas en el **Federal Register** el 30 de junio y el 1^{ero} de julio de 1993 (58 FR 35076 y 35512, respectivamente). Hasta

entonces, la mayoría de las normas de salud aplicables a empleo en astilleros y construcción no estaban codificadas en las partes 29 del "Code of Federal Regulations que contenía el grueso de las normas aplicables a astilleros (parte 1915) y construcción (1926). Estas normas de sustancias tóxicas se hicieron aplicables mediante la interreferencia a la subparte Z de las normas de industria general (parte 1910) y otras partes y documentos.

El "Shipyard Employment Standard Advisory Committee" (SESAC), recomendó que OSHA incorpore a todas las sustancias tóxicas que cubran a astilleros en el 29 CFR parte 1915. Como un primer paso para llevar a cabo esta recomendación, cuando OSHA emitió la norma de cadmio el 14 de septiembre de 1992 (57 FR 42102), creó una subparte Z en la parte 1915 para incluir las normas de salud aplicables a astilleros e incluyó la norma de cadmio en la subparte Z como §1915.1027. El 23 de abril de 1993 (58 FR 21780), OSHA publicó un documento que hace correcciones y enmiendas al documento del 14 de septiembre. Como segundo paso, OSHA publicó una enmienda técnica en la publicación del 1ero de julio de 1993 del **Federal Register**, la cual incorpora una subparte Z comprehensiva a la 29 CFR parte 1915. El documento del 1ero de julio incluyó las otras normas de sustancias tóxicas y añadió ciertas normas relacionadas aplicables a astilleros.

De manera similar a lo que SESAC perseguía, el "Advisory Committee for Construction Safety and Health" también incorpora las normas de industria general, consideradas aplicables a la construcción a las normas de construcción de OSHA. Esta incorporación de las normas pertinentes del 1910 al 1926 fue realizada el 30 de junio de 1993 (58 FR 35076), y al hacerlo así, OSHA creó una subparte Z en la parte 1926, para las normas de sustancias tóxicas específicas.

Necesidad de Corrección

Según publicado, la reglamentación del 1ero de julio contenía lenguaje enmendador que tenía el efecto de remover el texto reglamentario y los apéndices de § 1915.1027-Cadmio, por error. El preámbulo del documento aclara que la norma de cadmio permanecía aplicable al empleo en astilleros (58 FR 35513). Este documento reinserta el texto reglamentario y los apéndices de § 1915.1027 a la subparte Z-Substancias tóxicas y peligrosas de la parte 1915 junto con las correcciones y enmiendas hechas el 23 de abril de 1993.

Además, en el documento del 1ero de julio, el texto de la § 1910.20 existente titulado "Acceso a los expedientes de exposición y médicos de los empleados", fue reimpresso como una norma adicional en la parte 1915, para añadirlo a las normas de empleo en astilleros como una nueva en § 1915.1120. OSHA está cambiando las interreferencias en los párrafos (m) y (n) de la norma de cadmio para reflejar la designación para la nueva sección concerniente a los expedientes de los empleados dentro de la parte 1915. Estos cambios son a § 1915.1120(g)(1) y (2)"; en § 1915.1027(n)(7)(iii), donde la referencia a "§ 1910.20(g)(1) y (2)" está cambiada para que lea "§ 1915.1120(g)(1) y (2); en 1915.1027(n)(1)(iii), (3)(iii) y (5)(i), la referencia a "29 CFR 1910.20" está cambiada para que lea "§ 1915.1120 de esta parte"; y en § 1915.1027(n)(6), la referencia a "29 CFR 1910.20(h)" está cambiada para que lea "§ 1915.1120(h) de esta parte."

En este documento, OSHA también está convirtiendo un número de fechas de vigencia que no fueron computadas a fechas ciertas. Según publicado el 14 de septiembre de 1992, la norma

incluyó más de una docena de fechas de vigencia que estuvieron basadas sobre las fechas de vigencia del documento de cadmio, como 60 y 90 días después de entrar en vigor la sección de la norma. Estas fechas, establecidas en los párrafos (p)(2)(i)-(viii) (57 FR 42399), están siendo computadas en este documento. La siguiente lista detalla los casos específicos donde se hicieron estos cambios:

- En § 1915.1027(p)(2)(i), las palabras "60 días después de la fecha de vigencia de esta norma" se cambiaron para que lea "12 de febrero de 1993";
- En § 1915.1027(p)(2)(vi)(A), las palabras "60 días después de la fecha de vigencia de esta sección" se cambiaron para que lea "12 de febrero de 1993";
- En § 1915.1027(p)(2)(ii) y (iii), las palabras "90 días después de la fecha de vigencia de esta sección" está cambiada para que lea "15 de marzo de 1993";
- En la § 1915.1027(p)(2)(vii) y (viii), las palabras "90 días después de la fecha de vigencia de esta norma" está cambiada para que lea "15 de marzo de 1993";
- En § 1915.1027(p)(2)(i), las palabras "120 días después de la fecha de vigencia de esta norma" está cambiada para que lea "14 de abril de 1993";
- En § 1915.1027(p)(2)(ii) y (iii), las palabras "150 días después de la fecha de vigencia de esta sección" está cambiada para que lea "14 de mayo de 1993";
- En § 1915.1027(p)(2)(vii) y (viii), las palabras "180 días después de la fecha de vigencia de esta norma" se cambiaron para que lea "14 de junio de 1993".
- En § 1915.1027(p)(2)(iv) y (iv)(B), las palabras "un año después de la fecha de vigencia de esta sección" está cambiada para que lea "14 de diciembre de 1993"; y
- En § 1915.1027(p)(2)(v), las palabras "dos (2) años después de la fecha de vigencia de esta sección" está cambiada para que lea "14 de diciembre de 1994."

Cuando fue publicado en el mismo documento del 14 de septiembre de 1992, en 57 FR 42452, la norma de cadmio para construcción fue codificada como § 1926.63 en la subparte D, que cubre salud ocupacional y controles ambientales. Con la publicación del documento del 30 de junio de 1993, documento que creó una subparte Z separada para sustancias tóxicas específicas dentro de las normas de construcción de OSHA, se sigue que la norma de cadmio pertenece a la nueva subparte. Por lo tanto, este documento está redesignando la § 1926.63 como § 1926.1127, para colocarla en el lugar apropiado, la subparte Z de las normas de construcción.

Además, en el documento del 30 de junio, el texto de la § 1910.20 actual, titulado "Acceso a los expedientes de exposición y médicos de los empleados," fue reimpresso como una norma adicional en la parte 1926, para añadirla a las normas de construcción como una nueva § 1926.33. OSHA está enmendando las interreferencias en los párrafos (m) y (n) de la norma de cadmio (redesignada como § 1926.1127) para reflejar la designación para la nueva sección

concerniente a los expedientes de los empleados dentro de la parte 1926. Estos cambios son al párrafo (m)(4)(iii)(H), donde la referencia a "§ 1910.20(g)(1) y (2)" está cambiada para que lea "§ 1926.33(g)(1) y (2)" en los párrafos (n)(1)(iii), (3)(iii) y (5)(i), donde la referencia a "29 CFR 1910.20" está cambiada para que lea "§ 1926.33 de esta parte"; y en el párrafo (n)(6), la referencia a "29 CFR 1910.20(h)" está cambiada para que lea "§ 1926.33(h) de esta parte."

Las correcciones y enmiendas técnicas en este documento no son acciones reglamentarias substantivas y por lo tanto, no se requiere que tenga aviso, comentarios o una fecha de vigencia por adelantado. Son efectivas retroactivamente, a partir del 1ero de julio de 1993, para aclarar que la norma de cadmio ha estado en vigor cubriendo el empleo en astilleros desde el documento del 14 de diciembre de 1992. La norma de cadmio permaneció vigente subsiguiente al 1 de julio de 1992. La norma de cadmio permaneció vigente subsiguiente al 1ro de julio de 1993, documento del **Federal Register**, según fue la intención claramente expresada de OSHA.

Lista de Temas

29 CFR Parte 1915

Contaminantes de aire, Materiales peligrosos, Comunicación de riesgos, Laboratorios, Expedientes médicos, Seguridad y Salud Ocupacional, Archivo de expedientes, Astilleros, Construcción de barcos, Reparación de barcos, Desguace de barcos, Químicos tóxicos, Industria de la construcción, Materiales peligrosos, Seguridad y salud ocupacional, Equipo de protección.

Autoridad y Firma

Este documento fue preparado bajo la dirección de Joseph A. Dear, Secretario Auxiliar del Trabajo para Seguridad y Salud Ocupacional, U.S. Department of Labor, 200 Constitution Avenue, NW., Washington, DC 20210.

De conformidad, a tenor con las secciones 4, 6 y 8 de la Occupational Safety and Health Act (29 U.S.C. 653, 655 y 657); sección 107 de la Contract Work Hours and Safety Standards Act (Construction Safety Act) (40 U.S.C. 333); sección 41 Longshore and Harbor Workers Compensation Act (33 U.S.C. 941); sección 4 de la Administrative Procedure Act (5 U.S.C. 553); y Secretary of Labor's Order No. 1-90 (55 FR 9033); OSHA está emitiendo estas correcciones y enmiendas técnicas.

Firmado en Washington, DC, 17^{mo} día de diciembre de 1993.

Joseph A. Dear

Assistant Secretary of Labor

De conformidad, el 29 CFR parte 1915, la subparte Z está corregida mediante las siguientes enmiendas:

Parte 1915 - Normas de Seguridad y Salud Ocupacional Para Empleo en Astilleros

1. La autoridad de citación para la subparte Z de la parte 1915 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Las secciones 4, 6 y 8 , Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 653, 655, 657; Sec. 4 de la Administrative Procedure Act , 5 U.S.C. 553; Secretary of Labor's Orders 12-71 (36 FR 8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736), ó 1-90 (55 FR 9033), según aplicable; y 29 CFR parte 1911.

Subparte Z - Substancias tóxicas y peligrosas [Enmendada]

2. La subparte Z de la parte 1915 está corregida añadiendo el texto y apéndices de § 1915.1027 como sigue:

§ 1915.1027 Cadmio

(a) *Alcance.* Esta norma aplica a toda exposición ocupacional a cadmio y compuestos de cadmio, en todas sus formas y en todas las industrias cubiertas por la Occupational Safety and Health Act, excepto las industrias relacionadas con la construcción, que estén cubiertas bajo el código 29 CFR 1926.63.

(b) *Definiciones*

Nivel de acción (AL) está definido como la concentración aerosuspendida de cadmio de 2.5 microgramos por metro cúbico de aire ($2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), calculado como un promedio de tiempo ponderado (TWA), en inglés de ocho horas (8).

Secretario auxiliar significa el Secretario Auxiliar del Trabajo para Seguridad y Salud Ocupacional, Departamento del Trabajo de EEUU, o su designado.

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

Director significa el Director del National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), Departamento del Trabajo y Servicios Humanos de EEUU, o su designado.

Exposición de empleados y lenguaje similar que hace referencia 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 médica final es la opinión médica escrita del estado de salud del empleado por el médico examinador bajo los párrafos (I)(3)-(12) de esta sección o; si en el caso de una revisión de múltiples médicos bajo el párrafo (I)(13) de esta sección o si se invoca la determinación médica alternativa bajo el párrafo (I)(14) de esta sección, es el hallazgo, recomendación o determinación médica final que emerge del proceso.

Filtro de aire particulado de alta eficiencia (HEPA) en inglés significa un filtro capaz de atrapar y retener al menos 99.97% de las partículas mono-dispersas de 0.3 micrometros en diámetro.

Área reglamentada significa un área demarcada por el patrono donde la exposición del empleado a concentraciones aerosuspendidas de cadmio excedan o pueda razonablemente esperarse que excedan el límite de exposición permisible (PEL).

Esta sección significa la norma de cadmio.

(c) *Límite de exposición permisible (PEL)*

El patrono deberá asegurar que ningún empleado esté expuesto a una concentración aerosuspendida de cadmio que exceda cinco microgramos por metro cúbico de aire ($5 \mu\text{g}/\text{m}^3$), calculado como un promedio de tiempo ponderado (TWA), de ocho horas.

(d) Monitoreo de exposición-(1) *General* (i) Todo patrono que tenga un lugar de trabajo u operación de trabajo cubierto por esta sección, deberá determinar si algún empleado puede estar expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción.

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

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

(2) *Específico.* (i) Monitoreo inicial. Excepto según provisto en los párrafos (d)(2)(ii) y (d)(2)(iii) de esta sección, el patrono deberá monitorear las exposiciones de los empleados y deberá basar las determinaciones iniciales sobre los resultados de monitoreo.

(ii) Donde el patrono haya monitoreado después del 14 de septiembre de 1991, bajo condiciones que en todos los aspectos importantes se asemejen mucho a las actualmente prevalecientes y donde ese monitoreo satisfaga todos los otros requisitos de esta sección, incluyendo los niveles de precisión y confiabilidad del párrafo (d)(6) de esta sección, el patrono puede confiar en los resultados de tal monitoreo para satisfacer los requisitos del párrafo (d)(2)(i) de esta sección.

(iii) Donde el patrono tenga datos objetivos, según definido en el párrafo (n)(2) de esta sección, que demuestre que la exposición de los empleados a cadmio no excederá el nivel de acción bajo las condiciones esperadas de procesado, uso o manejo, el patrono puede confiar en esos datos en vez de implantar el monitoreo inicial.

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

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

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

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

(ii) Dondequiera que los resultados de monitoreo indique que la exposición de los empleados excede al PEL, el patrono deberá incluir en el aviso escrito una declaración de que el PEL ha sido excedido y una descripción de la acción correctiva que esté siendo tomada por el patrono para reducir la exposición de los empleados a o bajo el PEL.

(6) *Precisión de medición*. El patrono deberá usar un método de monitoreo y análisis que tenga una precisión de no menos de más-menos 25 por ciento ($\pm 25\%$), con un nivel de confiabilidad de 95%, para concentraciones aerosuspendidas de cadmio en o sobre el nivel de acción, el límite de exposición permisible (PEL), y el límite de control de ingeniería separado (SECAL).

(e) *Áreas reglamentadas-(1) Establecimiento.* El patrono deberá establecer un área reglamentada dondequiera que la exposición a concentraciones aerosuspendidas de cadmio es, o pueda razonablemente esperarse que exceda el límite de exposición permisible (PEL).

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

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

(4) *Provisión de respiradores.* Toda persona que entre a un área reglamentada deberá estar suplido de y requerírsele el uso de un 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 las áreas reglamentadas, carguen los productos asociados con estas actividades a las áreas reglamentadas o almacenen tales productos en esas áreas.

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

(ii) Excepto según especificado en los párrafos (f)(1)(iii) y (iv) de esta sección, en las industrias donde se haya especificado un límite de aire de control de ingeniería separado (SECAL), para procesos particulares (Véase la Tabla 1 en el párrafo (f)(1)(ii), el patrono deberá implantar controles de ingeniería y prácticas de trabajo para reducir y mantener la exposición de los empleados a o bajo el SECAL, excepto a la extensión en que el patrono pueda demostrar que tales controles no son factibles.

Tabla 1.-Límites aerosuspendidos de control de ingeniería separado (SECALs) para procesos en industrias selectas.

Industria	Proceso	SECAL ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
Baterías de cadmio y níquel.....	Fabricación de placas, preparación de placas.....	50
	Todo otro proceso.....	15
Refinado de zinc/cadmio *	Planta de refinado, moldeado, fundido, producción de óxido, planta de sinterizado.....	50
Manufactura de pigmento.....	Calcinado, triturado, molido, mezclado.....	50
	Todo otro proceso.....	15
Estabilizadores *	Cargado, triturado, secado y mezclado de óxido de cadmio.....	50
Fundición de plomo *	Planta sinterizadora, alto horno, casa de polvos, área de patio.....	50
Galvanizado *	Galvanizado mecánico.....	15

* Los procesos en estas industrias que no estén especificados en esta tabla deben alcanzar el PEL usando controles de ingeniería y prácticas de trabajo requeridos en f(1)(i).

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

(A) El empleado está sólo expuesto intermitentemente; y

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

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

(v) El patrono no usará la rotación de los empleados como un método de cumplimiento.

(2) *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, mediante controles de ingeniería y prácticas de trabajo, según requerido en el párrafo (f)(1) de esta sección. En la medida en que los controles de ingeniería y las prácticas de trabajo no puedan reducir las exposiciones a o debajo del PEL, el patrono deberá incluir en el programa escrito de cumplimiento el uso de protección respiratoria apropiada para alcanzar el cumplimiento con el PEL.

(ii) Los programas de cumplimiento escritos deberán incluir lo siguiente:

(A) Una descripción de cada operación en la cual se emita cadmio; e.g., maquinaria usada, material procesado, controles funcionando, tamaño de brigada, responsabilidades de trabajo del empleado, procedimientos de operación y prácticas de mantenimiento;

(B) Una descripción de los medios específicos que vayan a emplearse para alcanzar el cumplimiento, incluyendo planes de ingeniería y estudios usados para determinar los métodos seleccionados para controlar la exposición a cadmio, así como, cuando sea necesario, el uso apropiado de protección respiratoria para cumplir con el PEL;

(C) Un informe de la tecnología considerada para cumplir con el PEL;

(D) Datos de monitoreo de aire que documenten las fuentes de las emisiones de cadmio;

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

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

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

(H) Otra información relevante.

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

(iv) Los programas de cumplimiento escritos deberán facilitarse a petición para examen y copia a los empleados afectados, representante designado del empleado, así como al Secretario Auxiliar y al Director.

(3) *Ventilación mecánica.* (i) Cuando se use ventilación para controlar la exposición, deberá hacerse mediciones que demuestren la efectividad del sistema, en cuanto al control de oposición tal como velocidad de captura, velocidad de ducto, o presión estática, según sea necesario para mantener su efectividad.

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

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

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

(g) *Protección respiratoria-(1) General.* Donde los respiradores estén requeridos por esta sección, el patrono deberá proveerlos sin costo al empleado y deberá asegurar que sean usados en cumplimiento con los requisitos de esta sección. Deberá usarse respirador 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 las operaciones breves o intermitentes cuyas exposiciones excedan al PEL y donde los controles de ingeniería y prácticas de trabajo no sean factibles o no estén requeridos.

(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) Cuandoquiera que un empleado que esté expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción pida un respirador;

(vii) Dondequiera que el empleado esté expuesto sobre el PEL en una industria a la cual aplique el SECAL; y

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

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

Tabla 2 - Protección respiratoria contra cadmio

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

^a Concentraciones expresadas como múltiplo del PEL.

^b Los respiradores asignados para concentraciones ambientales más altas pueden ser usadas a niveles de exposición más bajos. Se requiere prueba de ajuste cuantitativa para todos los respiradores purificadores de aire de ajuste hermético donde la concentración aerosuspendida de cadmio exceda a 10 veces el TWA PEL ($10 \times 5 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Se requiere un respirador de careta completa cuando se experimenta irritación de los ojos.

^c HEPA significa Aire Particulado de Alta Eficiencia.

^d Se requiere prueba de ajuste cuantitativa o cualitativa.

FUENTE: *Respiratory Decision Logic*; NIOSH, 1987.

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

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

(B) Este respirador provea protección adecuada al empleado.

(3) *Programa de respiradores.* (i) Donde esté requerida la protección respiratoria, el patrono deberá instituir un programa de protección respiratoria de acuerdo con 29 CFR 1910.134.

(ii) El patrono deberá permitir a todo empleado a quien se requiera usar un respirador purificador de aire, abandonar el área reglamentada para cambiar los elementos de filtro o sustituir el respirador siempre que se detecte un aumento en la resistencia a la respiración y deberá mantener un suministro adecuado de elementos de filtro para este propósito.

(iii) El patrono deberá permitir también a todo empleado a quien se requiera el uso de un respirador abandonar el área para lavarse la cara y la careta del respirador para evitar la irritación de la piel asociada con el uso del respirador.

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

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

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

(ii) Para cada empleado que use un respirador purificador de aire de ajuste hermético (ya sea a presión positiva o negativa), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que no excedan a 10 veces el PEL ($10 \times 5 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$), el patrono deberá realizar ya sea pruebas de ajuste cuantitativas o cualitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Si se usa la prueba de ajuste cuantitativa para un respirador a presión

negativa, deberá alcanzarse un factor de ajuste de al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2 de esta sección).

(iii) Para todo empleado que use un respirador purificador de aire (ya sea a presión negativa o positiva), que esté expuesto a concentraciones aerosuspendidas de cadmio que excedan a 10 veces el PEL ($10 \times 5 \mu\text{g}/\text{m}^3 = 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$), el patrono deberá realizar pruebas de ajuste cuantitativas al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Para respiradores a presión negativa, deberá alcanzarse un factor de ajuste de al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección), durante las pruebas de ajuste cuantitativas.

(iv) Para todo empleado que use un respirador de aire suplido de ajuste hermético o un aparato respirador autocontenido, el patrono deberá realizar la prueba de ajuste cuantitativa al menos al tiempo del ajuste inicial y al menos anualmente a partir de entonces. Esto deberá conseguirse probando para ajuste 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 probado como sustituto en el modo de presión negativa. Deberá alcanzarse un factor de ajuste durante la prueba de ajuste cuantitativo que sea al menos 10 veces el factor de protección para esa clase de respiradores (Tabla 2 en el párrafo (g)(2)(i) de esta sección). Puede usarse entonces un respirador de aire suplido o aparato respirador autocontenido 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 cuantitativa hasta el factor de protección listado en la Tabla 2 para esa clase de respiradores.

(v) Las pruebas de ajuste deberán ser conducidas de acuerdo con el 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 escapes substanciales de cadmio aerosuspendido. El plan deberá incluir disposiciones para el uso de los respiradores y equipo de protección personal apropiados. Además, los empleados no esenciales en la corrección de la situación de emergencia deberán ser restringidos del área y suspenderse las operaciones normales suspendidas en el área hasta que la emergencia sea corregida.

(i) *Ropa de trabajo y equipo protectores- (1) Provisión y uso.* Si un empleado está expuesto a cadmio aerosuspendido sobre el PEL o donde la irritación de la piel o los ojos esté asociada con la exposición a cadmio en cualquier nivel, el patrono deberá proveer, sin costo al empleado, y asegurarse de que el empleado use, ropa de trabajo y equipo de protección apropiados que eviten la contaminación del empleado o la de su ropa. La ropa de trabajo y equipo protectores incluye, pero no está limitado a:

(i) Mamelucos o ropa de trabajo similar para todo el cuerpo;

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

(iii) Protectores faciales, gafas ventiladas u otro equipo de protección apropiado que cumpla con el 29 CFR 1910.133.

(2) *Remoción y almacenado.* (i) El patrono deberá asegurar que los empleados remuevan toda la ropa y equipo protectores contaminados con cadmio al completar el turno de trabajo y solamente en cuartos de cambio provistos para esto 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 así para propósitos de lavado, limpieza, mantenimiento o disposición de ropa y equipo protectores contaminados con cadmio en una localización o facilidad apropiada lejos del lugar de trabajo.

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

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

(3) *Limpieza, sustitución y disposición.* (i) El patrono deberá proveer la ropa y equipo 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 protectores requeridos según sea necesario para mantener su efectividad. Cuando se detecte roturas o desgarres mientras el empleado está trabajando, deberán arreglarse inmediatamente o el traje de trabajo deberá ser sustituido inmediatamente.

(iii) El patrono deberá prohibir la remoción del cadmio de la ropa y equipo protectores soplando, agitando o de cualquier otra manera que disperse el cadmio al aire.

(iv) El patrono deberá asegurar que cualquier lavado de ropa contaminada o limpieza de equipo contaminado en el lugar de trabajo se haga de manera que evite la liberación de cadmio aerosuspendido en exceso a los límites de exposición permisible prescritos 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 dañinos de la exposición a cadmio y que la ropa y equipo deben ser lavados o limpiados de manera que evite efectivamente la liberación de cadmio aerosuspendido que exceda al PEL.

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

(2) *Cuartos de cambio.* El patrono deberá asegurar que los cuartos de cambio estén equipados con facilidades de almacenado separadas para la ropa de calle y para ropa y equipo protectores; al ser removidos para lavado, limpieza, mantenimiento o disposición, que estén diseñados para evitar la dispersión de cadmio y la contaminación de las ropas de calle del empleado.

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

(ii) El patrono debe asegurar que aquellos empleados cuya exposición a cadmio aerosuspendido esté sobre el PEL laven sus manos y cara antes de comer, beber, fumar, mascar tabaco o chicle, o aplicar cosméticos.

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

(ii) El patrono deberá asegurar que los empleados no entren a las facilidades de comedor con ropa o equipo protectores a menos que el cadmio de superficie haya sido removido de la ropa y equipo mediante aspiración con HEPA o algún otro método que remueva el polvo de cadmio sin dispersarlo.

(k) *Orden y limpieza.* (1) Todas las superficies deberán ser mantenidas tan libres de acumulaciones de cadmio como sea practicable.

(2) Todos los derrames y escapes súbitos de material que contengan cadmio deberán limpiarse tan pronto como sea posible.

(3) Las superficies contaminadas con cadmio deberán, siempre que sea posible, limpiarse mediante aspiración u otros métodos que minimicen la probabilidad de que el cadmio se vuelva aerosuspendido.

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

(5) Puede usarse paleado, barrido seco o mojado o cepillado sólo cuando el aspirado o los métodos que minimicen la probabilidad de que el cadmio se vuelva aerosuspendido se haya probado y encontrado que no es efectivo.

(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, equipo de protección personal y ropa contaminada con cadmio y consignada para disposición deberán ser recogidos y disponerse de ellos en bolsas selladas impermeables u otros envases cerrados, impermeables. Estas bolsas y envases deberán estar etiquetados de acuerdo con el párrafo (m)(2) de esta sección.

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

(B) Previamente expuesto-El patrono deberá instituir un programa de vigilancia médica para todos los empleados que antes de la fecha de vigencia de esta sección pudieran haber estado previamente expuestos a cadmio a o sobre el nivel de acción por el patrono, a menos que el patrono demuestre que el empleado no trabajaba antes de la fecha de vigencia de esta sección para el patrono en trabajos con exposición a cadmio para un total agregado de 60 meses.

(ii) Para determinar la aptitud del empleado para usar un 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 norma sean realizados por o bajo la supervisión de un médico licenciado que haya leído y esté familiarizado con la sección de efectos a la salud del Apéndice A de esta sección, el texto reglamentario de esta sección, el protocolo para manejo de muestras y la selección de laboratorio en el apéndice F de esta sección, y el cuestionario del Apéndice D de esta sección. Estos exámenes y procedimientos deberán ser provistos sin costo al empleado y en un tiempo y lugar que sea razonable y conveniente para el empleado.

(iv) 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 ($_2M$), tomadas del empleado bajo esta sección sea hecho en una manera que asegure su confiabilidad y que el análisis de las muestras biológicas para cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2-microglobulina en orina ($_2M$), tomadas de los empleados bajo esta sección sea realizado en laboratorios con eficacia demostrada para ese analito particular. (Veáse el apéndice F a esta sección.)

(2) *Examen inicial*. (i) El patrono deberá proveer al patrono un examen inicial (pre-colocación) a todos los empleados cubiertos por el programa de vigilancia médica requerido en el párrafo (l)(1)(i) de esta sección. El examen deberá ser provisto a esos empleados dentro de los 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, lo que ocurra más tarde.

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

(A) Un historial médico y de trabajo detallado, con énfasis sobre: Exposición pasada, presente y anticipada a cadmio; cualquier historial de disfunción renal, cardiovascular, respiratoria hematópoyética, reproductora y/o músculoesquelética; uso actual de medicamentos con potencial de efectos secundarios nefrotóxicos; historia del fumar y estado actual; 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 (β_2 M), estandarizada a gramos de creatinina (g/Cr), con pH especificado, según descrito en el apéndice F a esta sección; y

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

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

(3) *Acción activada por el monitoreo biológico inicial.* (i) Si los resultados de las pruebas iniciales de monitoreo biológico muestran que el nivel de CdU del empleado está en o bajo 3 $\mu\text{g/g Cr}$, el nivel de β_2 -M está en o bajo 300 $\mu\text{g/g Cr}$ y el nivel de CdB en o bajo 5 $\mu\text{g/lwb}$, entonces:

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

(B) Para los empleados previamente expuestos, que estén sujetos a vigilancia médica bajo el párrafo (l)(1)(i)(B) de esta sección, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, β_2 -M y CdB un año después del monitoreo biológico inicial y luego el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (l)(4)(v) de esta sección.

(ii) Para todos los empleados que estén sujetos 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 $\mu\text{g/g Cr}$, el nivel de β_2 -M excede a 300 $\mu\text{g/g Cr}$ o el nivel de CdB excede a 5 $\mu\text{g/lwb}$, el patrono deberá:

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

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

(2) Reevaluar el uso de respirador, si alguno y el programa de respirador;

(3) Revisar las facilidades de higiene;

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

(5) Avaluar el estado e historial como fumador del empleado;

(B) Dentro de 30 días después del reavalúo de exposición, especificado en el párrafo (1)(3)(ii)(A) de esta sección, dar los pasos razonables para corregir cualesquiera deficiencias halladas en el reavalúo que pudieran ser responsables del exceso de exposición a cadmio del empleado; y

(C) Dentro de 90 días después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, proveer un examen médico completo al empleado de acuerdo con los requisitos del párrafo (1)(4)(ii) de esta sección. Después de completar el examen médico, el médico examinador deberá determinar en una opinión médica escrita si remover médicamente al empleado. Si el médico determina que la remoción médica no es necesaria, entonces, hasta que los niveles de CdU del empleado caigan en o bajo 3 µg/g Cr, ₂-M caiga en o bajo 300 µg/g Cr, y el nivel de CdB caiga en o bajo 5 µg/lwb, el patrono deberá:

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

(2) Proveer exámenes médicos anuales de acuerdo con el párrafo (1)(4)(ii) de esta sección.

(iii) Para todos los empleados que estén sujetos a vigilancia médica bajo el párrafo (1)(1)(i) de esta sección, si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdB excede a 15 µg/g Cr o el nivel de CdB exceda a 15 µg/lwb o el nivel de ₂-M exceda a 1,500 µg/g Cr, el patrono deberá cumplir con los requisitos de los párrafos (1)(3)(ii)(A) - (B) de esta sección. Dentro de 90 días después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, el patrono deberá proveer un examen médico completo al empleado, de acuerdo con los requisitos del párrafo (1)(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 biológico obtenidos durante el examen médico ambos muestran que: CdU excede a 15 µg/g Cr o CdB excede a 15 µg/lwb; o ₂-M excede a 1500 µg/g Cr y además el CdU en orina excede a 3 µg/g Cr o CdB excede a 5 µg/lwb, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de la exposición a cadmio a 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 que activa la remoción mandatoria, 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 mandatorias de este párrafo o por determinación médica, hasta que el nivel de CdU del empleado caiga en o bajo 3 µg/g Cr, el nivel de ₂-M caiga en o bajo 300 µg/g Cr y el nivel de CdB caiga en o bajo 5 µg/lwb, el patrono deberá: (A) Reevaluar periódicamente la exposición ocupacional a cadmio;

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

(C) Proveer exámenes médicos semianuales de acuerdo con el párrafo (1)(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 de los párrafos (1)(3)(i)-(iii) de esta sección:

(A) Si los resultados de las pruebas del empleado de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU está en 0 o bajo 3 $\mu\text{g/g Cr}$, el nivel de $_{2}\text{-M}$ está en 0 bajo 300 $\mu\text{g/g Cr}$ y el nivel de CdB está en 0 o bajo 5 $\mu\text{g/lwb}$, entonces, para los empleados actualmente expuestos, el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (1)(3)(i)(A) de esta sección, y para los empleados previamente expuestos, el patrono deberá cumplir con los requisitos del párrafo (1)(3)(i)(B) de esta sección:

(B) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 3 $\mu\text{g/g Cr}$, el nivel de $_{2}\text{-M}$ excede a 300 $\mu\text{g/g Cr}$ o el nivel de CdB excede a 5 $\mu\text{g/lwb}$, el patrono deberá cumplir con los requisitos de los párrafos (1)(3)(ii)(A)-(C) de esta sección; y

(C) Si los resultados de las pruebas de monitoreo biológico inicial muestran que el nivel de CdU excede a 7 $\mu\text{g/g Cr}$, o el nivel de CdB excede a 10 $\mu\text{g/lwb}$, o el nivel de $_{2}\text{-M}$ excede a 750 $\mu\text{g/g Cr}$, el patrono deberá: Cumplir con los requisitos de los párrafos (1)(3)(ii)(A)-(B) de esta sección; y dentro de 90 días después del recibo de los resultados del monitoreo biológico, proveer un examen médico completo al empleado, de acuerdo con los requisitos del párrafo (1)(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 obtenidos durante el examen médico ambos muestran que: CdU excede a 7 $\mu\text{g/g Cr}$; o CdB excede a 10 $\mu\text{g/lwb}$; o $_{2}\text{-M}$ excede a 750 $\mu\text{g/g Cr}$, y además CdU excede a 3 $\mu\text{g/g Cr}$ o CdB excede a 5 $\mu\text{g/lwb}$, entonces el médico deberá remover médicamente al empleado de la 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 que active una remoción mandatoria, 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 mandatorias de este párrafo o por la determinación del médico, entonces hasta que el nivel de CdU del empleado caiga en o bajo 3 $\mu\text{g/g Cr}$, el nivel de $_{2}\text{-M}$ caiga en o bajo 300 $\mu\text{g/g Cr}$ y el nivel de CdB caiga en o bajo 5 $\mu\text{g/lwb}$, el patrono deberá: reevaluar periódicamente la exposición ocupacional del empleado a cadmio; proveer monitoreo biológico de acuerdo con el párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección trimestralmente y proveer exámenes médicos semianuales de acuerdo con el párrafo (1)(4)(ii) de esta sección.

(4) *Vigilancia médica periódica.* (i) Para todo empleado que esté cubierto bajo el párrafo (1)(1)(i)(A) de esta sección, el patrono deberá proveer al menos el nivel mínimo de vigilancia médica periódica, que consiste en exámenes médicos periódicos y monitoreo biológico periódico. Deberá proveerse un examen médico periódico dentro de un año después del examen inicial requerido por el párrafo (1)(2) de esta sección y cada dos años a partir de entonces.

Deberá proveerse muestreo biológico al menos anualmente, ya sea como parte de un examen médico periódico o separadamente, como monitoreo biológico periódico.

(ii) El examen médico periódico deberá incluir:

(A) Un historial médico y de trabajo detallados, o actualización de ellos, con énfasis sobre: Exposición pasada, presente o futura anticipada a cadmio; historial de fumador y estado actual; historial reproductor; uso actual de medicamentos con efectos secundarios de potencial nefrotóxico; cualquier historial de disfunción del sistema renal, cardiovascular, respiratorio, hematopoyético y/o músculoesquelético; 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 de esta sección;

(B) Un examen médico completo con énfasis sobre: Presión sanguínea, el sistema respiratorio y el sistema urinario;

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

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

(E) Monitoreo biológico, según requerido en el párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección;

(F) Análisis de sangre además del análisis requerido bajo el párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección, incluyendo nitrógeno de urea en sangre, conteo de sangre completo y creatinina en suero;

(G) Urinálisis, además del análisis requerido bajo el párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección, incluyendo la determinación de albúmina, glucosa y proteínas de bajo peso molecular y total;

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

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

(iii) Deberá proveerse monitoreo biológico periódico de acuerdo con el párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección.

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

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

(A) Si los niveles de CdU del empleado no exceden a 3 µg/g Cr, CdB no excede a 5 µg/lwb, y ₂-M no excede a 300 µg/g Cr en las pruebas de monitoreo biológico inicial, y si los resultados del monitoreo biológico de seguimiento requerido por el párrafo (1)(3)(i)(B) de esta sección un año después del examen inicial confirman los resultados previos, el patrono puede descontinuar toda la vigilancia médica periódica para ese empleado.

(B) Si los resultados del monitoreo biológico inicial para CdU, CdB o ₂-M excedieran los niveles especificados en el párrafo (1)(3)(i) de esta sección, pero los resultados del monitoreo biológico subsiguiente requeridos por el párrafo (1)(3)(ii)-(iv) de esta sección muestran que los niveles de CdU del empleado ya no exceden a 3 µg/g Cr, CdB no exceden a 5 µg/lwb y los niveles de ₂-M ya no exceden a 300 µg/g Cr, el patrono deberá proveer monitoreo biológico para CdU, CdB y ₂-M un año después de los resultados de su más reciente monitoreo biológico. Si los resultados del monitoreo biológico de seguimiento, especificados en este párrafo confirman los resultados previos, el patrono puede descontinuar toda la vigilancia médica para ese empleado.

(C) Sin embargo, si los resultados de las pruebas de seguimiento especificadas en el párrafo (1)(4)(v)(A) o (B) de esta sección indican que los niveles de CdU, ₂-M o CdB exceden a estos mismos niveles, al patrono se requiere proveer exámenes médicos anuales de acuerdo con las disposiciones del párrafo (1)(4)(ii) de esta sección hasta que el los resultados del monitoreo biológico estén consistentemente bajo estos niveles o el médico examinador determine en una opinión médica escrita que no se requiere vigilancia médica adicional para proteger la salud del empleado.

(vi) No se requiere un examen médico bienal rutinario de acuerdo con los párrafos (1)(3)(i) y (1)(4) de esta sección si los expedientes médicos adecuados muestran que el empleado ha sido examinado de acuerdo con los requisitos del párrafo (1)(4)(ii) de esta sección dentro de los 12 meses pasados. En ese caso, tales expedientes deberán ser mantenidos por el patrono como parte del expediente médico del empleado y el próximo examen médico periódico rutinario deberá proveerse al empleado dentro de los dos años del examen previo.

(5) *Acción activada por los exámenes médicos.* (i) Si los resultados de un examen médico llevado a cabo de acuerdo con esta sección indican cualquier hallazgo de laboratorio o clínico consistente con toxicidad de cadmio que no requieran la acción del patrono bajo el párrafo (1)(2), (3) o (4) de esta sección, el patrono, dentro de los 30 días, deberá reevaluar la exposición ocupacional a cadmio del empleado y tomar la siguiente acción correctiva hasta que el médico determine que ya no son necesarias:

(A) Reevaluar periódicamente. Las prácticas de trabajo e higiene personal del empleado; el uso del respirador, si alguno; el historial y estado de fumador del empleado; el programa de protección respiratoria; las facilidades de higiene; y el mantenimiento y efectividad de los controles de ingeniería relevantes;

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

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

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

(6) *Examen para uso de respirador.* (i) Para determinar la aptitud del empleado para usar respirador, patrono deberá proveer una examen médico que incluya los elementos especificados en el párrafo (1)(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 respirador o no más tarde de 90 días después de que esta sección entre en vigor, lo que sea posterior, 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 una actualización de ello, con énfasis sobre: Pasada exposición a cadmio; historial y estado actual de fumador; cualquier historial de disfunción del sistema renal, cardiovascular, respiratorio, hematopoyético y/o músculoesquelético; una descripción del trabajo para el cual se requiera el respirador y las preguntas 3-11 y 25-32 en el Apéndice D a esta sección;

(B) Una prueba de presión sanguínea;

(C) Monitoreo biológico de los niveles de CdU, CdB y γ -M, de acuerdo con los requisitos del párrafo (1)(2)(ii)(B) de esta sección, a menos que tales resultados ya hayan sido obtenidos dentro de los 12 meses previos; y

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

(ii) Después de revisar toda la información obtenida del examen médico requerido en el párrafo (1)(6)(i) de esta sección, el médico deberá determinar si el empleado es apto para usar un respirador.

(iii) Cuandoquiera que un empleado haya exhibido dificultad en respirar durante una prueba de ajuste de respirador 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 (1)(4)(ii) de esta sección para determinar la aptitud del empleado para usar un respirador.

(iv) Donde los resultados del examen requerido bajo el párrafo (1)(6)(i), (ii) o (iii) de esta sección son anormales deberá considerarse la limitación médica o la prohibición del uso de respirador. Si al empleado se permite usar un respirador, la capacidad del empleado para hacerlo deberá ser evaluada periódicamente por un médico.

(7) *Exámenes de emergencia.* (i) Además de la vigilancia médica requerida en los párrafos (1)(2)-(6) de esta sección, el patrono deberá proveer un examen médico tan pronto como sea

posible a cualquier empleado que haya sido agudamente expuesto 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 síntomas de sobreexposición aguda, según identificado en los párrafos 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 una radiografía del pecho a cualquier empleado a quien en un momento dado el patrono estaba obligado a proveer vigilancia médica bajo los párrafos (l)(1)(i) o (l)(7) de esta sección. Sin embargo, si el último examen satisfizo los requisitos del párrafo (l)(4)(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 los párrafos (l)(3) o (l)(5) de esta sección;

(ii) Sin embargo, para los empleados cubiertos por el párrafo (l)(1)(i)(B) de esta sección, si el patrono ha descontinuado toda la vigilancia médica bajo el párrafo (l)(4)(v) de esta sección, no se requiere examen médico a la terminación del 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 relacionen a la exposición ocupacional del empleado a cadmio;

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

(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 haya usado el equipo; y

(v) Resultados relevantes de los monitoreos biológicos y exámenes médicos previos.

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

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

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

(E) Un narrativo que diga que el médico le explicó al empleado clara y cuidadosamente los resultados del examen médico, incluyendo todos los resultados de monitoría biológica y cualquier condición médica relacionada con la exposición a cadmio, que requiera evaluación o tratamiento posteriores, y cualquier limitación en la dieta del empleado o el uso de medicamentos.

(ii) El patrono deberá obtener prontamente una copia de los resultados de 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 médica escrita, una hoja aclaratoria que explique los resultados.

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

(11) *Protección de remoción médica (MRP)-(i) General.* (A) El patrono deberá remover temporariamente al empleado del trabajo donde haya un exceso de exposición a cadmio en cada ocasión que se requiera la remoción médica bajo el párrafo (l)(3), (l)(4), o (l)(6) de esta sección y en cualquier otra ocasión en que el médico determine en una opinión médica escrita que el empleado deba ser removido de tal exposición. La determinación del médico debe estar basada sobre los resultados de monitoreo biológico, incapacidad para usar un respirador, evidencia de enfermedad, otras señales o síntomas de disfunción o enfermedad relacionada con cadmio o cualquier otra razón considerada médicamente suficiente por el médico.

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

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

(D) Para cualquier empleado que sea médicamente removido bajo las disposiciones del párrafo (l)(11)(i) de esta sección, el patrono deberá proveer monitoreo biológico de seguimiento de acuerdo con (l)(2)(ii)(B) de esta sección al menos cada tres meses y exámenes médicos de seguimiento semianuales hasta que en una opinión médica escrita, el médico examinador determine que el empleado puede ser devuelto a su estado de trabajo previo, según especificado bajo el párrafo (l)(11)(iv)-(v) de esta sección, o el empleado debe ser médicamente removido del exceso de exposición a cadmio.

(E) El patrono no puede devolver a un empleado que haya sido médicamente removido por cualquier razón de su antiguo estado de trabajo hasta que un médico determine en una opinión médica escrita que esa remoción médica continua ya no es necesaria 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 del trabajo donde la exposición a cadmio esté sobre el PEL.

(iii) Donde la remoción esté basada sobre cualquier razón distinta de la incapacidad del empleado en 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 hubiese sido removido debido a que su nivel de CdU, CdB y/o .2-M excedía a los niveles de activación de remoción médica en el párrafo (l)(3) o (l)(4) de esta sección podrá ser devuelto al trabajo con exposición a cadmio en o sobre el nivel de acción hasta que los niveles del empleado de CdU caigan en o bajo 3 µg/g Cr, CdB caiga en o bajo 5 µg/lwb y .2-M caiga en o bajo 300 µg/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 la remoción médica continua un remedio inapropiado, el médico deberá discutir exhaustivamente estos asuntos con el empleado y luego en una determinación escrita puede devolver al trabajador a su antiguo estado de trabajo a pesar de lo que de otro modo serían resultados de monitoreo biológico inaceptablemente altos. A partir de entonces, el empleado devuelto deberá continuar siendo provisto de la vigilancia médica como si aún estuviera en remoción médica, hasta que los niveles de CdU caigan en o bajo 3 µg/g Cr, CdB caiga en o bajo 5 µg/lwb y .2-M caiga en o bajo 300 µg/g Cr.

(vi) Donde un patrono, aunque no esté requerido por el párrafo (l)(11)(i)-(iii) de esta sección hacerlo, remueva al empleado de la exposición a cadmio o de otro modo coloque limitaciones sobre un empleado debido a los efectos de la exposición a cadmio sobre la condición médica del empleado, el patrono deberá proveer los mismos beneficios de protección de remoción médica al empleado bajo el párrafo (l)(12) de esta sección, como si la remoción hubiese sido requerida bajo el párrafo (l)(11)(i)-(iii) de esta sección.

(12) *Beneficios de protección de remoción médica (MRPB).* (i) El patrono deberá proveer MRPB hasta un máximo de 18 meses a un empleado cada vez y mientras el empleado esté bajo remoción médica temporera según el párrafo (l)(11) de esta sección.

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

(iii) Cuando, después de 18 meses en remoción médica debido a los resultados de monitoreo biológico elevados, los resultados de monitoreo del empleado no hayan declinado a un nivel suficientemente bajo para permitir al empleado ser devuelto a su antiguo estado de trabajo:

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

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

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

(13) *Revisión de múltiples médicos.* (i) Si el patrono elige el médico inicial para conducir cualquier examen médico o consulta provista al empleado bajo esta sección, el empleado puede designar un segundo médico para:

(A) Revisar cualquier hallazgo, determinaciones o recomendaciones del médico inicial; y

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

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

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

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

(iii) Si los hallazgos, determinaciones o recomendaciones del segundo médico difieren de los del médico inicial, entonces el patrono y el empleado deben asegurar que los dos médicos se esfuercen para resolver sus desacuerdos.

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

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

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

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

(14) *Determinación de médicos alternos.* El patrono y el empleado o su representante designado pueden estar de acuerdo sobre el uso de cualquier forma alternativa de determinación del médico en lugar de la revisión de múltiples médicos provista por el párrafo (l)(13) de esta sección, siempre que la alternativa sea expeditiva y al menos tan protectora del empleado.

(15) *Información que el patrono debe proveer al empleado.* (i) El patrono deberá proveer una copia de la opinión escrita del médico al empleado examinado dentro de dos semanas después del recibo del mismo.

(ii) El patrono deberá proveer al empleado de una copia de los resultados del monitoreo biológico del empleado y una hoja que explique los resultados dentro de dos semanas después del recibo de los mismos,

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

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

(m) *Comunicación de los riesgos de cadmio a los empleados-(1) General.* En comunicaciones concernientes a los riesgos de cadmio, los patronos deberán cumplir con los requisitos de la norma de Comunicación de riesgo de OSHA, 29 CFR 1910.1200, incluyendo pero no limitado a los requisitos concernientes a los letreros y etiquetas de advertencia, hojas de datos de seguridad de materiales (MSDS), e información y adiestramiento a los empleados. Además, los patronos deberán cumplir con los siguientes requisitos:

(2) *Letreros de advertencia.* (i) Deberá proveerse y desplegarse letreros de advertencia en las áreas reglamentadas. Además, los letreros de advertencia deberán postearse en todas las entradas a las áreas reglamentadas, de modo que los empleados puedan leer el letrero 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 PULMONAR Y RENAL
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 que la leyenda sea visible fácilmente.

(3) *Etiquetas de advertencia.* (i) Los envases de embarque y almacenado que contienen cadmio, compuestos de cadmio, o ropa, equipo, escombros o desechos contaminados con cadmio deberán llevar las 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
EVITESE CREAR POLVO
PUEDE CAUSAR ENFERMEDAD PULMONAR Y RENAL

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

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

(ii) Deberá proveerse el adiestramiento antes o al tiempo de la asignación inicial a un trabajo que envuelva exposición potencial a cadmio y al menos anualmente a partir de entonces.

(iii) El patrono deberá hacer el programa de adiestramiento comprensible al empleado y deberá asegurar que todos los empleados estén informados de lo siguiente:

(A) El riesgo a la salud asociado con la exposición a cadmio, con especial atención a la información incorporada en el apéndice A de 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 el trabajo asignado al empleado;

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

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

(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) Los derechos del empleado de acceso a los expedientes bajo la § 1915.1120(e) y (g).

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

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

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

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

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

(A) La fecha, duración y resultados del monitoreo en términos de un tiempo ponderado promedio (TWA) de ocho horas para cada muestra tomada.

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

(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;

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

(iii) El patrono deberá mantener este expediente por al menos 30 años, de acuerdo con la sección § 1915.1120 de esta parte.

(2) *Datos objetivos para la exención de los requisitos del monitoreo inicial.* (i) Para propósitos de esta sección, los datos objetivos son información que demuestran que un producto o material particular que contiene cadmio; o un proceso, operación o actividad específicos que envuelvan cadmio no pueden liberar polvo o emanaciones en concentraciones en o sobre el nivel de acción aún bajo las peores condiciones de liberación o escape. Pueden obtenerse datos objetivos de un estudio de toda la industria o de pruebas de laboratorio de manufactureros de productos o materiales que contengan cadmio. Los datos que el patrono use de un estudio abarcador en la industria deben obtenerse bajo condiciones de lugar de trabajo que se asemejen mucho a los procesos, tipos de materiales, métodos de control, prácticas de trabajo y condiciones ambientales actuales de las operaciones del patrono.

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

(3) *Vigilancia médica.* (i) El patrono deberá establecer y mantener un expediente preciso para todo empleado cubierto por 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 sus deberes;

(B) Una copia de la opinión escrita del médico y una hoja de explicación para los resultados de las muestras biológicas;

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

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

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

(iii) El patrono deberá asegurar que este expediente sea mantenido por la duración del empleo más 30 años, de acuerdo con § 1915.1120 de esta parte.

(4) *Training.* El patrono deberá certificar que los empleados fueron adiestrados, preparando un expediente de certificación que incluya la identidad de la persona adiestrada, la firma del patrono o la persona que condujera el adiestramiento y la fecha en que se completó el adiestramiento. Los expedientes de certificación deberá ser preparados al completarse el adiestramiento y deberán mantenerse en archivo por un año luego de la fecha del adiestramiento de ese empleado.

(5) *Disponibilidad.* (i) Excepto según dispuesto de otro modo por esta sección, el acceso, a todos

los expedientes que se requieren por los párrafos (n)(1)-(4) de esta sección, deberá ser de acuerdo a las disposiciones de la sección § 1915.1120 de esta parte.

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

(6) *Transferencia de expedientes.* Cuando un patrono cese en el negocio y no haya patrono sucesor para recibir y retener los expedientes por el período prescrito o el patrono tenga la intención de disponer de cualquier expediente que se requiera que sea conservado por al menos 30 años, el patrono deberá cumplir con los requisitos concernientes a la transferencia de expedientes establecida en § 1915.1120(h) de esta parte.

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

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

(p) *Fechas-(1) Fecha de vigencia.* Esta sección 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 como sigue:

(i) *Exposición de monitoreo.* Excepto por los pequeños negocios (19 o menos empleados), 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 del 12 de febrero de 1993. Para pequeños negocios, el monitoreo inicial requerido por el párrafo (d)(2) de esta sección deberá ser completarse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de abril de 1993.

(ii) *Áreas reglamentadas.* Excepto por los pequeños negocios, definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, las áreas reglamentadas que se requiere que sean establecidas por el párrafo (e) de esta sección deberán establecerse tan pronto como sea posible después de que los resultados del monitoreo de exposición sean conocidos y en cualquier caso, no más tarde del 15 de marzo de 1993. Para pequeños negocios, las áreas reglamentadas requeridas 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 del 14 de mayo de 1993.

(iii) *Protección respiratoria.* Excepto por los pequeños negocios definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, la protección respiratoria requerida por el párrafo (g) de esta sección

deberá ser provista tan pronto como sea posible y en cualquier caso no más tarde de 90 días después de la fecha de vigencia de esta sección. Para 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 del 15 de marzo de 1993.

(iv) *Programa de cumplimiento.* Los programas de cumplimiento escritos requeridos por el párrafo (f)(2) de esta sección deberán completarse y estar disponibles para inspección y copia tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de diciembre de 1993.

(v) *Métodos de cumplimiento.* Los controles de ingeniería requeridos por el párrafo (f)(1) de esta sección deberán estar implantados tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de diciembre de 1994. Los controles de prácticas de trabajo deberán implantarse tan pronto como sea posible. Los controles de prácticas de trabajo que estén directamente relacionados a los controles de ingeniería a ser implantados de acuerdo con el plan de cumplimiento, deberán implantarse tan pronto como sea posible, después de que tales controles de ingeniería sean implantados.

(vi) *Facilidades de higiene y comedor.* (A) Deberá proveerse facilidades de lavado de manos, permanentes o temporeras, de acuerdo con 29 CFR 1910.141(d)(1) y (2), tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 12 de febrero de 1993.

(B) Los cuartos de cambio, duchas y facilidades de comedor deberán completarse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de diciembre de 1993.

(vii) *Información y adiestramiento a los empleados.* Excepto por los pequeños negocios definidos 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 ser provistos tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 15 de marzo de 1993. Para pequeños negocios, la información y adiestramiento a los empleados requeridos por el párrafo (m)(4) de esta norma deberán proveerse tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de junio de 1993.

(viii) *Vigilancia médica.* Excepto por los pequeños negocios definidos bajo el párrafo (p)(2)(i) de esta sección, los exámenes médicos iniciales requeridos por el párrafo (l) de esta sección deberán ser provistos tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 15 de marzo de 1993. Para pequeños negocios, los exámenes iniciales requeridos por el párrafo (l) de esta sección deberán ser provistos tan pronto como sea posible y en ningún caso más tarde del 14 de junio de 1993.

(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 las porciones de los apéndices A, B, D, E y F de esta sección estén expresamente incorporados en los requisitos de esta sección, estos apéndices son puramente informales y no tienen la intención de crear obligación adicional alguna, ni de otro modo imponer ni quitar obligaciones existentes.

Apéndice A a la § 1915.1027-Hojas de datos de seguridad de substancia

Cadmio

I. Identificación de substancia

A. Substancia: Cadmio

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

1. TWA PEL: Cinco microgramos de cadmio por centímetro cúbico de aire $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$, promedio de tiempo ponderado (TWA) para un día de trabajo de ocho (8) horas.

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

II. Datos de riesgos a la salud

A. Rutas de exposición: El cadmio puede causar irritación local de la piel y los ojos. El cadmio puede afectar a su salud si lo inhala o si lo ingiere.

B. Efectos de la sobreexposición.

1. Exposición a corto término (aguda): El cadmio es mucho más peligroso por inhalación que por ingestión. Las altas exposiciones a cadmio que pueden ser inmediatamente peligrosas a la vida y a la salud ocurren en trabajos donde los trabajadores manejan grandes cantidades de polvos o emanaciones de cadmio, calientan compuestos que contienen cadmio o superficies recubiertas con cadmio; sueldan con soldadura de cadmio o cortan materiales que contengan cadmio, tal como tornillos.

2. La exposición severa puede ocurrir antes de que aparezcan los síntomas. Los síntomas tempranos pueden incluir irritación ligera del tracto respiratorio superior, sensación de constricción en la garganta, sabor metálico y/o tos. Un período de 1-10 horas puede preceder al comienzo de cortedad de respiración rápidamente progresiva, dolor en el pecho y síntomas parecidos a la influenza con debilidad, fiebre, dolor de cabeza, escalofríos, sudores y dolor muscular. La edema pulmonar aguda usualmente se desarrolla dentro de las 24 horas y alcanza un máximo en tres días. Si no ocurre la muerte por asfíxia, los síntomas pueden resolverse dentro de una semana.

3. Exposición a largo término (crónica). La exposición a largo término o repetida a cadmio, aún a concentraciones relativamente bajas, puede resultar en daño renal y en riesgo aumentado de cáncer del pulmón y de la próstata.

C. Procedimientos de primeros auxilios de emergencia.

1. Exposición de los ojos: El contacto directo puede causar enrojecimiento o dolor. Lave los ojos inmediatamente con grandes cantidades de agua, levantando el párpado inferior y superior. Busque atención médica inmediatamente.

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

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

4. Inhalación: Si se inhala grandes cantidades de cadmio, la persona expuesta debe ser movida al aire fresco enseguida. Si la respiración hubiera cesado, lleve a cabo resucitación cardiopulmonar. Administre oxígeno si lo hubiera disponible. Mantenga a la persona afectada caliente y en reposo. Busque atención médica inmediatamente.

5. Rescate: Mueva a la persona afectada de la exposición peligrosa. Si la persona expuesta se hubiera desmayado, intente el rescate sólo después de notificar a al menos otra persona de la emergencia y poner en efecto los procedimientos de emergencia establecidos. No se accidente. Entienda los procedimientos de rescate de emergencia y conozca la localización del equipo de emergencia antes de que surja la necesidad.

III. Información a los empleados

A. Ropa y equipo protectores

1. Respiradores: Puede requerírsele el uso de un respirador para actividades no rutinarias; en emergencias; mientras su patrono esté en el proceso de reducir las exposiciones a cadmio mediante controles de ingeniería y donde los controles de ingeniería no sean factibles. Si se usa respiradores en el futuro, deben tener la etiqueta de aprobación conjunta de la Mine Safety and Health Administration (MSHA) y el National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). El cadmio no tiene un olor detectable, excepto a niveles muy sobre los límites permisibles de exposición. Si puede oler el cadmio mientras usa un respirador, proceda inmediatamente al aire fresco. Si experimenta dificultad en respirar mientras usa respirador, dígaselo a su patrono.

2. Ropa protectora: Puede requerírsele usar ropa impermeable, guantes, calzado, un protector facial u otra ropa protectora apropiada para evitar el contacto de la piel con cadmio. Donde se requiera la ropa protectora, su patrono debe proveerle ropas limpias según sea necesario para asegurar que la ropa le proteja adecuadamente. El patrono debe sustituir o reparar la ropa protectora que se haya roto o de otro modo dañado.

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

B. Requisitos al patrono.

1. Médicos. Si está expuesto a cadmio en o sobre el nivel de acción, a su patrono se le requiere proveer exámenes médicos, pruebas de laboratorio y un historial médico, de acuerdo a las disposiciones de vigilancia médica bajo el párrafo (1) de esta norma, (Veáse la gráfica sumaria y las tablas en el apéndice A.) Estas pruebas deberán ser provistas sin costo a usted. Además, si usted es accidentalmente expuesto a cadmio bajo condiciones que se conozca o sospeche que constituyan exposiciones tóxicas a cadmio, a su patrono se le requiere facilitarle pruebas especiales.

2. Acceso a expedientes. Todos los expedientes médicos son mantenidos estrictamente confidenciales. Usted y su representante tienen derecho a ver los expedientes de su exposición a cadmio. Sus expedientes de exámenes médicos pueden ser provistos a su médico personal o representante designado por petición suya a su patrono.

3. Observación de monitoreo. A su patrono se le requiere llevar a cabo mediciones que sean representativas de su exposición a cadmio y usted o su representante designado tienen derecho a observar los pasos dados en el procedimiento de medición y a registrar los resultados obtenidos. Cuando el procedimiento de monitoreo tenga lugar en un área donde se requiera el uso de ropa y equipo de protección personal, usted y su representante también deben ser provistos de, y deben usar la ropa y equipo de protección.

C. Requisitos de empleo-Usted no podrá fumar, comer, beber, mascar chicle o tabaco o aplicarse cosméticos mientras trabaja con cadmio en las áreas reglamentadas. Usted no podrá tampoco llevar o guardar tabaco, chicle, comida, bebida o cosméticos en áreas reguladas porque estos productos se contaminan fácilmente con cadmio del lugar de trabajo y pueden por lo tanto crear otra fuente de exposición innecesaria a cadmio.

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

IV. Información al médico

A. Introducción-Las disposiciones de vigilancia médica del párrafo (1) en general están dirigidas a conseguir dos propósitos interrelacionados: Primero, identificar a los empleados en riesgo más alto de efectos adversos a la salud debido a la exposición crónica excesiva a cadmio; segundo, evitar la enfermedad inducida por cadmio; y tercero, detectar y minimizar las enfermedades existentes inducidas por cadmio. El centro de la vigilancia médica en esta norma es el monitoreo temprano y periódico de los indicadores biológicos del empleado: (a) Exposición

reciente a cadmio; (b) Carga corporal de cadmio y; (c) daño renal potencial y actual asociado con la exposición a cadmio.

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

B. Efectos a la salud-Los principales efectos a la salud asociados con la sobreexposición a cadmio están descritos a continuación.

1. Riñón: La enfermedad no maligna de mayor prevalencia observada entre los trabajadores expuestos a cadmio es la disfunción renal. Inicialmente, tal disfunción es manifestada como proteinuria. La proteinuria asociada con la exposición a cadmio está más comúnmente caracterizada por la excreción de proteínas de bajo peso molecular (15,000 a 40,000 MW), acompañada por la pérdida de electrolitos, ácido úrico, cadmio, aminoácidos y fosfato. Los compuestos comúnmente excretados incluyen: beta-2-microglobulina (β_2 -M), proteína ligada a retinol (RBP), cadenas ligeras de inmunoglobulina y lisozima. La excreción de proteínas de bajo peso molecular es característica del daño a los túbulos proximales del riñón (Iwao *et al.*, 1980).

También se ha observado que la exposición a cadmio puede llevar a la excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular tales como albumina, inmunoglobulina G y glicoproteínas (Ex. 29). La excreción de proteínas de alto peso molecular es característicamente indicio de daño a los glomérulos del riñón. Bernard *et al* 1979), sugiere que el daño a los glomérulos y túbulos proximales del riñón pueden estar ambos ligados a la exposición a cadmio, pero pueden ocurrir independientemente uno del otro.

Varios estudios indican que el comienzo de la proteinuria de bajo peso molecular es una señal de daño renal irreversible (Friberg *et al.*, 1974; Roels *et al.* 1982; Piscator 1984; Elinder *et al.*, 1985; Smith *et al.*, 1986). Sobre los niveles específicos de β_2 -M asociados con exposición a cadmio es improbable que los niveles de β_2 -M regresen a lo normal aún cuando la exposición a cadmio sea eliminada mediante la remoción del individuo del ambiente de trabajo de cadmio (Friberg, Ex. 29, 1990).

Algunos estudios indican que tal proteinuria puede ser progresiva; los niveles de β_2 -M observados en la orina aumentan con el tiempo, aún después de que la exposición haya cesado. Véase, por ejemplo, Elinder *et al.*, 1985. Tales observaciones, sin embargo, no son universales y se ha

sugerido que los estudios en los cuales no se ha observado que la proteinuria progrese pueden no haber rastreado por un intervalo de tiempo lo suficientemente largo (Jarup, Ex. 8-661).

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

Después de la exposición prolongada a cadmio, puede desarrollarse proteinuria glomerular, glucosuria, aminoaciduria, fosfaturia e hipercalcemia (Exs. 8-86, 4-28, 14-18). El fósforo, calcio, glucosa y aminoácidos son esenciales a la vida y bajo condiciones normales, su excreción debiera ser regulada por el riñón. Una vez se ha desarrollado la proteinuria de bajo peso molecular, estos elementos se disipan del cuerpo humano. También puede ocurrir la pérdida de función glomerular, manifestada por una disminución en índice de filtración glomerular y un aumento en la creatinina sérica. El daño renal inducido por cadmio eventualmente puede desarrollarse en falla renal crónica y uremia (Ex. 55).

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

2. Marcadores biológicos

Es universalmente reconocido que las mejores mediciones de exposiciones a cadmio y sus efectos, son las mediciones de cadmio en los fluidos biológicos, especialmente orina y sangre. De los dos, CdU es convencionalmente usado para determinar la carga corporal de cadmio en los trabajadores sin enfermedad renal. CdB es convencionalmente usado para monitorizar la más reciente exposición a cadmio. Además, los niveles de CdU y CdB históricamente han sido usados para predecir el porcentaje de población con probabilidad de desarrollar enfermedad renal (Thun *et d,al.*, Ex. L-140-50; WHO Ex.8-674; ACGIH, Exs. 8-667, 140-50).

El tercer parámetro biológico sobre el cual OSHA confía para la vigilancia médica es la β_2 -M en orina (β_2 -M), una proteína de bajo peso molecular. El exceso de β_2 -M ha sido ampliamente aceptado por los médicos y científicos como un indicador confiable de daño funcional a los túbulos proximales del riñón (Exs. 8-447, 144-3-C, 4-47, L-140-45, 19-43-A).

El exceso de β_2 -M ocurre cuando los túbulos proximales ya no pueden reabsorber esta proteína en una manera normal. La falla de los túbulos proximales es una etapa temprana de una clase de enfermedad renal que comúnmente ocurre entre los trabajadores con exposición excesiva a

cadmio. Usado en conjunto con los resultados de las pruebas biológicas que indiquen niveles anormales de CdU y CdB, el hallazgo de β_2 -M excesiva puede establecer para un médico examinador que cualquier enfermedad renal existente esté probablemente relacionada con cadmio (Trs. 6/6/90, pp. 82-86, 122, 134). El límite superior de los niveles normales para cadmio en orina y cadmio en sangre son 3 $\mu\text{g Cd/gramo}$ de creatinina en orina y 5 $\mu\text{gCd/litro}$ de sangre entera, respectivamente. Esos niveles fueron derivados de estudios de población de amplia base.

Tres asuntos confrontan a los médicos en el uso de β_2 -M como un marcador de disfunción renal y daño material. Primero, hay otras causas de niveles elevados de β_2 -M no relacionado a las exposiciones a cadmio, algunas de las cuales pueden ser enfermedades bastante comunes y algunas de las cuales son enfermedades serias (por ejemplo, mieloma o influenza, Exs. 29 y 8-086). Estos pueden ser médicamente evaluados como causas alternativas (Friberg, Ex. 29). También hay otros factores que pueden causar que la β_2 -M se degrade, de modo que los niveles bajos resultarían en trabajadores con disfunción tubular. Por ejemplo, en relación a degradación de β_2 -M, los trabajadores con orina ácida ($\text{pH}<6$), pudieran tener niveles de β_2 -M que estén dentro del alcance "normal" cuando de hecho ha ocurrido la disfunción renal (Ex. L-140-1) y las proteínas de bajo peso molecular son degradadas en orina ácida. Así, es muy importante que se mida el pH de la orina, que las muestras de orina sean manejadas correctamente, i.e., medir el pH de las muestras de orina acabadas de tomar, luego si es necesario, compensar hasta $\text{pH}>6$ (o mayores, para propósitos de embarque), mida el pH nuevamente y luego, congele la muestra para almacenado y embarque. (Veáse también el apéndice F.) Segundo, hay debate sobre el significado patológico de la proteinuria, sin embargo, la mayoría de los expertos cree que los niveles de β_2 -M mayores de 300 $\mu\text{g/g Cr}$ son anormales (Elinder, Ex.55, Friberg, Ex. 29). Tales niveles significan disfunción renal que constituye daño material a la salud. Finalmente, la detección de la β_2 -M a bajos niveles con frecuencia ha sido considerada difícil, sin embargo, muchos laboratorios tienen la capacidad de detectar el exceso de β_2 -M usando juegos (Kit) simples, tales como la prueba Phadebas Delphia que son precisas a niveles de 100 $\mu\text{g.}\beta_2\text{-M M/g Cr U}$ (Ex. L-140-1).

Recomendaciones específicas para maneras de medir β_2 -M y el manejo adecuado de las muestras de orina para evitar la degradación de β_2 -M han sido discutidas por OSHA en el apéndice F, en la sección sobre estandarización de laboratorio. Todas las muestras biológicas deben ser analizadas en un laboratorio que sea eficiente en el análisis de ese analito en particular, bajo el párrafo (1)(1)(iv), (véase el Apéndice F). Específicamente, bajo el párrafo (1)(1)(iv), el patrono ha de asegurar que la recopilación y manejo de muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2 microglobulina en orina (β_2 -M) tomadas de los empleados sean recogidas de manera que asegure la confiabilidad. El patrono también debe asegurar que el análisis de las muestras biológicas de cadmio en orina (CdU), cadmio en sangre (CdB) y beta-2 microglobulina en orina (β_2 -M), tomadas de los empleados, sea realizada en laboratorios con eficiencia demostrada para ese analito en particular. (Veáse el apéndice F.)

3. Cáncer pulmonar y prostático

Los sitios principales para el cáncer asociado con cadmio, parecen ser el pulmón y la próstata (L-140-50). La evidencia para una asociación entre el cáncer y la exposición a cadmio se deriva

de los estudios epidemiológicos y los experimentos con animales. La mortalidad debida al cáncer prostático asociado con cadmio está ligeramente elevada en varias cohortes industriales, pero el número de casos es pequeño y no hay una relación clara de dosis-respuesta. Existe evidencia más substantiva para cáncer pulmonar.

El principal estudio epidemiológico de cáncer del pulmón fue conducido por Thun *et al.*, (Ex. 4-68). Los datos adecuados sobre exposiciones a cadmio estuvieron disponibles para permitir la evaluación de la relación dosis-respuesta entre las exposiciones a cadmio y el cáncer pulmonar. Un exceso estadísticamente atribuido a exposición a cadmio fue observado en este estudio aún cuando las variables confusoras, tales como la co-exposición a arsénico y hábitos de fumar fueron tomadas en consideración. (Ex L-140-50).

La evidencia primaria para cuantificar un enlace entre el cáncer pulmonar y las exposiciones a cadmio de estudios con animales derivan de dos estudios de bioensayos con ratas: uno por Takenaka *et al.*, (1983), el cual es un estudio de cloruro de cadmio y un segundo estudio por Oldiges & Glaser (1990), de cuatro compuestos de cadmio.

Basado en los estudios citados anteriormente, la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), clasificó el cadmio como "B1", un probable carcinógeno humano en 1985 (Ex. 4-4). La International Agency for Research on Cancer (IARC), en 1987 también recomendó que el cadmio fuera listado como un "2A", un probable carcinógeno humano (Ex.4-15). La American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), recientemente ha recomendado que el cadmio sea etiquetado como carcinógeno. Desde 1984, NIOSH ha concluido que el cadmio es posiblemente un carcinógeno en humanos y ha recomendado que las exposiciones sean controladas al nivel más bajo factible.

4. Efectos no carcinogénicos

La penumonitis aguda ocurre de 10 a 24 horas después de la inhalación de altos niveles de emanaciones de cadmio con síntomas tales como fiebre y dolor del pecho (Exs. 30, 8-86B). En casos de exposición extrema puede desarrollarse edema pulmonar y causar la muerte varios días después de la exposición. Hay disponible pocos datos de medición de exposición actual en el nivel de exposición a cadmio aerosuspendido que cause tales efectos pulmonares inmediatos, no obstante, es razonable creer que una concentración de cadmio de aproximadamente 1 mg/m³ durante un período de ocho horas es "inmediatamente peligrosa" (55 FR 4052, ANSI; Ex. 8-86B).

Además de los efectos pulmonares agudos y los efectos crónicos al sistema renal, la exposición a largo término a cadmio puede causar otros efectos severos sobre el sistema respiratorio. Se ha observado la función pulmonar reducida y la enfermedad pulmonar crónica indicadores de enfisema en los trabajadores que han tenido exposición prolongada a polvo o emanaciones de cadmio (Exs. 4-29, 4-22, 4-42, 4-50, 4-63). En un estudio de trabajadores por Kazantzis *et al.*, se halló un exceso estadísticamente significativo de muertes de trabajadores debido a bronquitis crónica, lo que en su opinión estuvo directamente relacionado a las altas exposiciones a cadmio de 1 mg/m³ o más (Tr. 6/8/90, pp. 156-157).

El cadmio no necesita ser respirable para constituir un riesgo. Las partículas de cadmio inspirables que son muy grandes para ser respirables pero lo suficientemente pequeñas para entrar a la región traqueobronquial del pulmón pueden llevar a bronquioconstricción, enfermedad pulmonar crónica y cáncer de esa porción del pulmón. Todas estas enfermedades han sido asociadas con la exposición ocupacional a cadmio (Ex. 8-86B). Las partículas que están constreñidas por su tamaño a las regiones extratorácicas del sistema respiratorio tal como la nariz y los senos maxilares pueden ser tragadas a través del espacio mucociliar y absorbidos al cuerpo (ACGIH Ex. 8-692). El impacto de estas partículas en las vías respiratorias superiores puede llevar a anosmia o a pérdida del sentido del olfato, el cual es un indicador temprano de la sobreexposición entre los trabajadores expuestos a metales pesados. Esta condición es comúnmente informada entre los trabajadores expuestos a cadmio. (Ex. 8-86-B).

C. Vigilancia médica

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

1. Los trabajadores expuestos sobre el nivel de acción están cubiertos;
2. Los trabajadores con exposiciones intermitentes no están cubiertos;
3. Los pasados trabajadores que estén cubiertos reciben monitoreo biológico por al menos un año;
4. Los exámenes iniciales incluyen un cuestionario médico y monitoreo biológico de cadmio en sangre (CdB), cadmio en orina (CdU) y α_2 -M en orina.
5. El monitoreo biológico de estos tres analitos se realiza al menos anualmente; el examen médico completo se realiza bienalmente;
6. Hasta cinco años a partir de la fecha de vigencia de la norma, está requerida la remoción médica cuando el CdU sea mayor de 15 μg / gramos de creatinina (g Cr), o CdB sea mayor de 15 μg / litro de sangre entera (lwb), α_2 -M sea mayor de 1500 μg /g Cr y CdB sea mayor de 5 μg /lwb o CdU sea mayor de 3 μg /g Cr;
7. Comenzado cinco años después de que la norma esté en vigor, los activadores de la remoción médica serán reducidos;
8. Los beneficios de protección de remoción médica han de proveerse por al menos 18 meses;
9. Exámenes médicos iniciales limitados son requeridos para el uso de respirador;
10. Las disposiciones principales están descritas por completo en la sección (l) del texto reglamentario; están señaladas aquí como sigue:

- A. Elegibilidad
- B. Monitoreo biológico
- C. Acciones activadas por los niveles de CdU, CdB y γ -M (Véase las Gráficas y tablas sumarias en el Anejo-1)
- D. Vigilancia médica periódica
- E. Acciones activadas por la vigilancia médica periódica (Véase el apéndice A, Gráficas y tablas sumarias, en el Anejo-1)
- F. Uso de respirador
- G. Exámenes médicos de emergencia
- H. Examen de terminación
- I. Información al médico
- J. Opinión del médico
- K. Protección de remoción médica
- L. Beneficios de protección de remoción médica
- M. Revisión por múltiples médicos
- N. Revisión por médicos alternativos
- O. Información que el patrono da a los empleados
- P. Archivo de expedientes
- Q. Archivo de expedientes en el formulario OSHA 200

11. El sumario antes mencionado de las disposiciones de vigilancia médica, la gráfica sumaria y las tablas para los activadores de acción a diferentes niveles de CdU, CdB y γ -M (en el apéndice A Anejo-1), están incluidos sólo para propósitos de facilitar la comprensión de las disposiciones del párrafo (1)(3) de la norma final de cadmio. El resumen de las disposiciones, la gráfica sumaria y las tablas no añaden ni reducen los requisitos del párrafo (1)(3).

D. Recomendaciones al médico

1. Se recomienda fuertemente que los pacientes con proteinuria tubular sean orientados sobre: Los riesgos de fumar, evitación de nefrotoxinas y ciertas prescripciones y medicamentos

sin receta que pudieran exacerbar los síntomas renales; cómo controlar la diabetes y/o la presión sanguínea; hidratación apropiada, dieta y ejercicios (Ex. 19-2). Se incluye una lista de nefrotoxinas prominentes o comunes. (Véase el apéndice A, Anejo-2.)

2. NO HAGA QUELACIÓN; CONOZCA CUALES DROGAS SON NEFROTOXINAS O ESTÁN ASOCIADAS CON NEFRITIS.

3. La gravedad del daño renal inducido por cadmio se agudiza por el hecho de que no hay tratamiento médico para evitar o reducir la acumulación de cadmio en el riñón (Ex. 8-616). El Dr. Friberg, uno de los principales expertos en toxicidad de cadmio, indicó en 1992, que no hay una forma de agente quelante que pudiera ser usado sin riesgo substancial. Declaró que la proteinuria tubular tiene que ser tratada en la misma manera que los otros desórdenes renales. (Ex. 29).

4. Después de que se reciban los resultados del monitoreo biológico o exámenes médicos del empleado, al patrono se le requiere proveer una hoja de información al paciente, que explique brevemente el significado de los resultados (Véase el Anejo 3 de este apéndice A.)

5. Para información adicional, el médico es referido a los siguientes recursos adicionales:

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

b. El Docket Officer mantiene un expediente de la reglamentación. The Cadmium Docket (H-057A), está localizado en 200 Constitution Avenue, NW., Room N-2625, Washington, DC 20210; teléfono: (202)2190-7894.

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

Num. de "exhibit"	Autor y título del ensayo
8-447.....	Lauwerys et. al., Guide for physicians, "Health Maintenance of Workers Exposed to Cadmium", published by the Cadmium Council.
4-67.....	Takenaka, S., H. Oldiges, H. Konig, D. Hochrainer, G. Oberdorster. "Carcinogenicity of Cadmium Chloride Aerosols in Wistar Rats". JNCI 70:367-373, 1983, (32)
4-68.....	Thun, M. J., T. M. Schnoor, A. B. Smith, W. E. Halperin, R. A. Lemen. "Mortality Among a Cohort of U. S. Cadmium Production Workers-An Update". JNCI 74(2):325-33, 1985. (8)
4-25.....	Ellinder, C. G., Kjellstrom, T., Hogstedt, C., et al., "Cancer Mortality of Cadmium Workers". Brit J. Ind. Med. 42:651-655, 1985. (14)
4-26.....	Ellis, K. J. Et al., "Critical Concentrations of Cadmium in Human Renal Cortex: Dose Effect Studies to Cadmium Smelter Workers" J. Toxicol. Environ. Health 7:691-703, 1981(76).
4-27.....	Ellis, K. J., S. H. Cohn and T. J. Smith. "Cadmium Inhalation Exposure Estimates: Their Significance with Respect to Kidney and Liver Cadmium Burden". J. Toxicol, Environ. Health 15:173-187, 1985.
4-28.....	Falck, F. Y., Jr., Fine, L. J., Smith, R. G., McClatchey, K. D., Annesley, T., England, B., and Schork, A. M. "Occupational Cadmium Exposure and Renal Status". Am. J. Ind. Med. 4:541, 1983. (64)
8-86A.....	Friberg, L., C. G. Elinder, et al., "Cadmium and Health a Toxicological and Epidemiological Appraisal, Volume I, Exposure, Dose, and Metabolism". CRC Pres, Inc., Boca Raton, FL, 1986 (Available from the OSHA Technical Data Center)
8-86B.....	Friberg, L., C. G. Elinder, et al., "Cadmium and Health: A Toxicological and Epimiological Appraisal, Volume II, Effects and Response". CRC Press, Inc., Boca Raton, FL, 1986. (Available from the OSHA Technical Data Center)
L-140-45.....	Elinder, C. G., "Cancer Mortality of Cadmium Workers", Brit. J. Ind. Med., 42, 651-655, 1985.
L-140-50.....	Thun, M., Elinder, C. G., Friberg, L., "Scientific Basis for an Occupational Standard for Cadmium, Am. J. Ind. Med., 20; 629-642, 1991.

V. Hoja de información

La hoja de información (apéndice A, Anejo -3), o otra igualmente explicativa debe serle provista después de que los resultados del monitoreo biológico sean revisados por el médico o, donde aplique, después de cualquier examen médico.

Apéndice A

Anejo 1-Apéndice A Gráfica sumaria y tablas A y B de las acciones activadas por el monitoreo biológico

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

Categorización de los resultados de monitoreo biológico

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

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

Acciones activadas por el monitoreo biológico

(A)

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

(ii) Los resultados de monitoreo biológico para todo empleado bajo la sección (1)(3) deberá determinar las acciones requeridas para ese empleado. Esto es, para cualquier empleado en la categoría de monitoreo biológico C, el patrono llevará a cabo todas las acciones para las cuales hay una X en la columna C del Apéndice A, Tabla B.

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

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

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

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

(B) El usuario del Apéndice A Tablas A y B debe saber que estas tablas están provistas sólo para facilitar la comprensión de las disposiciones relevantes del párrafo (1)(3) de esta sección. El Apéndice A, Tablas A y B no se añaden o quitan nada de estas disposiciones.

Apéndice A Tabla A

Categorización de resultados de monitoreo biológico

Aplicable hasta 1998 solamente

Marcador biológico	Categorías de resultados de monitoreo		
	A	B	C
Cadmio en orina (CdU) (µg/g creatinina).....	.3	>3 y. 15	>15
β ₂ -microglobulina (β ₂ -M) (µg/g creatinina).....	300	>300 y. 1500	>1500*
Cadmio en sangre (CdB)(µg/litro sangre entera).....	.5	>5 y. 15	>15

* Si los niveles de β₂-M de un empleado están sobre 1,500 µg/g creatinina, para que la remoción médica mandatoria esté requerida (Véase el Apéndice A Tabla B.); debe ocurrir además cualquiera de lo siguiente: que el nivel de CdU del empleado sea >3µg/g creatinina o que el nivel de CdB sea >5 µg/litro de sangre entera.

Aplicable a partir del 1ero de enero de 1999

Marcador biológico	Categorías de resultados de monitoreo		
	A	B	C
Cadmio en orina (CdU) (µg/g creatinina).....	.3	>3 y .7	>7
β ₂ -microglobulina (β ₂ -M) (µg/g creatinina).....	.300	>300 y .750	>750*
Cadmio en sangre (CdB)(µg/litro sangre entera).....	.5	>5 y .10	>10

* Si los niveles de β₂-M de un empleado están sobre 750 µg/g creatinina, para que la remoción médica mandatoria esté requerida (Véase el Apéndice A Tabla B.), debe ocurrir además cualquiera de lo siguiente: que el nivel de CdU del empleado sea >3µg/g creatinina o que el nivel de CdB sea >5 µg/litro de sangre entera.

Apéndice A Tabla B- Acciones determinadas por el monitoreo biológico

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

Acciones requeridas	Categoría de resultado de monitoreo		
	A ¹	B ¹	C ¹
(1) Monitoreo biológico:			
(a) Anual.....	X		
(b) Semianual.....		X	
(c) Trimestral.....			X
(2) Examen médico:			
(a) Bienal.....	X		
(b) Anual.....		X	
(c) Semianual.....			X
(d) Dentro de 90 días.....		X	X
(3) Avalúos dentro de dos semanas:			
(a) Exposición excesiva a cadmio.....		X	X
(b) Prácticas de trabajo.....		X	X
(c) Higiene personal.....		X	X
(d) Uso de respirador.....		X	X
(e) Historial de fumador.....		X	X
(f) Facilidades de higiene.....		X	X
(g) Controles de ingeniería.....		X	X
(h) Corregir dentro de 30 días.....		X	X
(i) Avaluar las exposiciones periódicamente.....			X
(4) Remoción médica a discreción.....		X	X
(5) Remoción médica mandatoria.....			X ²

¹ Para todos los empleados cubiertos por la vigilancia médica exclusivamente debido a la exposición antes de la fecha de vigencia de esta norma, si están en la categoría A, el patrono deberá seguir los requisitos de los párrafos (1)(3)(i)(B) y (1)(4)(v)(A). Si están en la categoría B o C, el patrono deberá seguir los requisitos de los párrafos (1)(4)(v)(B)-(C).

²Nota de alcance en la Tabla A, Apéndice A.

Apéndice A-Anejo-2: Lista de medicamentos

Una lista de los medicamentos más comunes que el médico y el empleado pueden desear revisar probablemente incluya algunos de los siguientes: (1) Anticonvulsivos: Parametadiona, fenitoina (phenytoin), trimetadona (trimethadone); (2) drogas antihipertensión; Captopril, metyldope; (3) antimicrobios: cefalosporinas, etambutol; (4) agentes antineoplásticos: Cisplatin, methotrexate, mitomycin-C, nitrosoureas, radiación; (4) diuréticos sulfonamidas: Acetazolamide, chorthalidone, furosemide, tiazidas; (5) alkanos halogenados, hidrocarburos y disolventes que pueden ocurrir en algunos escenarios: tetracloruro de carbono, glicol de etileno, tolueno, medios de contraste radiográfico yodados; drogas antiinflamatorias no esteroideas; y (7) otros compuestos misceláneos. Acetaminofen, alopurinol, anfetaminas, azatioprina, cimetidina, ciclosporina, litio, metoxyflurano, metiseriga, D-penicilamina, phenacetin, fenendione. Una lista de las drogas asociadas con la nefritis intersticial aguda incluye: (1) Drogas antimicrobiales: Cefalosporinas, cloranfenicol, colostina, eritromicina, etambutol, isomiazida, ácido para-aminosalicilático, penicilinas, polomixin B, rifampin, sulfonamides, tetraciclinas y vancomycin; (2) otras drogas misceláneas: Alopurinol, antipirene, azalotropina, captopril, cimetidine, clorfibrate, metildopa, phenindione, fenilpropanolamina, phenytoin, probenecid, sulfipyrazone, diuréticos sulfonamidas, triamterene; y (3) metales: bismuto, oro.

Esta lista ha sido derivada de los libros de textos médicos comúnmente disponibles (e.g., Ex. 14-18). La lista ha sido incluida meramente para facilitar la comprensión del médico, el patrono y el empleado. La lista no representa una opinión o política oficial de OSHA en relación al uso de estos medicamentos para los empleados particulares. El uso de tales medicamentos debe estar bajo la discreción médica.

Anejo 3-Monitoreo biológico y resultados de los exámenes médicos

Empleado _____
Fecha de la prueba _____
Cadmio en orina _____ $\mu\text{g/g Cr}$ - Niveles normales: 53 $\mu\text{g/lwb}$.
.2-M en orina _____ $\mu\text{g/Cr}$ -Niveles normales, 300 $\mu\text{g/g Cr}$.
Resultados del examen físico: N/A _____
Satisfactorio _____ Insatisfactorio _____ (ver al médico nuevamente)
Revisión del médico de la prueba de función pulmonar: N/A _____ Normal _____ Anormal.
Próximo monitoreo biológico o exámenes médicos programados para _____

El programa de monitoreo biológico ha sido diseñado con tres propósitos principales: 1) Para identificar el empleado en riesgo de efectos adversos a la salud debido a exposición excesiva y crónica a cadmio; 2) para evitar las enfermedades inducidas por cadmio y 3) para detectar y minimizar las enfermedades ya existentes inducidas por cadmio.

Los niveles de cadmio en orina y sangre proveen un estimado de la cantidad total de cadmio en el cuerpo. La cantidad de proteína específica en la orina (beta - 2 microglobulina), indica cambios en la función renal. Las tres pruebas deben ser evaluadas juntas. Un sólo resultado ligeramente elevado pudiera no ser importante si la prueba subsiguiente indica que los resultados

son normales y el lugar de trabajo ha sido evaluado para disminuir las posibles fuentes de exposición a cadmio. Los niveles de cadmio o beta-2-microglobulina pueden cambiar durante un período de días o meses y el tiempo necesario para que ocurran esos cambios es diferente para cada trabajador.

Si los resultados para el monitoreo biológico están sobre los "altos niveles" específicos (cadmio en orina mayor de 10 microgramos por gramo de creatinina ($\mu\text{g/g Cr}$), cadmio en sangre mayor de 10 microgramos de sangre entera ($\mu\text{g/lwb}$), o beta-2-microglobulina mayor de 1000 microgramos por gramo de creatinina ($\mu\text{g/g Cr}$), el trabajador tiene mucha mayor probabilidad de desarrollar otras enfermedades renales.

Un modo de medir función renal es midiendo la beta-2-microglobulina en la orina. La $\beta_2\text{-M}$ es una proteína que se halla normalmente en la sangre según va siendo filtrada en el riñón y el riñón reabsorbe o retorna casi toda la $\beta_2\text{-M}$ a la sangre. Una cantidad muy pequeña (menos de 300 $\mu\text{g/g Cr}$ en la orina) de $\beta_2\text{-M}$ no es reabsorbida a la sangre, sino que es liberada a la orina. Si el cadmio daña el riñón, la cantidad de beta-2-microglobulina en orina aumenta porque las células renales no pueden reabsorber la $\beta_2\text{-M}$ normalmente. Un aumento en la cantidad de $\beta_2\text{-M}$ en la orina es una señal temprana de disfunción renal. Un pequeño aumento en la $\beta_2\text{-M}$ en orina servirá como señal de advertencia temprana de que el trabajador puede estar absorbiendo cadmio del aire, de cigarrillos contaminados en el lugar de trabajo o al comer en áreas que estén contaminadas con cadmio.

Aún si el cadmio causa cambios permanentes en la capacidad del riñón para reabsorber $\beta_2\text{-M}$ y la $\beta_2\text{-M}$ está sobre los "altos niveles", la pérdida de función renal puede no llevar a ningún problema de salud serio. También, la función renal naturalmente declina según la gente envejece. El riesgo de cambio en función renal para trabajadores que tienen resultados de monitoreo biológico entre los "valores normales" y los "altos niveles" no es bien conocido. Algunas personas son más tolerantes al cadmio, mientras que otras son más susceptibles.

Para cualquiera con un aumento aún ligero de $\beta_2\text{-M}$, cadmio en orina o cadmio en sangre, es muy importante proteger al riñón de daño subsiguiente. El daño renal puede venir de fuentes distintas a la exposición excesiva a cadmio, así que también se recomienda que si los niveles del trabajador son "altos", debe recibir consejería sobre tomar más agua; evitar el tabaco contaminado con cadmio y ciertos medicamentos (nefrotoxinas, acetaminofen); controlar la dieta, el consumo de vitaminas, presión sanguínea y diabetes, etc.

Apéndice B a § 1915.1027-Guías técnicas de sustancia para cadmio

I. Metal de cadmio.

A. Datos físicos y químicos

1. Identificación de sustancia

Nombre químico: Cadmio

Fórmula: Cd

Peso molecular: 112.4.

Chemical Abstract Service (CAS) Registry No.: 7740-43-9.

Otros identificadores: RETCS EU9800000; EPA D006; DOT 2570 53.

Sinónimos: *Cadmio coloidal; Kadmium* (alemán): CI 77180.

2. Datos físicos

Punto de ebullición: (760 mm Hg): 765° C

Punto de fundición: 321° C.

Gravedad específica: (H₂O=@ 20° C); 8.64.

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

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

B. Datos sobre incendios, explosión y reactividad.

1. Incendio

Riesgos de incendio y explosión: El metal finamente dividido es pirofórico, esto es, el polvo es un severo riesgo de incendio y un riesgo de explosión moderado al ser expuesto al calor o llamas. El material incendiado reacciona violentamente con agentes extintores tales como agua, espuma, bióxido de carbono y halón.

Punto de inflamación: Inflamable (polvo).

Medios extintores: Arena seca, dolomita seca, grafito seco o cloruro de sodio.

2. Reactividad.

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad:

Es estable cuando se mantiene en un contenedor sellado bajo temperaturas y presiones normales, pero el polvo puede encenderse el contacto con el aire. El metal pierde el brillo en aire húmedo.

Incompatibilidades: Nitrato de amonio, condensado; Reacciona violentamente o explosivamente con polvo de cadmio bajo 20° C. Ácido hidrosulfúrico; ocurre explosión violenta después de 30 minutos. Ácidos: Reacciona violentamente, forma gas hidrógeno. Agentes oxidantes o metales: fuerte reacción con polvo de cadmio, fluoruro de nitrilo a temperatura

ligeramente elevada: ocurre incandescencia o resplandor. Selenio: reacciona exotérmicamente. Amonia: Reacción corrosiva. Bióxido de azufre: reacción corrosiva. Agentes extintores de incendios (agua, espuma, bióxido de carbono y halón): Reacciona violentamente. Teluro: Reacción incandescente en atmósferas de hidrógeno.

Productos peligrosos de descomposición: El metal calentado rápidamente forma emanaciones de óxidos de cadmio altamente tóxicas de color castaño.

C. Procedimientos para derrames, escapes y disposición.

1. *Medidas a tomarse si los materiales son liberados o derramados.* No toque material derramado. Detenga el escape, si puede hacerlo sin riesgo. No deje entrar agua dentro del envase. Para derrames grandes, contenga con un dique el derrame para su disposición posterior. Mantenga alejadas a las personas innecesarias. Aísle el área de riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 Section 304, requiere que un escape igual o mayor que la cantidad informable para esta sustancia (una (1) libra), debe ser inmediatamente informado al comité de planificación de emergencia local, la comisión de respuesta de emergencia del estado y National Response Center (800) 424-8802; en el área metropolitana de Washington, D.C. (202) 426-2675.

II. Oxido de cadmio.

A. Datos físicos y químicos.

1. Identificación de sustancia.

Nombre químico: Oxido de cadmio.

Fórmula: CdO.

Peso molecular: 128.4.

CAS No.: 1306-19-0.

Otros identificadores: RTECS EV1929500.

Sinónimos: Kadmu tlenek (brillo).

2. Datos físicos.

Punto de ebullición (760 mm Hg); se descompone a 950° C

Punto de fundición: 1500° C

Gravedad específica: ((H₂O = 1@ 20° C); 7.0

Solubilidad: Insoluble en agua; soluble en ácidos y alcalinos.

Apariencia: cristales rojizos o castaños

B. *Datos sobre incendio, explosión y reactividad*

1. *Incendio*

Riesgos de incendio y explosión: Poco peligro de fuego cuando se expone al calor o una flama.

Punto de inflamación: Ininflamable.

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

2. *Reactividad*

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad: Estable bajo temperatura y presión normal.

Incompatibilidades: El magnesio puede reducir el CdO₂ explosivamente al calentarse.

Productos peligrosos de la descomposición: Emanaciones tóxicas de cadmio.

C. *Procedimientos de derrame, escape y disposición .*

1. *Medidas a tomarse si el material es liberado o derramado.* No toque el material derramado. Detenga el escape, si puede hacerlo sin riesgo. Para pequeños derrames, recoja con arena u otro material absorbente y coloque en envases para su disposición posterior. Para derrames secos pequeños, use una pala limpia para colocar el material en envases limpios, secos y luego tape. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, contenga con un dique lejos del derrame para disposición posterior. Mantenga a las personas innecesarias alejadas. Aísle el área de riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986 Section 304 requiere que un escape igual o mayor que la cantidad informable para la substancia (una (1) libra), debe ser inmediatamente informada al comité de planificación de emergencias local, la comisión de respuesta de emergencia del estado y al National Response Center (800) 424-8802; en el área metropolitana de Washington, DC (202) 426-2675.

III. Sulfito de cadmio

A. *Datos físicos y químicos*

1. *Identificación de substancia.*

Nombre químico: Sulfito de cadmio

Fórmula: CdS

Peso molecular: 144.5

CAS No.: 1306-23-6

Otros identificadores: RTECSs EV3150000.

Sinónimos: Amarillo aurora, Dorado de cadmio 366, Amarillo limón de cadmio 527; cadmio naranuja, rosa pitimini (primrose) 819; Sulfito de cadmio; Amarillo de cadmio; Amarillo de cadmio 000; Amarillo de cadmio Conc. Deep; Amarillo de cadmio conc. Dorado; Amarillo de cadmio conc. limón; Amarillo de cadmio Conc. Prímula; Amarillo de cadmio Oz. Oscuro; Amarillo de cadmio prímula (primrose) 47-1400; Amarillo de cadmio 106 conc.; Amarillo de cadmio 892; Amarillo cadmopur dorado N; Amarillo Cadmopur; Capsebon; C.I. 77199; C.I. Pigmento Anaranjado 20; Pigmento amarillo 37; Amarillo limón Ferro; Anaranjado amarillo Ferro; Greenockite; NCI; C02711.

2. Datos físicos.

Punto de ebullición: (760 mm Hg): sublima en N₂ 980° C.

Punto de fundición: 1750° c (100 atm)

Gravedad específica: (H₂O = 1@ 20° C); 4.82.

Solubilidad: Ligeramente soluble en agua; soluble en ácido.

Apariencia: Cristales amarillo pálido o amarillo anaranjado.

B. . Datos de explosión y reactividad. Incendio

1. Incendio.

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

Punto de inflamación: Ininflamable.

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

2. Reactividad:

Condiciones que contribuyen a la inestabilidad: Generalmente no reactivo bajo condiciones normales. Reacciona con ácidos para formar el gas tóxico sulfuro de hidrógeno.

Incompatibilidades: Reacciona vigorosamente con yodomocloruro.

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

C. *Procedimientos de derrames, escapes y disposición.*

1. *Medidas a tomarse si el material es liberado o derramado.* No toque el material derramado. Detenga el escape si puede hacerlo sin riesgo. Para pequeños derrames secos, con una pala limpia coloque el material en un envase limpio, seco y tape. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, contenga con un dique lejos del derrame para disposición posterior. Mantenga alejadas a las personas innecesarias. Aísle el riesgo y deniegue la entrada.

IV. Cloruro de cadmio

A. *Datos físicos y químicos*

1. *Identificación de sustancia*

Nombre químico: Cloruro de cadmio.

Fórmula: CdCl₂

Peso molecular: 183.3.

CAS No. 10108-64-2.

Otros identificadores: RETCS EY0175000.

Sinónimos: Caddy, Dicloruro de Cadmio, NA 2570 (DOT); UI-CAD; diclorocadmio.

2. *Datos físicos:*

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

Punto de fundición: 568° C.

Gravedad específica: (H₂O=1 @ 20° C); 4.05.

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

Apariencia: Cristales blancos pequeños.

B. *Datos de incendio, explosión y reactividad.*

1. *Incendio.*

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

Punto de inflamación: Ininflamable.

Medio extintor: Químico seco, bióxido de carbono, rocío de agua o espuma.

2. Reactividad:

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

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

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

C. Procedimientos de derrame, escape y disposición.

1. *Medidas a tomarse si los materiales son liberados o derramados.* No toque los materiales derramados. Detenga el escape, si puede hacerlo sin riesgo. Para derrames secos pequeños. Coloque el material con una pala limpia en envases limpios, secos y cubra. Mueva los envases del área del derrame. Para derrames grandes, haga un dique lejos del derrame, para disposición posterior. Mantenga alejadas a las personas innecesarias. Aísle el riesgo y deniegue la entrada. La Superfund Amendments and Reauthorization Act of 1986, Sección 304 requiere que un escape igual a o mayor que la cantidad informable para esta sustancia (100 libras), debe ser inmediatamente informada al comité de planificación de emergencia local, la comisión de respuesta de emergencia estatal y el National Response Center (800) 424-8802, en el área metropolitana de Washington, DC., (202) 426-2675.

Apéndice C a § 1915.1027-Procedimientos de pruebas de ajuste cualitativas y cuantitativas.

I. Protocolos de pruebas de ajuste

A. General. El patrono deberá incluir las siguientes disposiciones en los procedimientos de pruebas de ajuste. Estas provisiones aplican tanto a la prueba de ajuste cualitativa (QLFT) como a la cuantitativa (QNFT). Todas las pruebas deben ser conducidas anualmente.

1. Al sujeto de prueba deberá permitírsele elegir el respirador más cómodo de una selección que incluya respiradores de varios tamaños de diferentes fabricantes. La selección deberá incluir al menos tres tamaños de caretas elastoméricas del tipo de respirador que haya de ser probado, i.e., tres tamaños de media careta o tres tamaños de careta completa. Debe proveerse respiradores de cada tamaño de al menos dos fabricantes.

2. Antes del proceso de selección, al sujeto de prueba se le deberá mostrar cómo ponerse el respirador, cómo debe ser colocado sobre la cara, cómo ajustar la tensión de las correas y cómo determinar un ajuste cómodo. Deberá haber disponible un espejo para asistir al sujeto a

evaluar el ajuste y la colocación del respirador. Esta instrucción no puede constituir el adiestramiento formal sobre el uso de respirador; es sólo un repaso.

3. Se le deberá informar al sujeto de prueba de que se le pedirá que seleccione el respirador que provea el ajuste más cómodo. Cada respirador representa un tamaño y forma diferentes y si se ajusta, mantiene y usa apropiadamente, proveerá protección substancial.

4. Deberá instruirse al sujeto de prueba a probarse la careta en la cara y eliminar aquellas que obviamente no provean un ajuste cómodo.

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

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

- (a) Posición de la máscara sobre la nariz;
- (b) Espacio para la protección de los ojos;
- (c) Espacio para hablar; y
- (d) Posición de la máscara sobre la cara y las mejillas;

7. Deberá usarse los siguientes criterios para ayudar a mantener la adecuacidad del ajuste del respirador:

- (a) Barbilla apropiadamente colocada;
- (b) Tensión adecuada de las correas, no demasiado apretadas;
- (c) Ajuste al puente de la nariz;
- (d) Respiradores del tamaño adecuado para cubrir la distancia de la nariz a la barbilla;
- (e) Tendencia del respirador a resbalarse; y
- (f) Autoobservación en un espejo para evaluar el ajuste y la posición del respirador.

8. El sujeto de prueba deberá conducir los cotejos de presión positiva y negativa según descritos a continuación o en ANSI Z88.2-1980. Antes de conducir las pruebas de presión negativa o positiva, al sujeto de prueba se le deberá decir que se asiente la máscara sobre la cara moviendo la cabeza de un lado al otro y arriba y abajo lentamente, mientras se hace unas cuantas respiraciones profundas. Otra careta deberá ser seleccionada y vuelta a probar si el sujeto de prueba falla las pruebas de cotejo de ajuste.

(a) *Prueba de presión positiva.* Cierre la válvula de exhalación y exhale suavemente en la careta. El ajuste facial es considerado satisfactorio si puede crearse una ligera presión positiva dentro de la careta sin evidencia de escape de aire hacia afuera en el sello. Para la mayoría de los

respiradores, este método de prueba de escape requiere que el usuario primero quite la cubierta de la válvula de exhalación antes de cerrar la válvula de exhalación y cuidadosamente volverla a poner después de la prueba.

(b) *Prueba de presión negativa.* Cierre la abertura de entrada del canasto o cartuchos cubriéndola con la palma de la mano o volviendo a colocar los sellos de los filtros. Inhale suavemente, de modo que la careta colapse ligeramente y sostenga la respiración por 10 segundos. Si la careta permanece en su condición ligeramente colapsada y no ocurre infiltración de aire al interior, la hermeticidad del respirador se considera satisfactoria.

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

10. Si un sujeto de prueba exhibe dificultad en respirar durante estas pruebas, deberá ser referido a un médico adiestrado en enfermedad respiratoria o medicina pulmonar para determinar, de acuerdo con el párrafo (1)(2) y (3) de esta norma, si el sujeto de prueba puede usar un respirador mientras realiza sus deberes.

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

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

- (a) Nombre del empleado;
- (b) Tipo de respirador;
- (c) Marca, tamaño de respirador;
- (d) Fecha de la prueba; y
- (e) Donde se use QNFT, el factor de ajuste y el registro de la gráfica de cinta y otros registros de los resultados de la prueba. El expediente deberá mantenerse hasta que se administre la próxima prueba de ajuste.

13. Régimen de ejercicios. Antes del comienzo de la prueba de ajuste, al sujeto de prueba deberá darse una descripción de la prueba de ajuste y las responsabilidades del sujeto de prueba durante los procedimientos de prueba. La descripción del proceso deberá incluir la descripción de los ejercicios de prueba que el sujeto va a estar realizando. El respirador a ser probado deberá usarse por al menos cinco minutos antes del comienzo del factor de ajuste.

14. Ejercicios de prueba. El sujeto de prueba deberá realizar ejercicios en el ambiente de prueba, de la manera descrita a continuación:

- (a) Respiración normal. En posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar

normalmente.

(b) Respiración profunda. En posición normal de pie, sin hablar, el sujeto deberá respirar lenta y profundamente, teniendo cuidado de no hiperventilar.

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

(d) Mover la cabeza hacia arriba y hacia abajo. De pie, el sujeto deberá mover lentamente su cabeza de arriba hacia abajo.

(e) Hablar. El sujeto deberá hablar en voz alta fuerte y lentamente de modo que sea oído por el conductor de la prueba. El sujeto puede leer de un texto preparado tal como el Pasaje Arcoiris, contar regresivo desde 100, o recitar un poema o canción memorizados.

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

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

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

B. Protocolos de pruebas de ajuste cualitativas (QLFT)

1. *General*

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos que deberán asumir toda la responsabilidad de implantar el programa de pruebas de ajuste cualitativas.

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

(c) El patrono deberá asegurarse de que el equipo de QLFT se mantenga limpio y bien mantenido, de modo que opere dentro de los parámetros para los cuales fue diseñado.

2. *Protocolo de Acetato de Isoamilo*

(a) Prueba de selección de umbral de olor. La prueba de selección de umbral de olor,

realizada sin usar un respirador, tiene la intención de determinar si el individuo probado puede detectar el olor del acetato de isoamilo.

- (1) Se requiere tres tarros de cristal de un litro con tapas de metal.
- (2) Agua sin olor (por ejemplo, agua destilada o agua de manantial), a aproximadamente 25° C deberá ser usada para las soluciones,
- (3) La solución básica de acetato de isoamilo (IAA) (también conocido como acetato de isopentilo), es preparada añadiendo 1 cc de IAA puro a 800 cc de agua libre de olor en un tarro de un litro y agitado por 30 segundos. Deberá prepararse una nueva solución al menos semanalmente.
- (4) La prueba de selección deberá ser conducida en un cuarto separado del cuarto usado para la prueba de ajuste actual. Los dos cuartos deberán estar bien ventilados y no deberán estar conectados al mismo sistema de ventilación recirculante.
- (5) La solución de prueba de olor es preparada en un segundo tarro colocando 0.4 cc de la solución de base en 500 cc de agua sin olor, usando un gotero o pipeta limpios. La solución deberá agitarse por 30 segundos y permitir que se asiente por dos o tres minutos, de modo que la concentración de IAA sobre el líquido alcance el equilibrio. La solución deberá ser usada por sólo un día.
- (6) Deberá prepararse un blanco de prueba en un tercer tarro añadiendo 500 cc de agua sin olor.
- (7) La prueba de olor y los tarros del blanco de prueba deberán estar etiquetados 1 y 2 para identificación. Las etiquetas deberán colocarse sobre la tapa de modo que puedan rasparse, secarse y cambiarse periódicamente para mantener la integridad de la prueba.
- (8) Deberá mecanografiarse las siguientes instrucciones en una tarjeta y colocarse en la mesa frente a los dos tarros de prueba (i.e., 1 y 2); " El propósito de esta prueba es determinar si puede oler el aceite de banana a bajas concentraciones. Las dos botellas frente a usted contienen agua. Una de estas botellas también contiene una pequeña cantidad de aceite de banana. Asegúrese de que las tapas estén apretadas, luego agite la botella por dos segundos. Abra la tapa de cada botella, una a la vez y huela la boca de la botella. Indique al conductor de la prueba qué botella contiene el aceite de banana."
- (9) Las mezclas usadas en la prueba de detección de olor de IAA deberán prepararse en un área separada de donde se realice la prueba, para evitar la fatiga olfativa en el sujeto.
- (10) Si el sujeto es incapaz de identificar correctamente la botella que contiene la solución de prueba de olor, no deberá realizarse la prueba de ajuste cualitativa IAA.
- (11) Si el sujeto de prueba identifica correctamente la botella que contiene la solución de prueba de olor, el sujeto de prueba puede proceder a la selección del respirador y la prueba de

ajuste.

(b) Prueba de ajuste de acetato de isoamilo-

(1) La cámara de prueba de ajuste deberá ser similar a un forro transparente de tambor de 55 galones suspendido invertido sobre un marco de dos pies de diámetro de modo que la parte de arriba de la cámara esté alrededor de seis pulgadas sobre la cabeza del sujeto. La parte de arriba del centro interior de la cámara deberá tener un gancho suspendido.

(2) Todo respirador usado para el ajuste y las pruebas de ajuste deberán estar equipadas con cartuchos de vapor orgánicos u otra protección contra vapores orgánicos. Los cartuchos o máscaras deberán cambiarse al menos semanalmente.

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

(4) Una copia de los ejercicios de prueba y cualquier texto preparado del cual el sujeto de prueba haya de leer deberán estar pegados al interior de la cámara de pruebas.

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

(6) Dejar pasar dos minutos para que la concentración de IAA se establezca antes de comenzar los ejercicios de prueba de ajuste. Este sería un tiempo apropiado para hablar con el sujeto de prueba para explicarle la prueba de ajuste, la importancia de su cooperación y el propósito de los ejercicios de cabeza y para demostrar algunos de los ejercicios.

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

(8) Si el ajuste del respirador fuera inadecuado, el sujeto deberá regresar al cuarto de selección y remover el respirador, repetir la prueba de sensibilidad de olor, seleccionar y ponerse otro respirador, regresar a la cámara de prueba y nuevamente comenzar el procedimiento descrito en el párrafo (1)(B)(2)(b)(1) al (7) de este apéndice. El proceso continúa hasta que se encuentre el respirador que ajuste bien. De fallarse la prueba de sensibilidad de olor, el sujeto deberá esperar cinco minutos antes de volverse a probar. La sensibilidad al olor visualmente se recupera para este tiempo.

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

de salir de la cámara.

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

3. Protocolo de Humo Irritante

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

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

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

(d) Advierta al sujeto de prueba de que el humo puede ser irritante a los ojos e instrúyalo a mantener sus ojos cerrados mientras se lleva a cabo la prueba.

(e) El conductor de la prueba deberá dirigir la corriente de humo irritante del tubo de humo hacia el área del sello facial del sujeto de prueba. Deberá comenzar al menos a 12 pulgadas de la careta y gradualmente moverse hasta una pulgada, moviéndose alrededor de todo el perímetro de la máscara.

(f) El ejercicio identificado en la sección I(A)(14), anterior, deberá ser realizado por el sujeto de prueba mientras el sello del respirador es retado por el humo.

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

(h) La prueba de ajuste deberá ser realizada en una localización con ventilación de educación para evitar la contaminación general del área de prueba por el agente de prueba.

4. Protocolo de Solución de Aerosol de Sacarina.

Todo el procedimiento de selección y prueba deberá ser explicado al sujeto de prueba antes de conducirse la prueba de selección.

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

(1) Los sujetos de selección de umbral, así como de la prueba de ajuste deberán usar un recintado o capucha de aire alrededor de la cabeza y los hombros que sea de aproximadamente 12 pulgadas de diámetro por 14 pulgadas de alto con al menos la porción del frente transparente y que permita el libre movimiento de la cabeza cuando se use un respirador. Un recintado substancialmente similar a la capucha de 3M, partes # FT 14 y # FT 15 combinadas, es adecuado.

(2) El recintado de prueba deberá tener un agujero de $\frac{3}{4}$ de pulgada frente a la nariz y boca del sujeto de prueba para acomodar la boquilla del nebulizador.

(3) El sujeto de prueba deberá ponerse la capucha de prueba. Durante la prueba de selección de umbral, el sujeto de prueba deberá respirar con la boca abierta y la lengua extendida.

(4) Usando un DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer, el conductor de la prueba deberá rociar la solución de cotejo de umbral dentro de la capucha. El nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador de prueba de ajuste.

(5) La solución de cotejo de umbral consiste en 0.83 gramos de sacarina de sodio USP en 1 cc de agua tibia. Puede ser preparada poniendo 1 cc de la solución de la prueba de ajuste (véase (b)(5), a continuación), en 100 cc de agua destilada.

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

(7) Se repiten 10 apretones rápidamente y luego se le pregunta al sujeto de prueba si siente el sabor de la sacarina.

(8) Si la primera respuesta es negativa, se repite nuevamente 10 apretones y de nuevo se pregunta al sujeto de prueba si siente el sabor de la sacarina.

(9) Si la segunda respuesta es negativa, se repite rápidamente 10 apretones más y de nuevo se pregunta al sujeto de prueba si siente el sabor de la sacarina.

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

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

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

(13) El uso correcto del medio nebulizador implica que aproximadamente 1 cc de líquido sea usado de una vez en el cuerpo del nebulizador.

(14) El nebulizador deberá enjuagarse cuidadosamente con agua, sacudirse para secar y volverse a llenar al menos cada mañana y tarde o al menos cada cuatro horas.

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

(1) El sujeto de prueba no puede comer, beber (excepto agua sola), o mascar chicle por 15 minutos antes de la prueba.

(2) La prueba de ajuste usa el mismo recintado o capucha descrito en (a), anterior.

(3) El sujeto de prueba deberá ponerse el recintado mientras usa el respirador seleccionado en la sección (a) anterior. El respirador deberá ser apropiadamente ajustado y equipado con un filtro para particulado.

(4) Se usa un segundo DeVilbiss Model 40 Inhalation Medication Nebulizer para rociar la solución de prueba de ajuste al recintado. Este nebulizador deberá estar claramente marcado para distinguirlo del nebulizador con la solución para la prueba de selección de umbral.

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

(6) Como antes, el sujeto de prueba deberá respirar a través de la boca abierta con la lengua extendida.

(7) El nebulizador es insertado al agujero frente del recintado y se rocía la solución de prueba de ajuste al recintado usando el mismo número de apretones requeridos para obtener una respuesta de sabor en la prueba de selección.

(8) Después de generar el aerosol, deberá instruirse al sujeto de prueba a realizar los ejercicios en la sección I.A. 14, anterior.

(9) Cada 30 segundos deberá reabastecerse la concentración de aerosol usando la mitad de los apretones que iniciales.

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

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

C. Protocolo de prueba de ajuste cuantitativo (QNFT)

1. General

(a) El patrono deberá asignar a individuos específicos que deberán asumir la responsabilidad completa de implantar el programa de prueba de ajuste cuantitativa.

(b) El patrono deberá asegurar que las personas que administren las pruebas de ajuste cuantitativo (QNFT) sean capaces de calibrar equipo y realizar las pruebas apropiadamente, reconocen las pruebas no válidas, calcular los factores de ajuste apropiadamente y asegurar de que el equipo de prueba esté en buenas condiciones de uso.

2. Definiciones

(a) Prueba de ajuste cuantitativa. La prueba es realizada en una cámara de pruebas. El elemento purificador de aire normal del respirador es sustituido por un filtro de aire para particulado de alta eficiencia (HEPA), en el caso de un QNFT de aerosoles particulados o un sorbente que ofrezca protección contra la penetración de contaminantes equivalente a los filtros de alta eficiencia donde el agente de prueba del QNFT sea un gas o vapor.

(b) Agente de reto significa el aerosol, gas o vapor introducido a la cámara de prueba, de modo que la concentración dentro y fuera del respirador pueda ser medida.

(c) Sujeto de prueba significa la persona que use el respirador para la prueba de ajuste cuantitativa.

(d) Posición normal de pie significa pararse erecto y derecho con los brazos hacia abajo a lo largo del cuerpo y mirando hacia adelante.

(e) Método de penetración de pico máximo significa el método de determinar la penetración del agente de prueba en el respirador, según determinado por el registro de gráfica de cinta de la prueba. La penetración pico más alta para un ejercicio dado es tomada como representativa de la penetración promedio dentro del respirador para ese ejercicio.

(f) Método de penetración pico máximo significa el método de determinar la penetración del agente de prueba al respirador utilizando un registro de gráfico de cinta, integrador o computadora. La penetración del agente de prueba es determinada por un promedio de los picos más altos en la gráfica o mediante integración computarizada para cada ejercicio, excepto el ejercicio de muecas. Los integradores o computadoras que calculen la penetración actual del agente de prueba al respirador para cada ejercicio también serán considerados como que cumplen con los requisitos del método de penetración pico promedio.

(g) Factor de ajuste significa la razón de concentración del agente de reto afuera con respecto al interior de la cubierta de la entrada del respirador (careta o recintado).

3. Aparato

(a) Instrumentación. Deberá usarse sistemas de generación de aerosol, dilución y mediciones usando aceite de maíz o cloruro de sodio para las pruebas de ajuste cuantitativas.

(b) Cámara de prueba. La cámara de prueba deberá ser lo suficientemente grande para permitir al sujeto de prueba realizar libremente todos los ejercicios requeridos sin alterar la

concentración de agente de reto o el aparato de medición. La cámara de prueba deberá estar equipada y construida de modo que el agente de prueba sea efectivamente aislado del aire ambiental pero uniforme en concentración a través de la cámara.

(c) Al probar respiradores purificadores de aire, el elemento de filtro o cartucho deberá ser sustituido por un filtro de alta eficiencia para aire particulado (HEPA), suplido por el mismo fabricante.

(d) El instrumento de muestreo deberá ser seleccionado, de modo que pueda hacerse un registro de gráfica de cinta que muestre el alza y baja de concentración del agente de reto con cada inspiración y expiración a factores de ajuste de al menos 2,000. Puede usarse integradores o computadoras que integren la cantidad de infiltración del agente de prueba al respirador para cada ejercicio siempre que se haga un registro de las lecturas.

(e) La combinación de elementos purificadores de aire sustitutos, agente de reto y concentración de agente de reto en la cámara de prueba deberá ser tal que el sujeto de prueba no sea expuesto en exceso de un límite de exposición permisible para el agente de reto en cualquier momento durante el proceso de prueba.

(f) El puerto de muestreo en el respirador espécimen de la prueba deberá estar colocado y construido de modo que no ocurra infiltración alrededor del puerto (e.g. donde el respirador tiene un tubo de prueba (probe)), se permite el libre flujo de aire alrededor de la línea de muestreo en todo momento y de modo que no haya interferencia con el ajuste o ejecución del respirador.

(g) La cámara de prueba y la disposición para la prueba deberán permitir a la persona que administre la prueba observar al sujeto de prueba dentro de la cámara durante la prueba.

(h) El equipo generador de la atmósfera de prueba deberá mantener la concentración de agente de reto dentro de la cámara de prueba a una variación constante de 10% por la duración de la prueba.

(i) El intervalo de tiempo entre un evento y el registro del evento en la gráfica de cinta, computadora o integrador deberá mantenerse a un mínimo. Deberá haber una clara asociación entre la ocurrencia del evento dentro de la cámara de prueba y su registro.

(j) El tubo de la línea de muestreo para la atmósfera de la cámara de prueba y para el puerto de muestreo del respirador deberá ser de igual diámetro y del mismo material. La longitud de las dos líneas deberá ser igual.

(k) El flujo de educación de la cámara de prueba deberá pasar a través de un filtro de alta eficiencia antes de liberarse.

(l) Cuando se use aerosol de cloruro de sodio, la humedad relativa dentro de la cámara de prueba no deberá exceder al 50%.

(m) Las limitaciones de los instrumentos de detección deberán tomarse en cuenta al

determinar el factor de ajuste.

(n) Los respiradores de prueba deberán mantenerse en condiciones de funcionamiento apropiadas e inspeccionarse para deficiencias tales como cuarteamiento, falta de válvulas y juntas, etc.

4. Requisitos procesales

(a) Al realizar la prueba inicial de presión positiva o negativa, la línea de muestreo se debe cerrar con una pinza para evitar escape de presión de aire durante cualquiera de estas pruebas.

(b) Puede utilizarse una prueba de selección abreviada de acetato de isoamilo o humo irritante para identificar rápidamente los respiradores de pobre ajuste que pasaron la prueba de presión positiva y/o negativa y reducir así la cantidad de tiempo del QNFT. Al realizar la prueba de selección de acetato de isoamilo, deberá usarse una combinación de cartuchos/filtros de alta eficiencia y vapores orgánicos.

(c) Deberá medirse una concentración de agente de reto razonablemente estable en la cámara de prueba antes de la prueba. Para unidades de prueba tipo dosel o cortina de baño, la determinación de la estabilidad del agente de reto puede ser establecida después de que el sujeto haya entrado al ambiente de prueba.

(d) Inmediatamente después de que el sujeto entre a la cámara de prueba, la concentración del agente de prueba dentro del respirador deberá ser medida para asegurar que la penetración pico no exceda a 5% para media careta o 1% para el respirador de careta completa.

(e) Deberá obtenerse una concentración estable antes de comenzar la prueba.

(f) Las correas restrictoras no deberán apretarse excesivamente para la prueba. Las correas deberán ser ajustadas por el usuario sin ayuda de otra persona para dar el ajuste cómodo característico del uso normal.

(g) La prueba deberá terminarse siempre que cualquier pico de penetración sencillo exceda a 5% para respiradores de media careta y el 1% para la careta completa. El sujeto de prueba deberá ser reajustado y vuelto a probar. Si se terminan dos de las tres pruebas requeridas, el ajuste deberá considerarse inadecuado.

(h) Para completar exitosamente un QNFT, se requiere tres ajustes exitosos. Los resultados de cada una de estas tres pruebas de ajuste independientes debe exceder el factor de ajuste mínimo necesario para la clase de respirador (e.g., respirador de media careta, respirador de careta completa).

(i) Cálculo de los factores de ajuste.

(1) El factor de ajuste deberá ser determinado para la prueba de ajuste cuantitativo tomando la razón de la concentración de cámara promedio a la concentración dentro del

respirador.

(2) La concentración promedio de la cámara de prueba es el promedio aritmético de la concentración de cámara de prueba al comienzo y al final de la prueba.

(3) La concentración del agente de reto dentro del respirador deberá ser determinada mediante uno de los siguientes métodos:

(i) Concentración pico promedio;

(ii) Concentración pico máxima;

(iii) Integración mediante cálculo del área bajo del pico individual para cada ejercicio. Esto incluye integración computarizada.

(j) Interpretación de los resultados de prueba. El factor de ajuste establecido por las pruebas de ajuste cuantitativas deberá ser el más bajo de los valores de factor de ajuste calculados de las tres pruebas de ajuste requeridas.

(k) Al sujeto de prueba no se le deberá permitir usar un respirador de media máscara o careta completa, a menos que se obtenga un factor de ajuste mínimo de al menos 10 veces el nivel de exposición peligrosa.

(l) Los filtros usados para las pruebas de ajuste cuantitativas deberán ser sustituidas al menos semanalmente o cuandoquiera que se encuentre un aumento en resistencia a la respiración o cuando el agente de prueba haya alterado la integridad del medio de filtro. Los cartuchos/canastos para vapores orgánicos deberán ser sustituidos diariamente (cuando sean usados), o antes, si hay indicio de infiltración por el agente de prueba.

Apéndice D a § 1915.1027-Entrevista de Historial de Salud Ocupacional con Referencia a Exposición a Cadmio

Direcciones

(A ser leído y firmado por el empleado antes de la entrevista)

Por favor, conteste a las preguntas que se le haga tan completa y cuidadosamente como pueda. Estas preguntas se hacen a todos los que trabajan con cadmio. También se le pedirá muestras de sangre y orina. El médico dará a su patrono su opinión escrita sobre si es físicamente capaz de trabajar con cadmio. Legalmente, el médico no puede compartir con su patrono la información personal que usted le dé. La siguiente información se considera estrictamente confidencial. Los resultados de las pruebas irán a usted, su médico y su patrono. También recibirá una hoja de información que explica los resultados de cualquier monitoreo biológico o examen médico realizado.

Si usted está siendo reclutado, los resultados de su entrevista y examen serán usados para:

(1) Establecer su estado de salud y determinar si al trabajar con cadmio pudiera esperarse que le cause problemas inusuales.

(2) Determinar el estado de salud hoy y ver si hay cambios al pasar el tiempo.

(3) Ver si puede usar un respirador con seguridad.

Si usted no es un nuevo reclutamiento:

OSHA dice que a cualquiera que trabaje con cadmio puede hacersele exámenes médicos periódicos realizados por un médico. Las razones para esto son:

(a) La detección temprana de cambios en su salud, ya sea debido al cadmio o alguna otra razón,

(b) para evitar el daño renal.

Por favor, firme a continuación.

He leído estas direcciones y las comprendo:

Firma del empleado

Fecha:

Gracias por contestar a estas preguntas. (Formato sugerido)

Nombre: _____

Edad: _____

Num. Seguro Social: _____

Compañía: _____

Trabajo: _____

Tipo de examen precolocación:

Periódico

Terminación

Inicial

Otro

Presión sanguínea: _____

Pulso: _____

1. ¿Cuánto tiempo ha trabajado en el trabajo listado anteriormente?

Aún no reclutado

Número de meses

Número de años

2. Deberes de trabajo, etc. _____

3. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que tenía bronquitis?

Sí No

Si contesto afirmativo, ¿cuánto tiempo hace?

Número de meses

Número de años

4. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que tenía efisema?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuánto tiempo hace?

Número de meses

Número de años

5. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que tenía otro problema pulmonar?

Sí No

Si contestó afirmativo, por favor describa el tipo de problema pulmonar; y cuándo tuvo estos problemas.

6. ¿Ha tenido tos en el pasado?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿ha tenido esputo?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuánto duró la producción de esputo?

Menos de tres meses

Tres meses o más

Si contestó afirmativo, ¿por cuántos años tuvo episodios de tos con producción de esputo que durara dicho periodo?

Menos de uno

Uno

Dos

Más de dos

7. ¿Alguna vez ha fumado cigarrillos?

Sí No

8. ¿Fuma cigarrillos ahora?

Sí No

9. Si fuma o ha fumado cigarrillos, ¿por cuánto años ha fumado o fumó?

Menos de un año

Número de años

¿Cuál es o ha sido el mayor número de paquetes por día que ha fumado?

Número de paquetes

Si ha dejado de fumar cigarrillos, ¿cuántos años hace que lo dejó?

Menos de un año

Número de años

¿Cuántos paquetes al día fuma ahora?

Número de paquetes por día

10. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que tiene enfermedad o desorden renal o del tracto

urinario?

Sí No

11. ¿Ha tenido alguna vez alguno de estos desórdenes?

Cálculos renales Sí No

Proteína en la orina Sí No

Sangre en la orina Sí No

Dificultad al orinar Sí No

Otros desórdenes renales/urinarios Sí No

Por favor, describa los problemas, edad, tratamiento y seguimiento para cualquier problema renal o urinario que haya tenido: _____

12. ¿Le ha dicho un médico u otro proveedor del cuidado de la salud que le tomara la presión que su presión sanguínea está alta?

Sí No

13. ¿Se le ha aconsejado alguna vez tomar medicamentos para la presión?

Sí No

14. ¿Está al presente tomando cualquier medicamento para la presión sanguínea?

15. ¿Está al presente tomando cualquier otro medicamento?

Sí No

16. Por favor, liste cualesquiera medicamentos para la presión u otros y describa por cuánto tiempo ha tomado cada uno:

Medicamento: _____

Tiempo tomando el medicamento: _____

17. ¿Le ha dicho un médico que tiene diabetes? (azúcar en la sangre u orina)

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿está viendo al presente un médico por su diabetes?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cómo controla su azúcar en la sangre?

Dieta solamente

Dieta y medicamento oral

Dieta e insulina (inyectada)

18. ¿Le ha dicho un médico alguna vez que tiene: ?

Anemia Sí No

Bajo conteo sanguíneo Sí No

19. ¿Al presente se siente cansado o pierde energía antes de lo normal o antes que otras personas de su edad ? Sí No

Si contestó afirmativo, ¿por cuánto tiempo ha sentido que se cansa fácilmente?

Menos de un año

Número de años

20. ¿Ha donado sangre dentro del último año?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuántas veces?

Número de veces

¿Cuánto tiempo hace desde la última vez que donó sangre?

Menos de un mes

Número de meses

21. Dentro del último año, ¿ha tenido lesiones con sangrado fuerte?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuánto hace?

Menos de un mes

Número de meses

Describa:

22. ¿Ha sufrido cirugía recientemente?

Sí No

Si contestó afirmativo, por favor describa: _____

23. ¿Ha visto alguna sangre en su excreta o después de un movimiento intestinal recientemente?

Sí No

24. ¿Le han hecho alguna vez una prueba de sangre en excreta?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿mostró la prueba sangre en la excreta?

Sí No

¿Qué otra evaluación o tratamiento se hizo?

Las siguientes preguntas son relativas a la habilidad de usar respiradores. Información adicional para el médico puede encontrarse en “The Respiratory Protection Devices Manual”.

25. ¿Alguna vez le ha dicho un médico que tiene asma?

Sí No

Si contestó afirmativo ¿está al presente tomando algún medicamento para el asma? Marque todas las que apliquen:

Vacunas

Píldoras

Inhalador

26. ¿Ha sufrido un ataque cardíaco?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuánto tiempo hace?

Número de años

Número de meses

27. ¿Alguna vez ha tenido dolor en el pecho?

Sí No

Si contestó afirmativo, ¿cuándo ocurre usualmente?

Mientras descansa

Mientras trabaja

Mientras se ejercita

No importa el tipo de actividad

28. ¿Le han dicho alguna vez que tiene problemas de tiroides?

Sí No

29. ¿Alguna vez ha padecido de ataques?

Sí No

30. ¿Alguna vez ha sufrido un derrame? (un accidente cerebrovascular)

Sí No

31. ¿Alguna vez se le ha perforado un tímpano o ha tenido algún problema serio de audición?

Sí No

32. ¿Padece de claustrofobia (miedo a los espacios hacinados o cerrados), o cualquier problema psicológico que le dificulten el uso de un respirador?

Sí No

Las siguientes preguntas son pertinentes al historial reproductivo.

33. ¿Han tenido usted o su pareja problemas para concebir?

Sí No

Si contestó afirmativo, especifique

Usted

Su pareja actual

Su pareja anterior

34. ¿Usted o su pareja han consultado a un médico para fertilidad u otro problema reproductor?

Sí No

Si contestó afirmativo, especifique quién consultó al médico.

Usted

Cónyuge/pareja

Usted y su pareja

Si contestó afirmativo especifique el diagnóstico: _____

35. ¿Alguna vez usted y su pareja han concebido un niño cuyo embarazo resultó en aborto, natimuerto o vástago deforme?

Sí No

Si contestó afirmativo, especifique:

Aborto

Natimuerto

Vástago deforme

Si el resultado fuera un hijo deforme, especifique el tipo: _____

36. Fue este el resultado de un embarazo de:

Usted con su pareja actual

Usted con una pareja anterior

37. ¿Coincidió el resultado de cualquier embarazo anormal con el empleo actual?

Sí

No

Liste las fechas de las ocurrencias: _____

38. ¿Cuál es la ocupación de su cónyuge o pareja? _____

Para mujeres solamente

39. ¿Tiene período menstrual?

Sí No

¿Ha tenido irregularidades menstruales?

Sí No

Si contestó afirmativo, especifique el tipo: _____

Si contestó afirmativo, ¿cuándo fue la fecha aproximada en que empezó este problema? _____

Fecha aproximada en que cesó el problema: _____

Para hombres solamente

40. ¿Alguna vez se le ha diagnosticado por médico problemas de la glándula prostática?

Sí No

Si contestó afirmativo, describa aquí el tipo de problemas y qué se hizo para evaluar y probar el problema: _____

Apéndice E a § 1915.1027-Cadmio en atmósferas de lugar de trabajo

Número de método: ID -189

Matriz: Aire

Límites de exposición permisible de OSHA: 5 µg/m³ (TWA), 2.5 µg/m³ (Nivel de acción TWA)

Procedimiento de recolección: Un volumen conocido de aire es atraído a través de un cartucho

de filtro de 37 mm de diámetro que contenga un filtro de membrana de éster de celulosa mixta (MCEF) de 0.8- μm .

Volumen de aire recomendado: 960 L

Índice de muestreo recomendado: 2.0 L/min

Procedimiento analítico: Las muestras son digeridas con ácido nítrico. Luego de la digestión se añade una pequeña cantidad de ácido hidroclicóridico. Las muestras son luego diluidas a volumen con agua deionizada y analizadas, ya sea mediante espectroscopía de absorción de llama atómica (AAS) o absorción atómica sin llama (ASS-HGA).

Límites de detección:

Cualitativo: 0.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para una muestra de 200 L mediante ASS de llama, 0.007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para una muestra de 60 L mediante ASS-HGA.

Cuantitativo: 0.70 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para una muestra de 200 L mediante AAS de llama, 0.025 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para una muestra de 60 L mediante AAS-HGA.

Precisión y exactitud: (Análisis ASS de llama y análisis AAS-HGA):

Nivel de validación: 2.5 a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para un volumen de aire de 400 L, 1.25 a 5.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para un volumen de aire de 60 L.

CV(agrupado): 0.010 0.043

Desviación analítica: +4.0%, -5.8%

Error analítico general: $\pm 6.0\%$, ± 14.25

Clasificación de método: Validada

Fecha: junio de 1992

Inorganic Service Branch II, OSHA Salt Lake Technical Center, Salt Lake City, Utah.

Los fabricantes y productos comerciales mencionados en este método son para uso descriptivo solamente y no constituyen el endoso por USDOL-OSHA. Pueden substituirse por productos similares de otras fuentes.

1. Introducción

1.1 Alcance

Este método describe la recolección de cadmio elemental y compuestos aerosuspendidos de

cadmio en filtros de membrana de éster de celulosa mixta y su análisis subsiguiente ya sea mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (AAS), o mediante espectroscopía de absorción atómica sin llama usando un atomizador de horno de grafito calentado (AAS-HGA). Es aplicable para mediciones de TWA y TWA de nivel de acción, para nivel de exposición permisible (PEL). Las dos técnicas analíticas de absorción atómica incluidas en el método no diferencian entre muestras de emanaciones de cadmio y polvo de cadmio. Tampoco diferencian entre el cadmio elemental y sus compuestos.

1.2 Principio

El cadmio elemental y los compuestos de cadmio aerosuspendidos son recogidos en un filtro de 0.85 µg de membrana de éster de celulosa mixta (MCEF). Los filtros de muestra son digeridos con ácido nítrico concentrado para destruir la matriz orgánica y disolver los analitos de cadmio. Después de la digestión, se añade una pequeña cantidad de ácido hidrociorídrico concentrado para disolver otros metales que puedan estar presentes. Las muestras son diluidas a volumen con agua deionizada y luego aspiradas a una llama oxidante de aire/acetileno de un espectrofotómetro de absorción atómica para análisis del cadmio elemental.

Si la concentración de cadmio en una solución de muestra es demasiado baja para cuantificación mediante la técnica analítica de AAS de llama, y la muestra ha de ser promediada con otras muestras para calcular el TWA, más tarde se inyecta alícuota de la muestra y modificador de matriz a una plataforma L'vov en un tubo de grafito recubierto pirolíticamente de un espectrofotómetro Zeeman de absorción atómica con horno de grafito para el análisis del cadmio elemental. (5.1, 5.2). El modificador de matriz se añade para estabilizar el metal de cadmio y minimizar la interferencia de cloruro de sodio durante la fase de quemado a alta temperatura del análisis.

1.3 Historial

Previamente, dos métodos de muestreo y analíticos para cadmio de OSHA fueron usados concurrentemente (5.3, 5.4). Ambos de estos métodos también requieren filtros de membrana de éster de celulosa mixta de 0.8-µm para la recolección de la muestra de aire. Estas muestras de filtro de cadmio en aire eran analizadas mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (5.3), o espectroscopía de emisión atómica de plasma acoplada inductivamente (ICP-AES) [5.4]. Ninguno de estos dos métodos analíticos tiene la sensibilidad apropiada para medir las exposiciones en el lugar de trabajo de cadmio aerosuspendido en los nuevos niveles más bajos de TWA y Nivel de acción de TWA PEL cuando se toman muestras consecutivas a algún empleado y los resultados de las muestras necesitan ser promediados con otras muestras para determinar un solo TWA.

La inclusión de dos técnicas analíticas de absorción atómica en el nuevo método de muestreo y análisis para cadmio aerosuspendido, permite la cuantificación de los resultados de muestra a través de un amplio alcance de niveles de exposición y períodos de muestreo. La técnica analítica AAS de llama incluida en este método es similar al procedimiento previa dado en el General Metal Methods ID-121 (5.3) con algunas modificaciones. La sensibilidad de la técnica analítica para AAS-HGA incluida en el método es adecuada para medir niveles de exposición a

1/10 del nivel de acción TWA o más bajo, cuando necesite promediarse juntas las muestras de un turno completo.

1.4 Propiedades (5.5)

El cadmio elemental es un metal lustroso plateado-blanco azulado, que puede cortarse fácilmente con un cuchillo. Se oxida lentamente mediante el aire húmedo para formar óxido de cadmio. Es insoluble en agua pero reacciona fácilmente con ácido nítrico diluido. Algunas de estas propiedades físicas y otra información descriptiva del cadmio elemental se ofrece a continuación:

CAS No.....	744-43-9
Número atómico.....	48
Símbolo atómico.....	Cd
Peso atómico.....	112.41
Punto de fundición.....	321 °C
Punto de ebullición.....	765 °C
Densidad.....	8.65 g/mL (25 °C)

Las propiedades de los compuestos de cadmio específicos están descritas en la referencia 5.5.

1.5 Ejecución de método

A continuación se presenta una sinopsis de la ejecución de método. Puede encontrarse información adicional en la Sección 4.

1.5.1. Los límites de detección cuantitativos y cualitativos para la técnica analítica AAS de llama son 0.04 µg (0.004 µg/mL) y 0.14 µg (0.014 µg/mL), de cadmio, respectivamente, para un volumen de solución de 10 mL. Estos corresponden, respectivamente, a 0.2 µg/m³ y 0.70 µg/m³ para un volumen de aire de 200 L.

1.5.2. Los límites de detección cualitativos y cuantitativos para la técnica analítica AAS-HGA son 0.44 ng (0.44 ng/mL) y 1.5 ng (0.15 ng/mL) de cadmio, respectivamente, para un volumen de solución de 10 mL. Estos corresponden, respectivamente, a 0.007 µg/m³ y 0.025 µg/m³ para un volumen de aire de 60 L.

1.5.3. La recuperación promedio mediante la técnica analítica de AAS de llama de 17 muestras con trazador MCEF conteniendo cadmio en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración del TWA de 5 µg/m³ (asumiendo un volumen de aire de 400 L) fue 104.0% con un coeficiente agrupado de variación de (CV₁) de 0.010. La técnica analítica de llama exhibió una derivación positiva de +4.0% para el alcance de concentración validado. El error analítico general (OAE) para la técnica analítica de AAS de llama.

1.5.4. La recuperación promedio para la técnica analítica AAS-HGA de 18 muestras trazadas MCEF que contenían cadmio en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración del nivel de acción TWA de 2.5 µg/m³ (asumiendo un volumen de aire de 60 L), fue 94.2% con una variación de coeficiente agrupado de 0.043. La técnica analítica AAS-HGA exhibió una

derivación negativa de -5.8% para el alcance de concentración validado. El error analítico general (OAE), para la técnica analítica AAS-HGA fue $\pm 14.2\%$.

1.5.5. La sensibilidad de la absorción atómica de llama está definida como la concentración característica de un elemento al que se requiere que produzca una señal de 1% de absorbancia (0.0044 unidades de absorbancia). Los valores de sensibilidad están listados para cada elemento por el fabricante del espectrofotómetro de absorción atómica y han probado ser una herramienta diagnóstica útil para determinar si los parámetros instrumentales son optimizados y si el instrumento está ejecutando de acuerdo a especificación. La sensibilidad del espectrofotómetro usado en la validación de la técnica analítica de ASS concuerda con las especificaciones del fabricante (5.6); el estándar de 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cadmio dio una lectura de absorbancia de 0.350 unidades de absorción.

1.5.6. La sensibilidad de la absorción atómica en horno de grafito está definida en términos de la masa característica, el número de picogramas requeridos para dar un valor de absorción integrado de 0.0044 absorción-segundo (5.7). Los datos sugieren que bajo las condiciones del Horno de plataforma de temperatura estabilizada (STPF) (véase la Sección 1.6.2.), los valores de masa característicos son transferibles entre los instrumentos que funcionen adecuadamente a una precisión de alrededor de 20% (5.2). La masa característica para el análisis STPF de cadmio con la corrección de trasfondo Zeeman listada por el fabricante del instrumento usada en la validación de la técnica analítica AAS-HGA fue 0.35 pg. El valor de masa experimental característico observado durante la determinación del alcance de trabajo y los límites de detección de la técnica analítica AAS-HGA fue 0.41 pg.

1.6. Interferencias

1.6.1. Las altas concentraciones de silicato interfieren al determinar cadmio mediante ASS de llama (5.6). Sin embargo, los silicatos no son significativamente solubles en la matriz ácida usada para preparar las muestras.

1.6.2. Las interferencias, tales como la absorción de trasfondo, son reducidas a un mínimo en la técnica analítica AAS-HGA tomando completa ventaja del concepto de horno de plataforma de temperatura estabilizada (STPF). La STPF incluye todos los siguientes parámetros (5.2):

- a. Absorbancia integrada,
- b. Frecuencia rápida de electrónica instrumental y muestreo,
- c. Corrección de trasfondo
- d. Calentamiento de energía máxima
- e. Atomización fuera de la plataforma L'vov en un tubo de grafito pirolíticamente recubierto,
- f. Parada de gas durante la atomización,

g. Uso de modificadores de matriz

1.7 Toxicología (5.14)

La información listada bajo esta sección es una síntesis del conocimiento actual de los efectos fisiológicos del cadmio y no tiene la intención de usarse como la base para la política de OSHA. IARC clasifica el cadmio y ciertos de sus componentes como carcinógenos del Grupo 2A (probable carcinógeno para humanos). Las emanaciones de cadmio son intensamente irritantes al tracto respiratorio. La exposición en el lugar de trabajo a cadmio puede causar efectos crónicos y agudos. Los efectos agudos incluyen traqueobronquitis, pneumonitis y edema pulmonar. Los efectos crónicos incluyen anemia, rinitis/anosmia, enfisema pulmonar, proteinuria y cáncer pulmonar. Los órganos principales blancos de la enfermedad crónica son los riñones (no carcinogénico) y los pulmones (carcinogénico).

2. Muestreo

2.1. Aparato

2.1.1. Unidad de cartucho de filtro para muestreo de aire. Un filtro de membrana de éster de celulosa mixta de 37 mm de diámetro con un tamaño de poro de 0.8µm contenido en un sostenedor de cartucho de filtro de dos o tres partes (part no. MAWP 037 AO, Millipore Corp., Bedford, MA). El filtro es soportado con una almohadilla de respaldo de celulosa. El cartucho es sellado antes de usarlo con una banda de gelatina encogible.

2.1.2. Una bomba de muestreo personal calibrada cuyo flujo esté determinado a una precisión de ±5 % al índice de flujo recomendado con la unidad de cartucho de filtro en línea.

2.2. Procedimiento

2.2.1. Una el cartucho preparado a la bomba de muestreo calibrada (la almohadilla de respaldo debe estar de cara a la bomba), usando tubos flexibles. Coloque el dispositivo de muestreo en el empleado de tal manera que el aire muestreado sea de la zona de respiración.

2.2.2. Recoja muestras de aire a un índice de flujo de 2.0 L/min. Si el filtro no se sobrecarga, se recomienda mucho una muestra de turno completo (al menos siete horas) para mediciones del TWA y del Nivel de acción TWA con un volumen de aire máximo de 960 L. Si ocurre la sobrecarga del filtro, recoja muestras de aire consecutivas por períodos de muestreo más cortos para cubrir el turno de trabajo completo.

2.2.3. Vuelva a colocar los tapones de los extremos al cartucho de filtro inmediatamente después de muestrear. Registre las condiciones de muestreo.

2.2.4. Envuelva seguramente cada filtro de muestra de extremo a extremo con el sello para muestras OSHA Form 21.

2.2.5. Someta al menos un blanco de muestra con cada serie de muestras de aire. Los

blancos de muestra deben ser manejados igual que las otras muestras, excepto que no se atrae aire a través de ellos.

2.2.6. Embarque las muestras al laboratorio para análisis tan pronto como sea posible, en un envase apropiado diseñado para evitar el daño en el camino.

3. Análisis

3.1. Precauciones de seguridad

3.1.1. Use gafas de seguridad, ropa protectora y guantes en todo momento.

3.1.2. Maneje las soluciones ácidas con cuidado. Maneje todas las muestras y soluciones de cadmio con extremo cuidado (Véase la Sección 1.7). Evite su contacto directo con las superficies de área de trabajo, ojos, piel y ropa. Lave las soluciones ácidas que hagan contacto con la piel o los ojos con cantidades copiosas de agua.

3.1.3. Realice todas las digestiones ácidas y las diluciones ácidas en una campana de educación mientras usa un escudo protector facial. Para evitar la exposición a vapores ácidos, no remueva los vasos graduados (beaker) que contengan soluciones de ácido concentradas de la campana e ductora hasta que hayan vuelto a la temperatura ambiente y hayan sido diluidas o vaciadas.

3.1.4. Ejerza cuidado al usar cristalería de laboratorio. No use pipetas, vasos volumétricos buretas o cristalería picadas, con bordes afilados para evitar la posibilidad de cortaduras o abrasiones.

3.1.5. Nunca pipetee con la boca.

3.1.6. Refiérase a los manuales de instrucciones del instrumento y a los procedimientos estándares de operación SOPs (5.8, 5.9), para la operación segura y apropiada del espectrofotómetro de absorción atómica, atomizador de horno de grafito y equipo asociado.

3.1.7. Debido a que los elementos metálicos y otras sustancias tóxicas son vaporizadas durante las operaciones de ASS de llama y atomizador de horno de grafito, es imperativo que se use ventiladores de educación. Asegúrese siempre de que el sistema de educación esté operando apropiadamente durante el uso del instrumento.

3.2. Aparato de muestreo y preparación estándar

3.2.1. Plato caliente, capaz de alcanzar 150 °C, instalado en una campana de educación.

3.2.2. Vasos graduados (beakers) Phillips, 125 mL.

3.2.3. Botellas de boca estrecha, de polietileno o cristal con tapas herméticas, usadas para el almacenado de estándares y modificadores de matrices.

3.2.4. Matraz volumétricos, pipetas volumétricas, vasos graduados y otra cristalería de laboratorio general asociada.

3.2.5. Forceps y otro equipo de laboratorio general asociado.

3.3. Aparato para análisis ASS de llama

3.3.1. Espectrofotómetro de absorción atómica consistente en un nebulizador y cabeza de quemador. Dispositivos reguladores de presión capaces de mantener las presiones de oxidante y combustible constantes. Sistemas ópticos capaces de aislar la radiación de la longitud de onda deseada (228.8 nm). Abertura ajustable. Dispositivo medidor y amplificador de luz. Pantalla o monitor, gráfica de cinta o “interface” de computadora para indicar la cantidad de radiación absorbida. Lámpara de cátodo hueco de cadmio o lámpara de descarga sin electrodos (EDL) y suministro de energía.

3.3.2. Oxidante: aire comprimido, filtrado para remover agua, aceite y otras sustancias foráneas.

3.3.3. Combustible: tanques estándar comercialmente disponibles de acetileno disuelto en acetona, los tanques deben estar equipados con detenedores de llamarada.

Precaución: No use grados de acetileno que contengan solventes distintos de acetona porque pueden dañar la tubería de PVC usada en algunos instrumentos.

3.3.4. Válvulas reductoras de presión: dos indicadores de presión (manómetros), reguladores de presión de dos etapas, para mantener las presiones de combustible y oxidante algo más altas que las presiones de operación controladas del instrumento.

3.3.5 Ventilación de educación instalada directamente sobre la cabeza de quemador del espectrofotómetro.

3.4 Aparato para análisis AAS-HGA

3.4. 1. Espectrofotómetro de absorción atómica consistente en:

Atomizador de horno de grafito calentado (HGA), con sistema de purga de argón. Dispositivos reguladores de presión capaces de mantener la presión de purga de argón constante. Sistema óptico capaz de aislar la radiación de longitud de onda deseada (228.8 nm). Abertura ajustable. Dispositivo medidor y amplificador de luz. Monitor, gráfica de cinta o interface de computadora para indicar la cantidad de radiación absorbida (como absorción integrada, área de pico).

Corrector de trasfondo; Zeeman o arco deuterio. Se recomienda el corrector de trasfondo Zeeman. Lámpara de cátodo hueco de cadmio o lámpara de descarga sin electrodos (EDL) y suministro de energía.

Automuestreador capaz de inyectar correctamente de 5 a 20 μg de alícuotas de muestra a la plataforma L'vov en un tubo de grafito.

3.4.2. Tubos de grafito pirolíticamente recubiertos que contengan plataformas L'vov pirolíticas sólidas.

3.4.3. Vasos de muestreo de polietileno, 2.0 a 2.5mL para usarse con el automuestreador.

3.4.4. Gas inerte de purga para el atomizador de horno de grafito; cilindro de gas comprimido de argón purificado.

3.4.5. Regulador de dos calibres (manómetros), y dos etapas, para el cilindro de gas argón.

3.4.6. Suministro de agua para enfriar el atomizador de horno de grafito.

3.4.7. Ventilador de educación instalado directamente sobre el atomizador de horno de grafito.

3.5 Reactivos

Todos los reactivos deben ser del grado ACS analítico o mejor.

3.5.1. Agua deionizada con conductancia específica de menos de 10 μS .

3.5.2. Acido nítrico concentrado, HNO_3

3.5.3. Acido hidrociorídrico concentrado, HCl .

3.5.4. Fosfato de amonio, monobásico, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$

3.5.5. Nitrato de magnesio, $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.

3.5.6. Solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl): Añada 40 mL HNO_3 y 4ml HCl cuidadosamente a aproximadamente 500 mL de agua desionizada y diluya a 1 L con solución de agua desionizada.

3.5.7. Solución básica estándar de cadmio, 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$: Use un estándar de cadmio certificado comercialmente disponible 1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ o alternativamente, disuelva 1.0000 g, de metal de cadmio en un volumen mínimo de 1:1 HCl y diluya a 1 L con 4% HNO_3 . Observe las fechas de expiración de los estándares comerciales. Disponga apropiadamente de los estándares comerciales sin fecha de expiración o estándares preparados un año después de su recibo o fecha de preparación.

3.5.8. Modificador de matriz para análisis AAS-HGA; Disuelva 1.0 g $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ y 0.15 g $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ en aproximadamente 200 mL de agua deionizada. Añada 1 mL HNO_3 y diluya a 500 mL con agua deionizada.

3.5.9. Acido nítrico, mezcla de 1:1 HNO₃/DI H₂O: Añada cuidadosamente un volumen medido de HNO₃ concentrado a un volumen igual de DI H₂O.

3.5.10. Acido nítrico, 10% v/v: Añada cuidadosamente 100 mL de HNO₂ concentrado a 500 mL de DI H₂O y diluya a 1L.

3.6. Preparación de cristalería

3.6.1. Limpie los vasos graduados Phillips refluendo con 1:1 de ácido nítrico en un plato caliente en una campana para emanaciones. Enjuague cuidadosamente con agua deionizada e invierta los vasos graduados para permitirle que escurran hasta que se sequen.

3.6.2. Lave los matraces volumétricos y toda la otra cristalería con ácido nítrico al 10% y agua desionizada antes de usarlos.

3.7. Preparación estándar para análisis AAS de llama

3.7.1. Diluya las soluciones de base: Prepare 1,5 , 10 y 100 µg/mL de soluciones estándares de cadmio haciendo las diluciones en serie apropiadas de la solución estándar de cadmio de 1,000 µg/mL con la solución diluyente descrita en la Sección 3.5.6.

3.7.2. Estándares de trabajo. Prepare los estándares de trabajo de cadmio en el alcance de 0.02 a 2.0 µg/mL haciendo las diluciones en serie apropiadas de las soluciones estándares diluidas con la misma solución diluyente. Un método sugerido de preparar los estándares de trabajo se ofrece a continuación.

Estándar de trabajo (µg/mL)	Solución estándar (µg/mL)	Alícuota (mL)	Vol. final (mL)
0.02.....	1	10	500
0.05.....	5	5	500
0.1.....	10	5	500
0.2.....	10	10	500
0.5.....	10	25	500
1.....	100	5	500
2.....	100	10	500

Almacene los estándares de trabajo en botellas de polietileno o de cristal de 500 mL de boca estrecha con tapas herméticas. Prepare cada 12 meses.

3.8. Preparación estándar para análisis AAS-HGA

3.8.1. Diluya las soluciones estándar: Prepare 10, 100 y 1,000 ng/ml de soluciones estándares de cadmio haciendo las diluciones en serie apropiadas por diez veces de la solución estándar básica de 1,000 µg/mL con la misma solución de dilución descrita en la sección 3.5.6. Un método sugerido de preparar los estándares de trabajo se ofrece a continuación:

3.8.2. Estándares de trabajo: prepare soluciones estándares de trabajo de cadmio en el alcance de 0.2 a 20 µg/mL preparando las diluciones en serie apropiadas de las soluciones básicas diluídas con la misma solución diluyente.

Estándar de trabajo (ng/mL)	Solución estándar (ng/mL)	Alicuota (mL)	Vol. final (mL)
0.2.....	10	2	100
0.5.....	10	5	100
1.....	10	10	100
2.....	100	2	100
5.....	100	5	100
10.....	100	10	100
20.....	1,000	2	100

Almacene sus estándares de trabajo en botellas de polietileno o cristal de boca estrecha con tapa hermética. Prepare mensualmente.

3.9 Preparación de muestras

3.9.1. Transfiera cuidadosamente cada filtro de muestra con forceps de su unidad de cartucho de filtro a un vaso graduado Phillips limpio de 125 mL, junto con cualquier polvo suelto hallado en el cartucho. Etiquete cada bureta Phillips con el número de muestra apropiado.

3.9.2. Digiera la muestra añadiendo 5 mL de ácido nítrico concentrado (HNO₃) a cada vaso graduado Phillips que contenga una muestra de filtro de aire. Coloque los vasos graduados Phillips en un plato caliente en una campana de educación y caliente las muestras hasta que quede aproximadamente 0.5 mL. La solución de muestra en los vasos graduados Phillips debería tornarse transparente. Si no está transparente, digiera la muestra con otra porción de ácido nítrico concentrado.

3.9.3. Después de completar la digestión con HNO₃ y enfriar las muestras, añada 40 µg (dos gotas), de HCl concentrado a cada solución de muestra de aire y luego agite el contenido. Añada cuidadosamente alrededor de 5 mL de agua deionizada vertiéndola por el lado del vaso graduado.

3.9.4. Transfiera cuantitativamente cada solución de muestra de aire enfriada de cada bureta Phillips a un matraz volumétrico de 10 mL. Diluya cada vaso a volumen con agua desionizada y mezcle bien.

3.10. Análisis AAS de llama

Analice todas las muestras de aire para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica de llama.

3.10.1. Ajuste el espectrofotómetro para el análisis de llama aire/acetileno de cadmio de acuerdo con el SOP (5.8), o las instrucciones de operación del fabricante. Para lámpara de

fuelle use una lámpara cátodo hueco de cadmio o una lámpara de descarga de electrodos operada en la clasificación recomendada por el fabricante para la operación continua. Permita que la lámpara se caliente de 10 a 20 minutos o hasta que se establezca el rendimiento de energía. Optimice las condiciones tales como la posición de la lámpara, alineamiento del cabezal de quemador, flujo de combustible y oxidante, etc. Véase el SOP o los manuales específicos para los detalles. Los parámetros instrumentales para el modelo Perkins-Elmer 603 usados en la validación de este método aparecen en el Anejo 1.

3.10.2. aspire y mida la absorción de una solución estándar de cadmio. La concentración estándar debe estar dentro del alcance lineal. Para la instrumentación usada en la validación de este método, un estándar de cadmio de 2 µg/mL da una lectura de absorbancia neta de alrededor de 0.350 unidades de abs. (véase las Secciones 1.5.5.), cuando el instrumento y la lámpara fuente estén ejecutando según las especificaciones del fabricante.

3.10.3. Para aumentar la respuesta instrumental, expanda la escala de lectura de absorbancia aproximadamente cuatro veces. Aumente el tiempo de integración a al menos tres segundos para reducir el ruido de señal.

3.10.4. Autocere el instrumento mientras aspira un blanco de agua deionizada. Monitoree la variación en la lectura de línea de base de absorbancia (ruido de línea de base), por unos pocos minutos para asegurar que el instrumento, la lámpara fuente y el equipo asociado estén en buenas condiciones de operación.

3.10.5. aspire los estándares de trabajo y las muestras directamente a la llama y registre sus lecturas de absorbancia. aspire el blanco de agua deionizada inmediatamente después de cada estándar o muestra para corregir para y monitorear cualquier tendencia y ruido de línea de base. Registre la lectura de línea de base de cada blanco de agua deionizada. Etiquete cada lectura de estándar y muestra y su lectura de línea de base acompañante.

3.10.6. Se recomienda que toda la serie de estándares de trabajo sea analizada al comienzo y al final del análisis de una serie de muestras para establecer una curva de respuesta-concentración, asegurar que las lecturas estándar estén de acuerdo entre ellas y sean reproducibles. También, analice un estándar de trabajo después de cada cinco o seis muestras para monitorear la ejecución del espectrofotómetro. Las lecturas estándar deben estar de acuerdo dentro de ±10 a 15% de las lecturas obtenidas al comienzo del análisis.

3.10.7. Parez las lecturas de muestras con los estándares durante el análisis. Si la lectura de absorbancia de una muestra está sobre la lectura de absorbancia del estándar de trabajo más alto, diluya la muestra con solución diluyente y reanalice. Use el factor de dilución apropiado en los cálculos.

3.10.8. Repita el análisis de aproximadamente 10% de las muestras para cotejo de precisión.

3.10.9. Si posible, analice las muestras de control de calidad de una fuente independiente como cotejo la recuperación y precisión analíticas.

3.10.10. Registre los ajuste finales, calibración del instrumento al final del análisis. Feche y etiquete el resultado.

3.11. Análisis AAS-HGA

Analice inicialmente todas las muestras de aire para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica (AAS) de llama, de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 3.10. Si la concentración de cadmio en una solución de muestra es menor de tres veces el límite de detección cuantitativa (0.04 µg/mL (40 ng/mL), para la instrumentación usada en la validación) y los resultados de prueba han de ser promediados con otras muestras para cálculos de TWA, proceder con el análisis AAS-HGA de las muestras, según descrito a continuación.

3.11.1. Ajuste el espectrofotómetro de absorción atómica y el HGA para análisis de absorción atómica sin llama de acuerdo con el SOP (5.9) o las instrucciones operacionales del fabricante y permita que el instrumento se estabilice. El atomizador de horno de grafito está equipado con un tubo de grafito revestido pirolíticamente que contenga una plataforma pirolítica. Para la lámpara de fuente, use una lámpara de cátodo hueco de cadmio o una lámpara de descarga sin electrodo operada según el ajuste recomendado del fabricante para la operación del horno de grafito. El corrector de trasfondo Zeeman y EDL está recomendado para usarse con la plataforma L'vov. Los parámetros instrumentales para el espectrofotómetro Perkins-Elmer Modelo 5100 y el horno de grafito Zeeman HGA-600 usados en la validación de este método están dados en el Anejo 2.

3.11.2. Optimice la lectura de energía del espectrofotómetro a 228.8 nm ajustando la posición de la lámpara y la longitud de onda de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

3.11.3. Ajuste el automuestreador para inyectar una alícuota de 5- µL de la solución de estándar de trabajo, muestra o solución blanco reactivo en la plataforma L'vov junto con una capa superpuesta de 10 µL del modificador de matriz.

3.11.4. Analice el blanco reactivo (solución diluyente, Sección 3.5.6) y luego autocere el instrumento antes de comenzar el análisis de una serie de muestras. Se recomienda que se analice el blanco reactivo varias veces durante el análisis para asegurar la lectura de absorbancia de integrada (área pico), permanezca en o cerca de cero.

3.11.5. Analice un estándar de trabajo aproximadamente a mitad de la porción lineal del alcance del estándar de trabajo dos o tres veces para cotejar la reproductividad y sensibilidad (véase las secciones 1.5.5. y 1.5.6.), antes de comenzar el análisis de las muestras. Calcule el valor de masa característico experimental de la lectura de absorbancia promedio integrada y del volumen de inyección del estándar de trabajo analizado. Compare este valor con el valor sugerido del fabricante como un cotejo de la operación apropiada del instrumento.

3.11.6. Analice el blanco reagente, estándar de trabajo y las soluciones de muestra. Registre y etiquete las lecturas de área pico (abs-sec), y los perfiles pico y de trasfondo en el impresor/máquina trazadora.

3.11.7. Se recomienda que la serie entera de estándares de trabajo sea analizada al comienzo y al final del análisis de una serie de muestras. Establezca una curva de concentración-respuesta y asegúrese de que las lecturas estándar estén de acuerdo entre ellas y sean reproducibles. También, analice un estándar de trabajo después de cada cinco o seis muestras para monitorear la ejecución del sistema. Las lecturas estándar deben estar de acuerdo dentro de $\pm 15\%$ de las lecturas obtenidas al comienzo del análisis.

3.11.8. Parezca las lecturas de muestra con los estándares durante el muestreo. Si la lectura de área pico de una muestra está sobre la lectura de área pico del estándar de trabajo más alto, diluya la muestra con solución diluyente y reanalice. Use el factor de dilución apropiado en los cálculos.

3.11.9. Repita el análisis de aproximadamente 10% de las muestras para un cotejo de precisión.

3.11.10. Si es posible, analice las muestras de control de calidad de una fuente independiente como cotejo de recuperación y precisión analítica.

3.11.11. Registre los ajustes o calibración finales del instrumento al final del análisis. Feche y etiquete el resultado.

3.12. Cálculos.

Nota: Los estándares usados para análisis HGA están en ng/mL. Las cantidades totales de cadmio de los cálculos estarán en ng (no μg), a menos que se haga una conversión previa.

3.12.1. Corrija para cambio y ruidos de línea de base del análisis AAS de flama restando cada lectura de absorbancia de línea de base de su estándar de trabajo o lectura de absorbancia de muestra correspondiente para obtener la lectura de absorción neta para cada estándar y muestra.

3.12.2. Use un programa de regresión mínimo cuadrática para trazar una curva de concentración-respuesta de lectura de absorbancia neta (o área pico para análisis HGA), versus concentración ($\mu\text{g/mL}$ o ng/ml), de cadmio en cada estándar de trabajo.

3.12.3. Determine la concentración ($\mu\text{g/mL}$ o ng/mL) de cadmio en cada muestra de la curva de concentración-respuesta. Si la concentración de cadmio en una solución de muestra es menor que tres veces el límite de detección cuantitativo ($0.04 \mu\text{g/mL}$ (40 ng/mL), para los instrumentos usados en la validación del método), y si muestras consecutivas fueran tomadas a un empleado y los resultados de muestra hayan de ser promediados con otras muestras para determinar un solo TWA, reanalice la muestra mediante AAS-HGA, según descrito en la Sección 3.11 e informe los resultados analíticos de AAS-HGA.

3.12.4. Calcule la cantidad total (μg o ng), de cadmio en cada muestra del volumen de solución de muestra (mL):

$$W = (C)(\text{volumen de muestra, mL})(DF)$$

Donde:

W = Total de cadmio en la muestra

C = Concentración calculada de cadmio

DF = Factor de dilución (si aplica)

3.12.5. Haga una corrección blanco para cada muestra de aire restando la cantidad total de cadmio en la muestra de blanco correspondiente de la cantidad total de cadmio en la muestra.

3.12.6. Calcule la concentración de cadmio en una muestra de aire (mg/m^3 o $\mu\text{g}/\text{m}^3$), usando una de las siguientes ecuaciones:

$$\text{mg}/\text{m}^3 = W_{bc} / (\text{Volumen de aire muestreado, L}) \text{ o}$$

$$\mu\text{g}/\text{m}^3 = (W_{bc})(1,000 \text{ ng}/\mu\text{g})/(\text{Volumen de aire muestreado, L})$$

Donde:

W_{bc} = μg de cadmio total corregido (contra el blanco) en la muestra ($1 \mu\text{g} = 1,000 \text{ ng}$)

4. Datos de respaldo

4.1. Introducción

4.1.1. El propósito de esta evaluación es determinar la recuperación del método analítico, el alcance del estándar de trabajo y los límites de detección cuantitativo y cualitativo de las dos técnicas de absorción atómica incluidas en este método. La evaluación consistió de los siguientes experimentos:

1. Un análisis de 24 muestras (seis muestras cada una a 0.1, 0.5, 1 y 2 veces el TWA-PEL) para el estudio del método de recuperación analítico de la técnica analítica AAS de llama.

2. Un análisis de 18 muestras (seis muestras cada una a 0.5, 1 y 2 veces el Nivel de Acción TWA-PEL), para el estudio de recuperación del método analítico de la técnica analítica de AAS-HGA.

3. Análisis múltiple del blanco reactivo y una serie de soluciones estándar para determinar el alcance del estándar de trabajo y los límites de detección cualitativo y cuantitativo para ambas técnicas analíticas de absorción atómica.

4.1.2. Los resultados del método analítico de recuperación a todos los niveles de prueba, fueron calculados de las curvas de concentración-respuesta y examinadas estadísticamente extrínsecos a un nivel de confiabilidad de 99%. Los posibles extrínsecos fueron determinados usando la prueba de Tratamiento de extrínsecos (5.10). Además, los resultados de muestra de las dos técnicas analíticas, a 0.5, 1.0 y 2.0 veces sus concentraciones blanco, fueron probadas para homogeneidad de variantes también al nivel de 99%. La homogeneidad de los coeficientes de

variación fue determinada usando la prueba Bartlett (5.11). El error analítico general (OAE), al nivel de confiabilidad de 95% fue calculado usando la ecuación (5.12.):

$$\text{OAE} = \pm[|\text{sesgo}| + (1.96)(\text{CV}_1(\text{agrupado}))(100\%)]$$

4.1.3. Una derivación de la ecuación del límite de detección de la International Union of Pure and Applied Chemistry (IPAC) (5.13) fue usada para determinar los límites de detección cuantitativo y cualitativo para ambas técnicas analíticas de absorción atómica:

$$C_{ld} = k/sd)/m \quad (\text{Ecuación 1})$$

Donde:

C_{ld} = la concentración más pequeña detectable confiable que un instrumento analítico pueda determinar a un nivel de confiabilidad dado.

$k = 3$ para el límite de detección cualitativo a 99.86% de nivel de confiabilidad

$= 10$ para el límite de detección cuantitativo al nivel de confiabilidad de 99.99%

sd = desviación estándar de las lecturas del blanco reactivo (Rbl)

m = sensibilidad analítica o declive (pendiente) según calculado por la regresión lineal.

4.1.4. Las eficiencias de recolección de emanaciones metálicas y atmósferas de polvos en filtros de membrana de éster de celulosa mixta de 0.8- μm están bien documentadas y se ha mostrado su excelencia (5.11). Ya que el cadmio elemental y el componente de cadmio de los compuestos de cadmio no son volátiles, los estudios de estabilidad de las muestras de cadmio trazadas con MCEF no fueron realizados.

4.2. Equipo

4.2.1 Se usó un espectrofotómetro Perkins-Elmer (PE) Modelo 603 equipado con un sistema de control de gas manual, un nebulizador de acero inoxidable, una cámara mezcladora de quemador, un deflector de flujo y un cabezal de quemador de 10 cm. (una ranura), en la validación experimental de la técnica analítica de AAS. Se usó una lámpara de cátodo hueco de cadmio PE, operada en el ajuste recomendado por el fabricante para operación continua (4 mA), como la lámpara de fuente. Los parámetros instrumentales están listados en el Anejo 1.

4.2.2. Se usó un espectrofotómetro PE modelo 5100, un atomizador de horno de grafito Zeeman HGA-600 y un automuestreador AS-60 HGA en la validación experimental de la técnica analítica AAS-HGA. El espectrofotómetro estaba equipado con una computadora profesional PE Series 7700 y un impresor Modelo PR-310. Se usó como lámpara de fuente una lámpara PE System2 de descarga sin electrodo de cadmio operada en el ajuste recomendado por el fabricante para operación modulada (170 mA). Los parámetros instrumentales están listados en el Anejo 2.

4.3. Reactivos

4.3.1. Se usó ácido nítrico concentrado al 69.0-71.0 % de J.T. Baker Chem Co. (grado analítico), y ácido hidrociorídrico, 36.5-38.0% para preparar las muestras y estándares.

4.3.2. Se usó fosfato de amonio, monobásico, $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ y nitrato de magnesio $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ambos manufacturados por Mallinckrodt Chem Co., para preparar el modificador de matriz para análisis de AAS-HGA.

4.4. Preparación estándar para el análisis AAS de llama

4.4.1. Soluciones básicas diluidas: Soluciones de base de cadmio estándares preparadas a 0.01, 0.1, 1, 10 y 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ mediante la preparación de las diluciones apropiadas en serie utilizando una solución estándar de cadmio comercialmente disponible como base, de 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (RICCA Chemical Co., Lot# A102) con la solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl).

4.4.2. Estándares analizados. Estándares de cadmio preparados en el alcance de 0.001 a 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ pipeteando de 2 a 10 mL de la solución básica de cadmio diluida apropiada en un matraz volumétrico de 100-mL y diluyendo a volumen con la solución diluyente. (Véase la Sección 3.7.2.)

4.5. Preparación estándar para análisis AAS-HGA

4.5.1. Soluciones básicas diluidas: Soluciones básicas estándar de cadmio preparadas de 1, 10, 100 y 1,000 ng/mL haciendo las diluciones en serie apropiadas de un estándar de cadmio comercialmente disponible de 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (J.T. Baker Chemical Co., Instra-analyzed, Lot# D22642) con solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl).

4.5.2. Estándares analizados: Estándares de cadmio preparados en el alcance de 0.1 a 40 ng/mL pipeteando de 2 a 10 mL de la solución básica de cadmio apropiada en un matraz volumétrico de 100-mL y diluidas a volumen con la solución diluyente. (Véase la Sección 3.8.2)

4.6. Límites de detección y alcance de trabajo estándar para análisis AAS de llama.

4.6.1. Analizó la solución blanco reactivo y toda la serie de estándares de cadmio en el alcance de 0.001 a 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de tres a seis veces, de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 3.10. La solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl), fue usada como el blanco reactivo. El tiempo de integración en el espectrofotómetro PE 603 fue establecido en 3.0 segundos y una expansión de cuatro veces la lectura de absorbancia del estándar de cadmio de 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ fue preparado antes del análisis. El estándar de 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ dio una lectura de absorbancia neta de 0.350 unidades de abs. antes de la expansión de acuerdo con las especificaciones del fabricante. (5.6).

4.6.2. Las lecturas de absorbancia neta del blanco reactivo y los estándares de baja concentración de Cd de 0.001 a 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ y el análisis estadístico de los resultados se muestran en la Tabla I. La desviación estándar, s_d , de las seis lecturas de absorbancia neta del blanco

reactivo es 1.05 unidades de absorbancia. La pendiente m , según calculada por una gráfica de regresión lineal de las lecturas de absorbancia neta mostrado en la Tabla II), de los estándares de cadmio de 0.02 a 1.0 $\mu\text{g/mL}$ versus su concentración es 772.7 unidades abs./($\mu\text{g/mL}$).

4.6.3. Si estos valores para la desviación estándar (sd) y la pendiente, m , son usados en la ecuación 1 (Sec. 4.1.3), los límites de detección cualitativo y cuantitativo según determinados por el IUPAC Method son:

$$C_{ld} = (3)(1.05 \text{ unidades de abs})/(772.7 \text{ unidades de abs}/(\mu\text{g/mL}))$$

=0.0041 ($\mu\text{g/mL}$) para el límite de detección cualitativo.

$$C_{ld} = (10)(1.05 \text{ unidades de abs})/(772.7 \text{ unidades de abs}/(\mu\text{g/mL}))$$

= 0.014 $\mu\text{g/mL}$ para límite de detección cuantitativo.

Los límites de detección cualitativo y cuantitativo para la técnica analítica de AAS de llama son 0.041 μg y 0.14 μg de cadmio respectivamente, para un volumen de solución de 10 mL. Estos corresponden, respectivamente a 0.2 $\mu\text{g/m}^3$ y 0.70 $\mu\text{g/m}^3$ para un volumen de aire de 200 L.

4.6.4. El alcance del estándar de trabajo de Cd, recomendado para análisis de AAS de llama es 0.02 a 2.0 $\mu\text{g/mL}$. Las lecturas de absorbancia neta del blanco reactivo y los estándares de alcances de trabajo recomendados y el análisis estadístico de los resultados están mostrados en la Tabla II. El estándar de menor concentración en el alcance de trabajo, 0.02 $\mu\text{g/mL}$, es ligeramente mayor que el límite de detección cuantitativo calculado, 0.014 $\mu\text{g/mL}$. El estándar de más alta concentración en el alcance de trabajo, 2.0 $\mu\text{g/mL}$, es el extremo superior del alcance de trabajo lineal sugerido por el fabricante (5.6). Aunque las lecturas de absorbancia neta estándar no son estrictamente lineales en concentraciones sobre 0.5 $\mu\text{g/mL}$, la desviación de la linealidad es sólo alrededor de 10% al extremo superior del alcance de trabajo estándar recomendado. La desviación de linealidad es probablemente causada por la expansión cuádruple de la señal sugerida en el método. Según mostrado en la Tabla II, la precisión de las lecturas de absorción neta estándar son excelentes a través del alcance de trabajo recomendado; las desviaciones estándar relativas de las lecturas van de 0.009 a 0.064.

4.7. Límites de detección y alcance de trabajo estándar para análisis AAS-HGA

4.7.1 Analizó la solución de blanco reactivo y la serie entera de estándares de cadmio en el alcance de 0.1 a 40 ng/mL , de acuerdo con las instrucciones dadas en la Sección 3.11. La solución diluyente (4% HNO_3 0.4% HCl), fue usado como el blanco reactivo. Se usó una alícuota fresca del blanco reactivo y de cada estándar para cada análisis. El valor de masa característico experimental fue 0.41 pg. calculado de la lectura de área pico promedio (abs-sec) del estándar de 5 ng/mL que está aproximadamente en medio de la porción lineal del alcance de trabajo lineal. Esto acordó dentro del 20% con el valor de masa característico, 0.35 pg, listado por el fabricante del instrumento (5.2.).

4.7.2. Las lecturas de área pico (abs-sec), del blanco reactivo y los estándares de Cd de baja concentración de 0.1 a 2.0 ng/mL y el análisis estadístico de los resultados están mostrados en la Tabla III. Cinco de las lecturas pico del blanco reactivo de área fueron cero y la sexta lectura fue 1 y hubo un extrínseco. La casi falta de señal blanco no satisface una interpretación estricta del método IUPAC para determinar los límites de detección. Por lo tanto, la desviación estándar de las lecturas de las seis áreas pico de 0.2 ng/mL de estándar de cadmio, 0.75 abs-sec, fue usado para calcular los límites de detección mediante el método IUPAC. El declive, m , según calculado por una gráfica de regresión lineal de las lecturas de área pico (abs-sec) (mostradas en la Tabla IV) de los estándares de cadmio versus su concentración es 51.5 abs-sec/ng/mL).

4.7.3. Si se usa 0.75 abs-sec (sd) y 51.5 abs-sec/(ng/mL) (m) en la Ecuación 1 (Sección 4.1.3), los límites de detección cualitativo y cuantitativo según determinados por el método IUPAC son:

$$C_{id} = (3)(0.75 \text{ abs-sec})/(51.5 \text{ abs-sec/ng/mL})$$

= 0.044 ng/mL para el límite de detención cualitativo.

$$C_{id} = (10)(0.75 \text{ abs-sec/(ng/mL)})$$

= 0.15 ng/mL para el límite de detección cuantitativo.

Los límites de detección cualitativo y cuantitativo para la técnica analítica AAS-HGA son 0.44 ng y 1.5 ng cadmio, respectivamente, para un volumen de solución de 10 mL. Estos corresponden, respectivamente, a 0.007 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para un volumen de aire de 60 L.

4.7.4. Las lecturas de área pico (abs-sec) de los estándares de Cd de 0.2 a 40 ng/mL y el análisis estadístico de los resultados están dados en la Tabla IV. El alcance de trabajo estándar recomendado para el análisis AAS-HGA es 0.2 a 20 ng/mL. El estándar de más baja concentración en el alcance de trabajo recomendado es ligeramente mayor que el límite de detección cuantitativo calculado de 0.15 ng/mL. La desviación de la linealidad de las lecturas de área pico del estándar de 20 ng/mL, el estándar de más alta concentración en el alcance de trabajo recomendado, es aproximadamente 10%. Según mostrado en la Tabla IV, la precisión de las lecturas de área pico son satisfactorias a través del alcance de trabajo recomendado; las desviaciones estándares relativas de las lecturas varían de 0.025 a 0.083.

4.8. Recuperación de método analítico para análisis de AAS de llama

4.8.1. Se preparó cuatro series de muestras trazadas con MCEF inyectando 20 μL de 10, 50, 100 y 200 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de soluciones de base de cadmio diluida con filtros de 37 mm de diámetro (part no. AAWP 037 00, Millipore Corp., Bedford (MA), con una pipeta microcalibrada. Las soluciones básicas diluidas fueron preparadas haciendo las diluciones en serie apropiadas de una solución estándar de cadmio comercialmente disponible (RICCA Chemical) Co. Lot# A102) con la solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl). Cada serie contenía seis muestras un blanco de muestra. La cantidad de cadmio en las series preparadas fueron equivalentes a 0.1, 0.5, 1.0 y

2.0 veces la concentración blanco de TWA PEL de $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ para un volumen de aire de 400 L.

4.8.2 Los filtros trazados secados al aire fueron digeridos y analizados para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica de llama (AAS) siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3. Los estándares de 0.02 a 2.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de cadmio (el alcance de trabajo sugerido) fueron usados en el análisis de los filtros trazados.

4.8.3. Los resultados del análisis están dados en la Tabla V. Un resultado a 0.5 veces la concentración blanco TWA PEL fue un extrínseco y fue excluido del análisis estadístico. La justificación experimental para rechazarlo fue a que el valor extrínseco probablemente se debió a un error en trazado. Los coeficientes de variación para los tres niveles de prueba a 0.5 a 2.0 veces la concentración blanco del TWA PEL pasó la prueba Bartlett y fueron agrupados.

4.8.4. La recuperación promedio de las seis muestras de filtro trazadas a 0.1 veces la concentración blanco TWA PEL fue 118.2%, con un coeficiente de variación de (CV_1), de 0.128%. La recuperación promedio de las muestras de filtro trazadas en el alcance de 0.5 a 2.0 veces la concentración blanco TWA fue 104.0% con un coeficiente de variación agrupado (CV_1) de 0.010. Consecuentemente, el sesgo analítico hallado en estos resultados de muestra analíticos sobre el alcance de concentración probado fue +4.0% y el OAE fue $\pm 6.0\%$.

4.9. Recuperación de método analítico para análisis de AAS-HGA

4.9.1. Tres series de muestras trazadas con MCEF fueron preparadas inyectando $15 \mu\text{L}$ de 5, 10 y 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de soluciones de base de cadmio diluidas en filtros de 37 mm de diámetro (part no. AAWP 037 00 Millipore Corp., Bedford, MA), con una micro pipeta calibrada. La soluciones de base diluidas fueron preparadas haciendo las diluciones en serie apropiadas de una solución estándar de cadmio comercialmente disponible 1,000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ certificada (Fisher Chemical Co., Lot# 913438-24), con la solución diluyente (4% HNO_3 , 0.4% HCl). Cada serie contenía seis muestras y un blanco de muestra. La cantidad de cadmio en las series preparadas fue equivalente a 0.5, 1 y 2 veces la concentración blanco del Nivel de Acción TWA de 2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ para un volumen de aire de 60 L.

4.9.2. Los filtros trazados y secados al aire fueron digeridos y analizados para su contenido de cadmio mediante espectroscopía de absorción atómica sin llama, usando un atomizador de horno de grafito calentado, siguiendo el procedimiento descrito en la Sección 3. Se hizo una dilución quintuple de las muestras de filtro trazadas a dos veces el nivel de acción TWA antes de su análisis. Se usó estándares de cadmio de 0.05 a 20 ng/mL en el análisis de los filtros trazados.

4.9.3. Los resultados del análisis están dados en la Tabla VI. No hubo extrínsecos. Los coeficientes de variación para los tres niveles de 0.5 a 2.0 veces el nivel de acción TWA PEL, pasaron la prueba Bartlett y fueron agrupados. La recuperación promedio de las muestras trazadas fue 94.2% con un coeficiente de variación agrupado (CV_1) de 0.043. Consecuentemente, la desviación analítica fue -5.8% y el OAE fue $\pm 14.2\%$.

4.10. Conclusiones

Los experimentos realizados en esta evaluación muestran que las dos técnicas analíticas de absorción atómica incluidas en este método son precisas y exactas y tienen suficiente sensibilidad para medir cadmio aerosuspendido sobre un amplio alcance de niveles de exposición y períodos de muestreo.

5. Referencias

5.1. Slavin W. Graphite Furnace AAS-A Source Book; Perkin-Elmer Corp., Spectrometry Div.: Ridgefield, CT 1984; p.18 and pp. 83-90.

5.2. Grosser, Z., Ed.; Techniques in Graphite Furnace Atomic Absorption Spectrophotometry; Perkin-Elmer Corp., Spectroscopy Div.; Ridgefield, CT 1985.

5.3. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center Metal and Metalloid Particulate in Workplace Atmospheres (Atomic Absorption) (USDOL/OSHA Method No. ID-121). In OSHA Analytical Methods Manual 2nd ed. Cincinnati, OH; American Conference of Government Industrial Hygienists, 1991.

5.4. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: Metal and Metalloid Particulate in Workplace Atmospheres (ICP) (USDOL/OSHA Method No. ID-125G). In OSHA Analytical Methods Manual 2nd ed. Cincinnati, OH; American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1991.

5.5. Windholz, M., Ed; The Merck Index , 10th ed.; Merck & Co.; Rahway, NJ, 1983.

5.6. Analytical Methods for Atomic Absorption Spectrophotometry, The Perkins-Elmer Corporation; Norwalk, CT, 1982.

5.7. Slavin W., D.C. Manning, G. Carnrick, and E. Pruszkowska; Properties of the Cadmium Determination with the Platform Furnace and Zeeman Background Correction Spectrochim Acta 38B:1157-1170 (1983).

5.8. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center Standard Operating Procedure for Atomic Absorption, Salt Lake City, UT: USDOL/OSHA -SLTC, In progress.

5.9. Occupational Safety and Health Administration Salt Lake Technical Center: AAS-HGA Standard Operating Procedure. Salt Lake City, UT: USDOL/OSHA-SLTC, In progress.

5.10. Mandel, J.: Accuracy and Precision, Evaluation and Interpretation of Analytical Results, The Treatment of Outliers. In Treatise On Analytical Chemistry, 2nd ed., Vol. 1 edited by I.M. Kolthoff and P.J. Elving. New York; John Wiley and Sons, 1978 pp. 282-285.

5.11. National Institute for Occupational Safety and Health: Documentation of the NIOSH

Validation Tests by D. Taylor, R. Kupel and J. Bryant (DHEW/NIOSH Pub. No. 77-185). Cincinnati, OH; National Institute for Occupational Safety and Health, 1977.

5.12. Occupational Safety and Health Administration Analytical Laboratory; Precision and Accuracy Data Potocol for Laboratory Validations. In OSHA Analytical Methods Manual 1st ed. Cincinnati, OH; American Conference of Governmental Industrial Hygienists (Pub. No. ISBN: 0-936712-66-X); 1985.

5.13. Long G.L. and J.D. Winefordner: Limit of Detection-A Closer Look at the IUPAC Definition. Anal. Chem. 55:712A-724A (1983).

5.14. American Conference of Governmental Industrial Hygienists: Documentation of Threshold Limit Values and Biológicoal Exposure Indices, 5th ed. Cincinnati, OH; American Conference of Governmental Industrial Hygienists, 1986.

Tabla I - Estudio de límite de detección de Cd
(Análisis AAS de llama)

STD (□g/mL)	Lectura de absorbancia a 228.8 nm	Análisis estadístico
Blanco reactivo.....	5 2 4 3 4 3	n=6. mean=3.50. std dev=1.05 CV=0.30.
0.001.....	6 6 2 4 6 6	n=6. mean=5.00. std dev=1.67 CV=0.335.
0.002.....	5 7 7 3 7 4	n=6. mean=5.50 std dev=1.76 CV=0.320.
0.005.....	7 7 8 8 8 6	n=6. mean=7.33. std dev=0.817. CV=0.111.
0.010.....	10 9 10 13 10 10	n=6. mean=10.3 std dev=1.37 CV=0.133
0.020.....	20 23 20 22 20 20	n=6. mean=20.8. std dev=1.33. CV=0.064.
0.050.....	42 42 42 42 42 45	n=6. mean=42.5. std dev=1.22 CV=0.029.
0.10.....	84 80 83	n=3. mean=82.3 std dev=2.08. CV=0.025.

**Tabla II - Estudio de alcance de trabajo estándar de Cd
(Análisis de AAS de llama)**

STD (µg/mL)	Lectura de absorbancia a 228.8 nm	Análisis estadístico
Blanco reactivo.....	5 2 4 3 4 3	n=6. mean=3.50. std dev=1.05. CV=0.30.
0.020.....	20 23 20 22 20 20	n=6. mean=20.8.. std dev=1.33 CV=0.064
0.050.....	42 42 42 42 42 45	n=6. mean=42.5. std dev=1.22 CV=0.029.
0.10.....	84 80 83	n=3. mean=82.3. std dev=2.08. CV=0.025.
0.20.....	161 161 158	n=3. mean=160.0. std dev=1.73. CV=0.011.
0.50.....	391 389 393	n=3. mean=391.0. std dev=2.00 CV=0.005.
1.00.....	760 748 752	n=3. mean=753.3 std dev=6.11. CV=0.008.
2.00.....	1416 1426 1401	n=3 mean=1414.3 std dev=12.6 CV=0.009.

**Tabla III - Estudio de límite de detección
(Análisis AAS-HGA)**

STD (ng/mL)	Lecturas de área pico x 10 ³ a 228.8 nm		Análisis estadístico
Blanco reactivo.....	0	0	n=6. mean=0.167. std dev=0.41. CV=2.45.
0.1.....	8	6	n=6. mean=7.7. std dev=2.8. CV=0.366.
0.2.....	11	13	n=6. mean=11.8. std dev=0.75. CV=0.064.
0.5.....	28	33	n=6. mean=28.8. std dev=2.4 CV=0.083.
1.0.....	52	55	n=6. mean=54.8. std dev=2.0 CV=0.037.
2.0.....	101	112	n=6. mean=108.8. std dev=3.9. CV=0.036.

**Tabla IV - Estudio de alcance de trabajo estándar de cadmio
(Análisis AAS-HGA)**

STD (ng/mL)	Lecturas de área pico x 10 ³ a 228.8 nm		Análisis estadístico
0.2.....	11	13	n=6. mean=11.8. std dev=0.75. CV=0.064.
	11	12	
	12	12	
0.5.....	28	33	n=6 mean=28.8. std dev=2.4. CV=0.083
	26	28	
	28	30	
1.0.....	52	55	n=6 mean=54.8. std dev=2.0 CV=0.037.
	56	58	
	54	54	
2.0.....	101	112	n=6. mean=108.8. std. Dev.=3.9. CV=0.036.
	110	110	
	110	110	
5.0.....	247	265	n=6. mean=265.5. std dev=11.5. CV=0.044.
	268	275	
	259	279	
10.0.....	495	520	n=6. mean=516.7. std dev=12.7. CV=0.025.
	523	513	
	516	533	
20.0.....	950	953	n=6 mean=941.8. std dev=25.6. CV=0.027.
	951	958	
	949	890	
30.0.....	1269	1291	n=6. mean=1293. std dev=13.3. CV=0.010.
	1303	1307	
	1295	1290	
40.0.....	1505	1567	n=6. mean=1552. std dev=26.6. CV=0.017.
	1535	1567	
	1566	1572	

**Tabla V - Recuperación de método analítico
(Análisis AAS de llama)**

Nivel de prueba	0.5x	Por ciento de Rec.	µg tomado	1.0x	Por ciento de rec.	µg tomado	2.0x	Por ciento de rec.
µg tomado	µg hallado			µg hallado			µg hallado	
1.00.....	1.0715	107.2	2.00	2.0688	103.4	4.00	4.1504	103.8
1.00.....	1.0842	108.4	2.00	2.0174	100.9	4.00	4.1108	102.8
1.00.....	1.0842	108.4	2.00	2.0431	102.2	4.00	4.0581	101.5
1.00.....	*1.0081	*100.8	2.00	2.0431	102.2	4.00	4.0844	102.1
1.00.....	1.0715	107.2	2.00	2.0174	100.9	4.00	4.1504	103.8
1.00.....	1.0842	108.4	2.00	2.0045	100.2	4.00	4.1899	104.7

n=	5	6	6
mean=	107.9	101.6	103.1
std dev=	0.657		1.174
1.199			
CV ₁ =		0.006	0.011
0.012			

CV₁(agrupado) = 0.010

* Rechazado como extrínseco- este valor no pasó la prueba de extrínseco T al nivel de confiabilidad de 99%.

Nivel de prueba	0.1x	Por ciento de Rec.
µg tomado	µg hallado	
0.200.....	0.2509	125.5
0.200.....	0.2509	125.5
0.200.....	0.2761	138.1
0.200.....	0.2258	112.9
0.200.....	0.2258	112.9
0.200.....	0.1881	94.1
n=.....		6
mean=.....		118.2
std dev=.....		15.1
CV ₁ =.....		0.128

**Tabla VI - Recuperación de método analítico
(Análisis AAS-HGA)**

Nivel de prueba	0.5x	Porcentaje de Rec.	ng tomado	1.0x	Porcentaje de rec.	ng tomado	2.0x	Porcentaje de rec.
ng tomado	ng hallado			ng hallado			ng hallado	
75.....	71.23	95.0	150	138.00	92.0	300	258.43	86.1
75.....	71.47	95.3	150	138.29	92.2	300	258.46	86.2
75.....	70.02	93.4	150	136.30	90.9	300	280.55	93.5
75.....	77.34	103.1	150	146.62	97.7	300	288.34	96.1
75.....	78.32	104.4	150	145.17	96.8	300	261.74	87.2
75.....	71.96	95.9	150	144.88	96.6	300	277.22	92.4

n=	6	6	6
mean=		97.9	94.4
90.3			
std dev=		4.66	2.98
4.30			
CV ₁ =		0.048	0.032
0.048			
CV ₁ (agrupado)=0.043			

Anejo 1

Parámetros instrumentales para análisis ASS de llama Parámetros instrumentales para análisis HGA

Espectrofotómetro de absorción atómica
(Perkins-Ellis Model 603)

Flama: Aire/acetileno-delgada, azul
Flujo de oxidante: 55
Flujo de combustible: 32
Longitud de onda: 228.8 nm
Ranura: 4(0.7 nm)
Alcance: UV
Señal: Concentración (4 exp.)
Tiempo de integración: 3 segundos

Espectrofotómetro de absorción atómica
(Perkins-Elmer Model 5100)

Tipo de señal: Zeeman AA
Ancho de ranura: 0.7 nm
Longitud de onda: 228.8 nm
Medición: Área pico
Tiempo de integración: 6.0 segundos
Tiempo BOC: 5 segundos
BOC = Corrección de cambio de trasfondo.

Horno de Grafito Zeeman (Perkin-Elmer Model HGA-600)

Paso	Tiempo de rampa (sec)	Tiempo de retención (sec)	Temperatura (°C)	Flujo de argón (mL/min)	Lectura (sec.)
1) Presecado	5	10	90	300
2) Secado	30	10	140	300
3) Carbonizado	10	20	900	300
4) Enfriado	1	8	30	300
5) Atomizado	0	5	1600	0	-1
6) Extinción (de llama)	1	8	2500	300

Apéndice F a § 1915.1027- Protocolo no mandatorio para monitoreo biológico

1.00 Introducción

Bajo la regla final de cadmio de OSHA (29 CFR parte 1910), monitoreo de especímenes biológicos y varios exámenes médico periódicos son requeridos para los empleados elegibles. Estos exámenes médicos han de ser conducidos regularmente y en el monitoreo médico ha de estar incluido el análisis periódico de cadmio en sangre (CDB), cadmio en orina (CDU) y beta-2-microglobulina en orina (B2MU). Según el CDU y B2MU han de ser normalizadas a la concentración de creatinina en orina (CRTU), entonces la CRTU debe ser analizada en conjunción con los análisis de CDU y B2MU.

El propósito de este protocolo es proveer procedimientos para establecer y mantener la calidad de los resultados obtenidos de los análisis de CDB, CDU y B2MU por laboratorios comerciales. Los laboratorios avenidos a estas disposiciones del protocolo no mandatorio deberán ser conocidos como "laboratorios participantes." Los datos de monitoreo biológico de estos laboratorios serán evaluados por el médico responsable del monitoreo biológico para determinar las condiciones bajo las cuales el empleado pueda continuar trabajando en localizaciones que exhiban concentraciones aerosuspendidas de cadmio en o sobre los niveles de acción definidos (véase los párrafos (1)(3) y (1)(4) de la regla final). Estos resultados también pueden ser usados para apoyar la decisión de remover a los trabajadores de tales localizaciones.

Bajo el programa de monitoreo médico para cadmio, debe recolectarse muestras de sangre y orina de los trabajadores, a intervalos definidos, por médicos responsables del monitoreo médico; estas muestras son mandadas a laboratorios comerciales para realizar los análisis requeridos e informar los resultados de estos análisis al médico responsable. Para asegurar la precisión y confiabilidad de estos análisis de laboratorio, los laboratorios a los cuales las muestras sean sometidas deben participar en un programa de prueba de eficiencia

continuado. La disponibilidad del programa de prueba de eficiencia puede variar con los análisis realizados.

Para probar la eficiencia o pericia en el análisis de CDB, CDU y B2MU, el laboratorio debe participar en un programa de comparación interlaboratorio operado por el Centre de Toxicologie du Quebec (CTQ), o un programa equivalente. (En la actualidad, ningún laboratorio en EEUU realiza pruebas de pericia o eficiencia para CDB, CDU o B2MU.) Bajo este programa, CTQ manda a los laboratorios participantes 18 muestras de cada analito (CDB, CDU y/o BZMV) para análisis anual. Los laboratorios participantes deben devolver los resultados de estos análisis al CTQ dentro de cuatro a cinco semanas después del recibo de la muestra.

El programa de CTQ agrega los resultados analíticos de muchos laboratorios participantes para derivar una media de valores de consenso para cada una de las muestras distribuidas. Los resultados informados por cada laboratorio entonces son comparados contra estas medias de consenso para las muestras analizadas para determinar la ejecución relativa de cada laboratorio. La eficiencia o pericia de un laboratorio participante es una función de la extensión del acuerdo entre los resultados sometidos por el laboratorio participante y los valores de consenso para la serie de muestras analizadas.

La prueba de eficiencia o pericia para el análisis de CRTU (que debe ser realizada con los análisis de CDU y B2MU para evaluar los resultados apropiadamente), también está recomendada. En EEUU, sólo el College of American Pathologists (CAP), en la actualidad conduce pruebas de eficiencia de CRTU; los laboratorios participantes deben estar acreditados para los análisis de CRTU por CAP.

Los resultados de las evaluaciones de eficiencia o pericia serán remitidos al laboratorio participante por el laboratorio de prueba de eficiencia, así como al médico designado por el laboratorio participante para recibir esta información. Además, el laboratorio participante debe, a petición, someter los resultados de su programa de garantía/control de calidad interno (QA/QC), para cada procedimiento analítico (i.e., CDB, CDU y/o B2MU), a los médicos designados para recibir los resultados de eficiencia. Para los laboratorios participantes que ofrecen análisis de CDU y/o B2MU también deben proveer documentación del QA/QC para los análisis de CRTU. (Los laboratorios deben proveer información de QA/QC concerniente al análisis de CRTU directamente al médico peticionario si realizan el análisis en el sitio; si el análisis de CRTU es realizado por otro laboratorio bajo contrato, esta información debe ser provista al médico por el laboratorio de contrato.)

La información de QA/QC, junto con las mediciones de especímenes biológicos actuales, deben ser provistos al médico responsable usando formatos estándar. Estos médicos entonces deben confrontar la información de QA/QC con los resultados de las pruebas de eficiencia para comparar la ejecución relativa de los laboratorios, a la vez de facilitar la evaluación de los datos de monitoría del empleado. Esta información respalda las decisiones tomadas por el médico con relación al programa de monitoreo biológico y para ordenar remoción médica.

Este protocolo describe los procedimientos que pueden ser usados por los médicos responsables para identificar los laboratorios con mayor probabilidad de ser eficientes en el análisis de las muestras usadas en el monitoreo biológico de cadmio; también se provee procedimientos para el archivo de expedientes y preparación de informes por parte de los laboratorios participantes en los programas de prueba de eficiencia y recomendaciones para asistir a estos médicos a

interpretar los resultados analíticos determinados por los laboratorios participantes. Como la recolección y manejo de las muestras afecta la calidad de los datos, se hicieron las recomendaciones para estas tareas. Las especificaciones para los métodos analíticos a usarse en el programa de monitoreo médico están incluidos en este protocolo también.

En conclusión, este documento tiene la intención de ser un suplemento para caracterizar y mantener la calidad los datos de monitoría médica recogidos bajo la regla final de cadmio promulgada por OSHA (29 CFR parte 1910). A OSHA se le ha concedido la autoridad bajo la Occupational Safety and Health Act of 1970 (Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo de 1970), de proteger a los trabajadores de los efectos de la exposición a sustancias peligrosas en el lugar de trabajo y de mantener el monitoreo adecuado de los trabajadores para determinar cuándo pueden ocurrir efectos adversos a la salud. Este protocolo no mandatorio tiene la intención de proveer guías y recomendaciones para mejorar la precisión y confiabilidad de los procedimientos usados para analizar las muestras biológicas recogidas como parte del programa de monitoría médica de cadmio.

2.0 Definiciones

Cuando los términos que aparecen a continuación aparezcan en este protocolo, use las siguientes definiciones:

Precisión: Una medida del sesgo de una serie de datos. El sesgo es un error sistemático que es inherente al método o es causado por algún artefacto o idiosincrasia del sistema de medición. El sesgo está caracterizado por una desviación consistente (positiva o negativa), en los resultados de un valor de referencia aceptado.

Media aritmética: La suma de las mediciones de una serie dividida por el número de mediciones en la serie.

Muestras ciegas: Un procedimiento de control de calidad en el cual la concentración del analito en la muestra debiera ser desconocida por el analista al tiempo de realizar el análisis.

Coefficiente de variación: La razón de la desviación de una serie de mediciones de la media (aritmética o geométrica), de las mediciones.

Muestras de cumplimiento: Muestras de los trabajadores expuestos mandadas a un laboratorio participante para análisis.

Gráficas de control: Representación gráfica de los resultados de las muestras de control de calidad analizadas por un laboratorio participante.

Límites de control: Límites estadísticos que definen cuándo un procedimiento analítico excede los parámetros de límites de control aceptables; los límites de control proveen un método de evaluar la precisión del analista, laboratorios y la discreción analítica.

Muestras de control: Muestras de control de calidad.

Este protocolo describe los procedimientos que pueden ser usados por los médicos responsables para identificar los laboratorios con mayor probabilidad de ser eficientes en el análisis de las muestras usadas en el monitoreo biológico de cadmio; también se provee procedimientos para el archivo de expedientes y preparación de informes por parte de los laboratorios participantes en los programas de prueba de eficiencia y recomendaciones para asistir a estos médicos a interpretar los resultados analíticos determinados por los laboratorios participantes. Como la recolección y manejo de las muestras afecta la calidad de los datos, se hicieron las recomendaciones para estas tareas. Las especificaciones para los métodos analíticos a usarse en el programa de monitoreo médico están incluidos en este protocolo también.

En conclusión, este documento tiene la intención de ser un suplemento para caracterizar y mantener la calidad los datos de monitoría médica recogidos bajo la regla final de cadmio promulgada por OSHA (29 CFR parte 1910). A OSHA se le ha concedido la autoridad bajo la Occupational Safety and Health Act of 1970 (Ley de Seguridad y Salud en el Trabajo de 1970), de proteger a los trabajadores de los efectos de la exposición a sustancias peligrosas en el lugar de trabajo y de mantener el monitoreo adecuado de los trabajadores para determinar cuándo pueden ocurrir efectos adversos a la salud. Este protocolo no mandatorio tiene la intención de proveer guías y recomendaciones para mejorar la precisión y confiabilidad de los procedimientos usados para analizar las muestras biológicas recogidas como parte del programa de monitoría médica de cadmio.

2.0 Definiciones

Cuando los términos que aparecen a continuación aparezcan en este protocolo, use las siguientes definiciones:

Precisión: Una medida del sesgo de una serie de datos. El sesgo es un error sistemático que es inherente al método o es causado por algún artefacto o idiosincrasia del sistema de medición. El sesgo está caracterizado por una desviación consistente (positiva o negativa), en los resultados de un valor de referencia aceptado.

Media aritmética: La suma de las mediciones de una serie dividida por el número de mediciones en la serie.

Muestras ciegas: Un procedimiento de control de calidad en el cual la concentración del analito en la muestra debiera ser desconocida por el analista al tiempo de realizar el análisis.

Coefficiente de variación: La razón de la desviación de una serie de mediciones de la media (aritmética o geométrica), de las mediciones.

Muestras de cumplimiento: Muestras de los trabajadores expuestos mandadas a un laboratorio participante para análisis.

Gráficas de control: Representación gráfica de los resultados de las muestras de control de calidad analizadas por un laboratorio participante.

Límites de control: Límites estadísticos que definen cuándo un procedimiento analítico excede

los parámetros de límites de control aceptables; los límites de control proveen un método de evaluar la precisión del analista, laboratorios y la discreción analítica.

Muestras de control: Muestras de control de calidad.

F/T: La cantidad medida de un analito dividida por el valor teórico (definido a continuación) para ese analito en la muestra analizada; esta razón es la medida de recuperación para una muestra de control de calidad.

Media geométrica: El antilogaritmo natural de la media de una serie de datos transformados logarítmicamente.

Desviación estándar geométrica: El antilogaritmo de la desviación estándar de una serie de datos naturalmente transformados logarítmicamente.

Límite de detección: Usando un nivel de confiabilidad predefinido, este es el valor medido más bajo al cual algún material medido tiene probabilidad de haber venido de la muestra.

Media: Una tendencia central de una serie de datos; en este protocolo, esta media está definida como la *media aritmética* (véase la definición de *media aritmética* a continuación), a menos que se establezca de otro modo.

Ejecución: Una medida de la calidad general de los datos informados por un laboratorio.

Agrupamiento: Grupos de muestras de control de calidad a ser establecidos para cada valor o meta (definido a continuación) de un analito. Para el protocolo provisto en el anejo 3, por ejemplo, el valor teórico de las muestras de control de calidad del agrupamiento debe estar dentro de un alcance definido como más o menos (\pm) 50% del valor meta. Dentro de cada agrupamiento de analito, debe haber muestras de control de calidad de al menos cuatro valores teóricos.

Precisión: El grado de concordancia entre las mediciones independientes, repetidas, de la misma cantidad de un analito.

Pericia o Eficiencia: La capacidad de satisfacer un nivel específico de ejecución analítica.

Muestras de eficiencia: Especímenes, los valores de los cuales son desconocidos a cualquiera en el laboratorio participante y que son sometidos por un laboratorio participante para pruebas de eficiencia.

Calidad o datos de calidad: Una medida de la confianza en el valor de medición.

Muestras de control de calidad (QC): Especímenes, el valor de los cuales es desconocido para el analista pero es conocido al personal apropiado de QA/QC de un laboratorio participante; cuando es usado como parte del programa de QA/QC de un laboratorio, los valores teóricos de estas muestras no deben ser conocidos por el analista hasta que los análisis hayan sido completados. Las muestras de QC han de correrse en series consistentes en una muestra de QC de cada agrupamiento (véase la definición de "agrupamientos", anterior).

Sensitividad: Para propósitos de este protocolo, el límite de detección.

Desviación estándar: Una medida de la distribución o esparcimiento de una serie de datos de la media; la desviación estándar es igual a la raíz cuadrada positiva de la varianza y está expresada en las mismas unidades que las mediciones originales de la serie de datos.

Estándares: Muestras con valores conocidos por el analista y usados para calibrar el equipo y para cotejar la calibración durante un período analítico. En un programa de QA/QC de laboratorio, los valores de los estándares deben exceder los valores obtenidos de las muestras de cumplimiento tal que el valor estándar más bajo esté cerca del límite de detección y el estándar más alto sea más alto que la muestra de cumplimiento o muestra de QC más alta. Debe usarse estándares de al menos tres valores diferentes para calibración y debe ser construido de al menos dos fuentes diferentes.

Valor blanco: Aquellos valores de CDB, CDU o B2MU que activen alguna acción tal como la prescrita en la sección de vigilancia médica del texto reglamentario de la regla final de cadmio. Para CDB, los valores blanco son 5, 10 y 15 $\mu\text{g/L}$. Para CDU, los valores blanco (target) son 3, 7 y 15 $\mu\text{g/g CRTV}$. Para B2MU, los valores blanco son 300, 750 y 1500 $\mu\text{g/g CRTU}$. (Nótese que los valores blanco pueden variar según una función de tiempo.)

Valor teórico (o cantidad teórica): La concentración informada de una muestra de control de calidad (o de estándar calibración) derivada de las caracterizaciones previas de la muestra.

Valor o valor de medición: El resultado numérico de una medición.

Varianza: Una medida de la distribución o esparcimiento de una serie de datos sobre la media; la varianza es la suma de la raíz cuadrada de las diferencias entre la media y cada medición discreta dividida por uno menos que el número de mediciones en la serie de datos.

3.0. Protocolo

Este protocolo provee los procedimientos para caracterizar y mantener la calidad de los resultados analíticos derivados para el programa de monitoreo médico mandado para los trabajadores bajo la regla final de cadmio.

3.1. Resumen

La meta de este protocolo es asegurar que los datos de monitoreo médico sean de suficiente calidad para facilitar la interpretación apropiada. Los objetivos de calidad de datos (DQOs), definidos para el programa de monitoreo médico están resumidos en la Tabla 1. Basado sobre la información disponible, los DQOs presentados en la Tabla 1 deben ser alcanzables por la mayoría de los laboratorios que ofrecen los análisis requeridos comercialmente; OSHA recomienda que sólo los laboratorios que cumplan con estos sean usados para los análisis de muestras biológicas recogidas para monitorizar la exposición a cadmio.

Tabla 1. Objetivos de calidad de datos recomendados (DQOs), para el programa de monitoreo médico de cadmio

Analito/agrupamiento de concentración	Límite de detección	Precisión (CV)(%)	Exactitud
Cadmio en sangre.....	0.5 µg/l.....	±1 µg/l ó 15% de la media
≤2 µg/l.....	40	
>2 µg/l.....	20	±1 µg/l ó 15% de la media.
Cadmio en orina.....	0.5 µg/g creatinina...	
≤2 µg/l creatinina.....	40	±15% de la media.
>2 µg/l creatinina.....	20	
-2-microglobulina en orina: 100 µg/g creatinina...	100 µg/g creatinina	5	

Para satisfacer los DQOs presentados en la Tabla 1, OSHA provee las siguientes guías:

1. Los procedimientos para la recolección y manejo de pruebas de sangre y orina están especificados (Secciones 3.4.1 de este protocolo);
2. Los métodos analíticos preferidos para el análisis de CDB, CDU y B2MU están definidos (y un método para la determinación de CRTU también está especificado ya que los resultados de CDU Y B2MU han de ser normalizados al nivel de CRTU).
3. Se describe los procedimientos para identificar los laboratorios con probabilidad de proveer los análisis requeridos en una manera precisa y confiable;
4. Estas guías (Secciones 3.2.1 a 3.2.3. y la Sección 3.3), incluyen recomendaciones concernientes a los programas de QA/QC para los laboratorios participantes, así como los niveles de eficiencia durante la participación en un programa de eficiencia interlaboratorio;
5. Los procedimientos para archivo de expedientes de QA/QC (Sección 3.3.2) y para informar los resultados de QA/QC están descritos (Sección 3.3.3); y
6. Los procedimientos para la interpretación de resultados de monitoría médica están especificados (Sección 3.4.3).

Los métodos recomendados para el monitoreo biológico de los trabajadores elegibles son:

1. El método de Stoeppler and Brandt (1980) para determinaciones de CDB (límite de detección: 0.5 µg/l);
2. El método de Puzzkowska et al. (1983) para determinaciones de CDU (límite de detección: 0.5 µg/l de orina); y
3. El juego de prueba Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), para la determinación de B2MU (límite de detección: 100 µg/l en orina).

Debido a que CDU y B2MU deben ambos ser informados en $\mu\text{g/g}$ CRTU, se recomienda una determinación independiente de CRTU. Así, el método de OSHA Salt Lake City Technical Center (OSLTC) (OSHA, sin fecha), y el método Jaffe (Du Pont, sin fecha), para la determinación de CRTU están especificadas bajo este protocolo (i.e., puede usarse cualquiera de estos dos métodos). Nótese que aunque los límites de detección no están informados para ninguno de estos métodos de CRTU, el alcance de las mediciones esperadas para CRTU (0.9-1.7 $\mu\text{g/l}$), están muy por encima del límite probable de detección de cualquiera de estos métodos (Harrison, 1987).

Los laboratorios que usan métodos alternativos deben someter suficientes datos al médico responsable que demuestre que el método alternativo es capaz de satisfacer los objetivos de calidad de datos definidos del programa. Tales laboratorios también debieran someter un plan de QA/QC que documente la ejecución del método alternativo de manera enteramente equivalente a los planes de QA/QC propuestos en la Sección 3.3.1.

3.2. Deberes del médico responsable.

El médico responsable evaluará los resultados de monitoreo biológico provistos por los laboratorios participantes para determinar si tales laboratorios son eficientes y han satisfecho las recomendaciones de QA/QC. Al determinar qué laboratorios emplear para este propósito, estos médicos deben revisar la eficiencia y los datos de QA/QC sometidos a ellos por los laboratorios participantes.

Los laboratorios participantes deben demostrar eficiencia para cada analito (CDU, CDB y B2MU) muestreado bajo el programa de monitoreo biológico. Los laboratorios participantes envueltos en el análisis de CDU y B2MU también debieran demostrar eficiencia para el análisis de CRTU, o proveer evidencia de un contrato con un laboratorio eficiente en el análisis de CRTU.

3.2.1 Recomendaciones para seleccionar entre los laboratorios existentes.

OSHA recomienda que los laboratorios existentes que provean análisis comerciales para CDB, CDU y B2MU para el programa de monitoría médica satisfagan los siguientes criterios:

1. Deben haber realizado análisis comercial para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU), regularmente por los últimos dos años;
2. Debe proveer al médico responsable un plan interno de QA/QC;
3. Al realizar análisis de CDU o B2MU, el laboratorio participante debe estar acreditado por CAP para análisis de CRTU y debe estar registrado en el estudio correspondiente de CAP (nótese que las credenciales alternativas pueden ser aceptables pero la aceptabilidad ha de ser determinada por el médico responsable); y
4. Debe estar registrado en el programa de comparación interlaboratorio de CTQ para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU).

Los laboratorios participantes deben someter la documentación apropiada que documente el cumplimiento con los criterios anteriores al médico responsable. Para demostrar cumplimiento con el primero de los criterios anteriores, los laboratorios participantes deben someter la siguiente documentación para cada analito que planifiquen analizar (nótese que cada documento debe cubrir un período de al menos ocho trimestres consecutivos y que el período designado por el término "análisis regulares" es al menos una vez al trimestre);

1. Copias de los informes de laboratorio que proveen resultados del análisis regular del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU);

2. Copias de uno o más contratos firmados y ejecutados para la provisión de análisis del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU); o

3. Copias de las facturas mandadas a uno o más clientes pidiendo el pago por la provisión de análisis regulares para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU). Cualquiera que sea la forma de documentación sometida, los procedimientos analíticos conducidos deben ser identificados directamente. Los formularios que sean copiadas para sumisión al médico responsable también deben identificar el laboratorio que provea estos análisis.

Para demostrar cumplimiento con el segundo de los criterios anteriores, el laboratorio debe someter al médico responsable un plan de QA/QC detallando los procedimientos de operación estándar a ser adoptados para satisfacer los procedimientos de QA/QC recomendados para el análisis de cada analito específico (CDB, CDU y/o B2MU).

Los procedimientos para los programas internos de QA/QC están detallados en la Sección 3.3.1., a continuación.

Para satisfacer el tercero de los criterios anteriores, los laboratorios que analicen CDU o B2MU también deben someter un plan de QA/QC para análisis de creatinina (CRTU); el plan de QA/QC y el análisis de caracterización para CRTU deben venir del laboratorio que realice el análisis de CRTU, aún si el análisis de CRTU está siendo realizado por un laboratorio de contrato.

Los laboratorios registrados en el programa de CTQ (para satisfacer el último de los criterios anteriores), debe remitir, con la solicitud de matrícula, un pago inicial de aproximadamente \$100 por analito. (Nótese que este pago es sólo un estimado y está sujeto a revisión sin aviso). Los laboratorios deben indicar en la solicitud que están de acuerdo en que CTQ envíe los resultados de las pruebas de eficiencia directamente al médico designado por los laboratorios participantes.

Una vez la solicitud del laboratorio es procesada por el CTQ, al laboratorio se le asignará un número de codificación que le será provisto al laboratorio en el formulario de confirmación inicial junto con la identificación de los analitos específicos para los cuales el laboratorio esté participando. La confirmación de participación será mandada por el CTQ a los médicos designados por el laboratorio solicitante.

3.2.2. Revisión recomendada de los laboratorios seleccionados para realizar análisis

Seis meses después de ser seleccionado inicialmente para realizar determinaciones de analito, el estado del laboratorio participante debe ser revisado por los médicos responsables. Tales revisiones deben ser repetidas cada seis meses o cuandoquiera que se reciba documentación adicional de QA/QC (lo que ocurra primero).

Tan pronto como el médico responsable haya recibido los resultados de CTQ de las tres primeras rondas de pruebas de eficiencia (i.e., tres series de tres muestras cada una para CDB, CDU y/o B2MU), para un laboratorio participante, el estado de la participación continuada del laboratorio debe ser revisada. Durante el mismo período inicial de seis meses, los laboratorios participantes también deben proveer al médico responsable los resultados de su programa de monitoreo de QA/QC usado para evaluar la ejecución de cada analito (CDB, CDU y/o B2MU), para los cuales el laboratorio realice determinaciones. Esta información debe ser sometida usando los formularios y documentación apropiados.

El estado de cada laboratorio participante debe ser determinado para cada analito (i.e., si el laboratorio satisface las guías de eficiencia mínimas basado sobre las muestras de eficiencia enviadas por el CTQ y los resultados del programa de QA/QC interno). Para mantener la competencia para los análisis de CDB, CDU y B2MU durante la primera revisión, el laboratorio debe satisfacer los requisitos de ejecución para al menos dos de las tres muestras de eficiencia provistas en cada una de las tres rondas completadas durante el período de seis meses. La eficiencia debe ser mantenida para los analitos para los cuales el laboratorio conduzca determinaciones.

Para continuar la participación para análisis de CDU y/o B2MU, los laboratorios también deben mantener la acreditación para el análisis de CRTU en el programa de CAP y participar en los estudios de CAP o deben contratar los análisis de CDU y B2MU a un laboratorio que satisfaga estos requisitos (o que puedan proveer la documentación de acreditación/participación en un programa equivalente).

El requisito de ejecución para análisis de CDB está definido como un resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ de sangre o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso mayor menor de $1 \mu\text{g/l}$, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$. El propósito de redefinir el intervalo aceptable para valores de CDB bajos es exhortar al informado apropiado de los valores actuales obtenidos durante las mediciones; los laboratorios, por lo tanto, no serán penalizados (en términos de alcance estrecho de aceptabilidad), por informar concentraciones medidas menores de $1 \mu\text{g/l}$.

El requisito de ejecución para análisis de CDU está definido como el resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ de orina o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de $1 \mu\text{g/l}$ de orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$ de orina. Los laboratorios también deben mostrar eficiencia en el análisis de creatinina según definido por CAP. Nótese que informar los resultados de CDU, a diferencia de las muestras de eficiencia para el CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), debe estar acompañado por los resultados de los

análisis para CRTU y estas dos series de resultados deben estar combinadas para proveer una medida de CDU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

El requisito de ejecución para B2MU está definido como los resultados analíticos dentro de $\pm 15\%$ de la media de consenso. Nótese que informar resultados de B2MU, distintos de las muestras de eficiencia para el CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), debe estar acompañado por los resultados de los análisis de CRTU y estas dos series de resultados deben ser combinadas para proveer una medida de B2MU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

No hay cotejos de ejecución recomendados para los análisis de CRTU. Según establecido anteriormente, los laboratorios que realizan análisis de CRTU en apoyo a los análisis de CDU o B2MU deben estar acreditados por CAP y participar en los estudios de CAP para CRTU.

Siguiente a la primera revisión, el estado de cada laboratorio participante debe ser reevaluado a intervalos regulares (i.e., correspondiente al recibo de los resultados de cada ronda sucesiva de prueba de eficiencia y la sumisión de informes del programa de QA/QC interno del laboratorio).

Después de un año de recopilar resultados de pruebas de eficiencia, debe añadirse los siguientes criterios de eficiencia a la serie de criterios usados para determinar el estado del laboratorio participante (para analizar CDB, CDU y/o B2MU); Un laboratorio participante no debe fallar en los requisitos de ejecución por más de cuatro muestras de las seis rondas consecutivas más recientes usadas para evaluar la eficiencia para CDB, CDU y/o B2MU separadamente (i.e., un total de 18 muestras de eficiencia discretas para cada analito). Nótese que el requisito no sustituye, sino que suplementa, las recomendaciones de que un laboratorio debe satisfacer los criterios de ejecución para al menos dos de las tres muestras probadas para cada ronda del programa.

3.2.3. Recomendaciones para seleccionar entre nuevos laboratorios (o laboratorios que previamente fallaron en cumplir con las guías de protocolo)

OSHA recomienda que los laboratorios que no hayan provisto previamente análisis comerciales de CDB, CDU y/o B2MU (o lo hayan hecho por un período menor de dos años) o que hayan provisto estos análisis por dos o más años pero no hayan estado conformes previamente con las guías de protocolo, deben satisfacer las siguientes disposiciones para cada analito para el cual haya de hacerse determinaciones antes de ser seleccionado para analizar muestras biológicas bajo el programa de monitoreo médico:

1. Someter al médico responsable un plan de QA/QC que detalle los procedimientos de operación estándar a ser adoptados para satisfacer las guías de QA/QC (las guías para los programas de QA/QC internos están detalladas en la Sección 3.3.1.);
2. Someter al médico responsable los resultados de los análisis de caracterización inicial para cada analito para el cual se haga determinaciones.

3. Someter al médico responsable los resultados para el período inicial de seis meses, del programa de QA/QC interno para cada analito para el cual se haga determinaciones (si no se han conducido análisis comerciales previamente, debe completarse un mínimo de dos simulacros de pruebas de estandarización por mes por un período de seis meses);

4. Registrarse en el programa de CTQ para el analito apropiado para el cual haya de hacerse determinaciones y hacer los arreglos para que el CTQ someta la confirmación inicial de participación los resultados de prueba de eficiencia directamente a los médicos designados. Nótese que el médico designado debe recibir los resultados de tres rondas completadas del programa de CTQ antes de aprobar un laboratorio para la participación en el programa de monitoreo biológico.

5. Los laboratorios que busquen la participación para análisis de CDU y B2MU deben someter al médico responsable la documentación de acreditación por el CAP para análisis de CRTU realizado en conjunción con determinaciones de CDU y/o B2MU (si un laboratorio de contrato conduce análisis de CRTU, este laboratorio debe someter prueba de acreditación por CAP al médico responsable); y

6. La documentación debe ser sometida en un formulario apropiado.

Para participar en análisis de CDB, CDU y/o B2MU, el laboratorio debe satisfacer los criterios anteriores para un mínimo de dos de tres pruebas de eficiencia provistas en cada una de las tres rondas del programa de CTQ durante un período de seis meses; este procedimiento debe ser completado para cada analito apropiado. Debe mantenerse la eficiencia para cada analito para continuar con la participación. Nótese que los laboratorios que busquen participación para CDU o B2MU también deben cumplir con los requisitos de ejecución para CRTU, lo que envuelve proveer evidencia de acreditación por el CAP y participación en los estudios de CAP (o un programa equivalente).

El requisito de ejecución para análisis de CDB está definido como un resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de $1 \mu\text{g/l}$, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$. El propósito de redefinir el intervalo aceptable para valores de CDB bajos es exhortar el informar adecuadamente los valores actuales obtenidos durante las mediciones; los laboratorios, por lo tanto, no serán penalizados (en términos de un alcance estrecho de aceptabilidad), para informar concentraciones medidas menores de $1 \mu\text{g/l}$.

El requisito de ejecución para análisis de CDU está definido como un resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ de orina o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso de menos de $1 \mu\text{g/l}$ de orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración que cae entre el límite de detección del análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$ orina. Los requisitos de ejecución para el análisis acompañante de CRTU (definido por CAP), también debe ser cumplido. Nótese que informar los resultados de CDU, distintos de las pruebas de eficiencia para CTQ deben estar acompañados por los resultados del análisis de

CRTU y estas dos series de resultados deben estar combinados para proveer una medición de CDU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

El requisito de ejecución para B2MU está definido como un resultado analítico dentro de $\pm 15\%$ de la media de consenso. Nótese que informar resultados de B2MU, distintos de la prueba de eficiencia, debe estar acompañado por los resultados del análisis de CRTU, estas series de resultados deben estar combinadas para proveer una medición de B2MU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

Una vez un nuevo laboratorio haya sido aprobado por el médico responsable para conducir determinaciones de analitos, el estado de esta aprobación debe ser revisado periódicamente por el médico responsable, así como los criterios presentados bajo la Sección 3.2.2.

Los laboratorios que hayan fallado previamente obtener la aprobación del médico responsable para conducir la determinación de uno o más analitos, debido a la falta de cumplimiento con los criterios definidos anteriormente para los laboratorios existentes (Sección 3.2.1.), pueden obtener la aprobación satisfaciendo los criterios para un laboratorio nuevo definidos bajo esta sección; para estos laboratorios, el segundo de los criterios anteriores puede ser satisfecho sometiendo una nueva serie de análisis de caracterización para cada analito para el cual se haga determinaciones.

La reevaluación de estos laboratorios es a discreción de parte del médico responsable. La reevaluación, que normalmente toma alrededor de seis meses, puede ser aligerada si el laboratorio puede alcanzar 100% del cumplimiento con los criterios de prueba de eficiencia usando las seis muestras de cada analito sometido al programa de CTQ durante las primeras dos rondas de la prueba de eficiencia.

Para laboratorios que buscan la reevaluación para análisis de CDU o B2MU, las guías para análisis de CRTU también deben ser satisfechas, incluyendo la acreditación para análisis de CRTU por CAP y la participación en el programa de estudio de CAP (o acreditación/participación en un programa equivalente).

3.2.4. Futuras modificaciones a las guías de protocolo

Según los laboratorios obtienen experiencia con los análisis de CDB, CDU y B2MU, se anticipa que la ejecución alcanzable por la mayoría de los laboratorios debe mejorar hasta que se acerque a lo informado por los grupos de investigación que desarrollaron cada método. OSHA, por lo tanto, puede elegir recomendar guías de ejecución más estrictas en el futuro, según mejora la ejecución general de los laboratorios participantes.

3.3. Guías para archivo de expedientes e informe

Para cumplir con estas guías, los laboratorios participantes deben satisfacer las recomendaciones de ejecución y eficiencia antes mencionados, así como las siguientes disposiciones de archivo de expedientes, de QA/QC interno, e informes.

Si un laboratorio participante falla en cumplir con las disposiciones de estas guías, se recomienda que el médico responsable desaprobe los análisis subsiguientes de las muestras biológicas hechas por el laboratorio, hasta que demuestre cumplimiento con estas guías. Al ser desaprobadas, las muestras biológicas deben mandarse a un laboratorio que pueda demostrar cumplimiento con estas guías, al menos hasta que el laboratorio sea reevaluado por el médico responsable y hallado en cumplimiento.

Debe practicarse los siguientes procedimientos de archivo de expedientes y de informes por los laboratorios participantes.

3.3.1. Procedimientos de garantía de calidad/control de calidad (QA/QC), interno

Los laboratorios participantes en el programa de monitoreo de cadmio deben desarrollar y mantener un programa de garantía de calidad/control de calidad (QA/QC) interno que incorpore los procedimientos para establecer y mantener el control para cada uno de los procedimientos analíticos (determinaciones de CDB, CDU, y/o B2MU) para los cuales el laboratorio esté buscando participación. Para laboratorios que analicen CDU y/o B2MU, debe establecerse un programa de QA/QC para CRTU también.

La documentación escrita de los procedimientos de QA/QC debe estar descrita en un plan formal de QA/QC; este plan debe contener la siguiente información: Procedimientos de aceptación y manejo de muestras (i.e., cadena de custodia); procedimientos de preparación de muestras; procedimientos de calibración; parámetros de instrumento y cálculos. La documentación de los procedimientos de QA/QC debe ser suficiente para identificar problemas analíticos, definir los criterios bajo los cuales el análisis de las muestras de cumplimiento será suspendido y describir los procedimientos de acción correctiva.

3.3.1.1 *Procedimientos QA/QC para establecer el control del análisis de CDB y CDU*

El programa de QA/QC para CDB y CDU debe tratar, como mínimo, los procedimientos envueltos en la calibración, establecimiento de los límites de control, análisis de QC internos y mantenimiento de control y protocolos de acción correctiva. Los laboratorios participantes deben desarrollar y mantener procedimientos para asegurar que los análisis de muestras de cumplimiento estén dentro de los límites de control y que estos procedimientos estén documentados cuidadosamente en un plan de QA/QC.

En el Anejo 1 se presenta un protocolo de QA/QC no mandatorio. Este anejo ilustra los procedimientos que debieran tratarse en un programa de QA/QC apropiado.

Calibración. Antes de que se conduzca cualquier prueba analítica, el instrumento analítico debe estar calibrado. La calibración debe realizarse al comienzo de cada día en el cual se hagan pruebas de QC y/o cumplimiento. Una vez se establezca la calibración, debe correrse las muestras de QC o cumplimiento. No empece el tipo de muestras que se procese, cada quinta muestra debe servir como estándar para asegurar que la calibración se mantenga.

La calibración está siendo mantenida si el estándar está dentro de $\pm 15\%$ de su valor teórico. Si el estándar es mayor de 15% de su valor teórico, la prueba ha excedido los límites de control debido a un error de calibración, la serie completa de muestras debe ser entonces reanalizada después de recalibrar o los resultados deben volverse a calcular basado sobre la curva estadística derivada de la serie de estándares.

Es esencial que el valor del estándar más alto analizado sea más alto que la muestra más alta analizada; puede ser necesario, por lo tanto, correr un estándar alto al final del análisis, el cual haya sido seleccionado basado en los resultados obtenidos durante el curso del análisis (i.e., más alto que cualquier estándar analizado hasta ese punto).

Los estándares deben mantenerse frescos; según envejecen las muestras, deben ser comparadas con estándares nuevos y sustituidas, si fuera necesario.

Análisis de control de calidad interno. Las muestras de QC interno deben estar determinadas intercaladas con muestras de análisis de cumplimiento. Como mínimo, estas muestras deben correrse a un índice de 5% de las muestras de cumplimiento, o al menos una serie de muestras QC por análisis de muestras de cumplimiento, lo que sea mayor. Si sólo se corre dos muestras deben contener diferentes niveles de cadmio.

Las muestras de QC interno pueden obtenerse como materiales de referencia comercialmente disponibles y/o pueden ser muestras preparadas internamente. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas o comparadas a un material de referencia para el cual haya disponible un valor de consenso.

Los niveles de cadmio contenidos en las muestras de QC no deben ser conocidos para el analista antes de informar los resultados del análisis.

Los resultados de QC internos deben ser marcados en una gráfica de manera que describan la recuperación de las muestras y los límites de control del laboratorio.

Límites de control interno. El protocolo de laboratorio para evaluar los análisis de Q/C interno por límites de control debe estar claramente definido. Los límites pueden estar basados en métodos estadísticos (e.g., como 2σ de recuperación media de laboratorio), o en los límites de pruebas de eficiencia (e.g., $\pm/\mu\text{g}$ ó 15% de la media, lo que sea mayor). Los límites estadísticos que excedan a $\pm 40\%$ deben ser reevaluados para determinar la fuente de error en el análisis.

Cuando se exceden los límites de laboratorio, el trabajo analítico deben terminar hasta que la fuente de error sea determinada y corregida; las muestras de cumplimiento afectadas por el error deben ser reanalizadas. Además, el protocolo de laboratorio debe corregir cualesquiera tendencias inusuales que se desarrollen que pudieran estar sezcando los resultados. Numerosos resultados consecutivos sobre o bajo las recuperaciones medias de laboratorio o fuera de los límites estadísticos de laboratorio, indican que puede haberse desarrollado problemas.

Acciones correctivas. El plan de QA/QC debe documentar en detalle las acciones específicas tomadas si los límites de control son excedidos o se desarrollan tendencias inusuales. Las

acciones correctivas deben señalarse en el formulario apropiado, acompañadas por la documentación de apoyo.

Además de estas acciones, los laboratorios deben incluir cualesquiera acciones adicionales que sean necesarias para asegurar que se informe datos exactos al médico responsable.

Materiales de referencia. Los siguientes materiales de referencia pueden estar disponibles.

Cadmio en sangre (CDB)

1. Centre de Toxicologie du Quebec, Le Centre Hospitalier de l'Universite Laval, 2705 boul. Laurier, Quebec, Que., Canada G1V 4G2 (Preparado seis veces al año a 1-15 µg Cd/l)
2. H. Marchandise, Community Bureau of Reference-BCR, Directorate General XII, Commission of the European Communities, 200, rue de la Loi, B-1049, Brussels, Belgium. (Preparado como BI CBM-1 a 5.37 µg Cd/l y BI CBM-2 a 12.38 µg Cd/l.)
3. Kaulson Laboratories Inc., 691 Bloomfield Ave., Caldwell, NJ 07006; tel. (201) 226-9494, FAX (201) 226-3244. (Preparado como #0141 [Como Cd, Hg, Pb], a dos niveles.)

Cadmio en orina (CDU)

1. Centre de Toxicologie du Quebec, Le Centre Hospitalier de l'Universite Laval, 2705 boul. Laurier, Québec, Que., Canada G1V 4C2. (Preparado seis veces al año)
2. National Institute of Standards and Technology (NIST), Dept. of Commerce, Gaithersburg, MD; tel.: (301) 975-6776. (Preparado como SRM 2670 orina congelada-seca [metales]; la serie incluye niveles normales y elevados de metales; cadmio está certificado para niveles elevados de 88.0 µg/l en orina reconstituida.)
3. Kaulson Laboratories, Inc., 691 Bloomfield Ave., Caldwell, NJ 07006, tel. (201) 226-9494, FAX (201) 226-3244. (Preparado como #0140 [As, Cd, Hg, Pb] a dos niveles.)

3.3.1.2. *QA/QC procedimientos para establecer control de B2MU.*

Debe desarrollarse un plan de QA/QC detallado para análisis de B2MU. El plan de QA/QC debe contener un protocolo similar a aquellos protocolos desarrollados para el análisis de CDB/CDU. Las diferencias en análisis pueden ameritar algunas diferencias en el protocolo de QA/QC, pero deben desarrollarse y seguirse los procedimientos para asegurar la integridad analítica.

Ejemplo de los resúmenes de ejecución que pueden ser provistos incluyen mediciones de exactitud (i.e., las medias de los valores medidos versus los valores blanco para las muestras de control) y precisión (i.e., basado en análisis duplicados). Se recomienda que las mediciones de precisión y exactitud sean comparadas con aquellas informadas como alcanzables por Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), para determinar si y cuándo surge un análisis insatisfactorio. Si el error de medición de una o más de las muestras de control es más de 15%, el análisis excede los

límites de control. Similarmente, esta decisión se amerita cuando el CV promedio para muestras duplicadas es mayor de 5%.

3.3.2. Procedimientos para archivo de expedientes

Para satisfacer los requisitos de informes para el análisis comercial de CDB, CDU y/o B2MU realizado para el programa de monitoreo médico bajo la regla de cadmio, los laboratorios participantes deben mantener la siguiente documentación para cada analito:

1. Para cada instrumento analítico en el cual se haga determinaciones de analíticos, los expedientes relacionados con la más reciente calibración y análisis de muestras de QC.

2. Para estos instrumentos, un expediente tabulado para cada analito de estas determinaciones halladas dentro y fuera de los límites de control durante los pasados dos años;

3. Los resultados para los dos años previos al análisis de muestras de QC conducidos bajo el programa de QC/QA interno (esta información debe ser: Proveer para cada analito para el cual se haga determinaciones y para cada instrumento analítico usado para este propósito, suficiente para demostrar que el programa de QA/QC interno está siendo ejecutado apropiadamente y consistente con los datos mandados al médico responsable.

4. Copias duplicadas de los resultados de monitoreo para cada analito mandado a los clientes durante los cinco años previos, así como la información asociada, material de apoyo tal como formularios de cadena de custodia, también deben ser mantenidos.

5. Resultados de pruebas de eficiencia y materiales relacionados recibidos mientras se participa en el programa interlaboratorio de CTQ durante los pasados dos años; los resultados también deben ser tabulados para proveer un expediente en serie de error relativo (derivado por la Sección 3.3.3, a continuación).

3.3.3. Procedimientos para informar

Los laboratorios participantes deben mantener los siguientes documentos: Planes del programa de QA/QC; informes de status de QA/QC; informes del programa de eficiencia de CTQ; e informe de análisis de datos. La información que debe ser incluida en estos informes está resumida en la Tabla 2; una copia de cada informe debe ser mandada al médico responsable.

Tabla 2 - Procedimientos de generación de informes para los laboratorios participantes en el programa de monitoreo médico de cadmio.

Informe	Frecuencia (agenda)	Contenido
1 Plan del Programa de QA/QC.....	Una vez.....	Una descripción detallada del protocolo de QA/QC a ser establecido por el laboratorio para mantener el control de las determinaciones de analito.
2 Informe de status de QA/QC.....	Cada dos meses.....	Los resultados de las muestras de QC incorporadas a los análisis regulares para cada instrumento (durante el período a partir del último informe).
3 Informe de eficiencia.....	Anejado a cada informe de datos.....	Los resultados de las muestras de eficiencia del último año sometidas al programa de CTQ y los resultados de las 100 muestras de QC más recientes incorporadas a los análisis regulares para cada instrumento.
4 Informe de datos analíticos.....	Para todos los informes de resultados de datos.....	Fecha en que se recibió la muestra; fecha en que la muestra fue analizada; información de cadena de custodia apropiada; tipos de análisis realizados; resultados de los análisis pedidos y copia de los informes de eficiencia más recientes.

Según señalado en la Sección 3.3.1, debe desarrollarse un plan del Programa de QA/QC que documente los procedimientos internos de QA/QC (definido bajo la Sección 3.3.1.) a ser implantado por el laboratorio participante para cada analito, este plan debe proveer una lista que identifique a cada instrumento usado al hacer determinaciones de analito.

Debe escribirse un informe de status de QA/QC bimensualmente para cada analito. En este informe, los resultados del programa de QC durante el período de informe deben ser informados para cada analito en la siguiente manera: El número (N) de las muestras de QC analizadas durante el período; una tabla de los niveles blanco definidos para cada muestra y los valores medidos correspondientes; la media del valor F/T (según definido a continuación), para la serie de muestras de QC analizadas durante el período; y, el uso de $\bar{x} \pm 2 \hat{\sigma}$ (según definido abajo) para la serie de muestras analizadas durante el periodo y como una medida de precisión.

Según señalado en la Sección 2, un valor F/T para una muestra QC es la razón de la concentración medida de analito a la establecida (i.e., referencia) para la muestra de QC. La ecuación a continuación describe la derivación de la media para valores F/T, \bar{X} (con N siendo analizado el número total de muestras analizadas):

$$\bar{X} = \frac{\sum (F/T)}{N}$$

La desviación estándar, $\hat{\sigma}$, para estas mediciones, está derivada usando la siguiente ecuación (nótese que $2\hat{\sigma}$ es dos veces este valor):

$$\hat{\sigma} = \left| \frac{\sum (F/T - \bar{X})^2}{N-1} \right|^{1/2}$$

El protocolo de QA/QC no mandatorio (véase el Anejo 1), indica que las muestras QC deben dividirse en varios agrupamientos discretos y debe derivarse un estimado de precisión separado para cada agrupamiento. Debe proveerse varios estimados de precisión para concentraciones que difieran en valor promedio. Esta medición de precisión puede ser usada para documentar las mejoras en ejecución con relación al grupo combinado.

Los laboratorios participantes deben usar el programa de eficiencia de CTQ para cada analito. Los resultados de este programa serán mandados por CTQ directamente a los médicos designados por los laboratorios participantes. Los resultados de eficiencia del programa de CTQ son usados para establecer la precisión de los resultados de cada laboratorio participante y deben ser provistos al médico responsable para usarse en el análisis de tendencia. Un informe de eficiencia consistente en estos resultados de eficiencia deben acompañar al informe de datos como anejo.

Para cada analito, el informe de eficiencia debe incluir los resultados de las seis rondas de eficiencia previas en el siguiente formato:

1. Número (N) de muestras analizadas;

2. Media de los niveles blanco, $(1/N)T_i$, con T_i como media de consenso para la muestra;
3. Media de las mediciones, $(1/N)M_i$, con M_i como la muestra medida;
4. Una medida de error definida por: $(1/N)(T_i - M_i)^2$

Debe someterse datos analíticos al médico responsable directamente. Para cada muestra, someta la siguiente información: La fecha en que la muestra fue recibida; la fecha en que la muestra fuera analizada; información apropiada sobre la cadena de custodia; los tipos de análisis realizados; y los resultados del análisis. Esta información debe ser informada en un formulario similar al formulario provisto, un formulario apropiado. El más reciente informe del programa de eficiencia debe acompañar a los informes de datos analíticos (como un anejo).

Los intervalos de confianza para los resultados analíticos deben ser informados como $X \pm 2\hat{\delta}$, con X siendo el valor medido y $2\hat{\delta}$ la desviación estándar calculada según descrita anteriormente.

Para resultados de CDU o B2MU, que son combinados con las mediciones de CRTU para un informe apropiado, los límites de confianza de 95% están derivados de los límites para CDU o B2MU, (p), y los límites para CRTU, (q), como sigue:

$$\frac{X}{Y} \pm \left(\frac{1}{Y^2} (Y^2 \times p^2 + X^2 \times q^2) \right)^{1/2}$$

Para estos cálculos, $X \pm p$ es la medición y el límite de confianza para CDV o B2MV, y $Y \pm q$ es la medida y el límite de confianza para CRTV.

Los laboratorios participantes deben notificar a los médicos responsables tan pronto como reciban la información que indique un cambio en su estado de acreditación con el CTQ o el CAP. No debe esperarse que estos médicos esperen hasta que se reciba el aviso formal de un cambio de estado del CTQ o CAP.

3.4. Instrucciones a los médicos

Los médicos responsables de monitorizar a los trabajadores expuestos a cadmio deben recolectar las muestras biológicas de los trabajadores; luego deben seleccionar los laboratorios a realizar el análisis requerido y deben interpretar los resultados analíticos.

3.4.1. Procedimientos de recolección y retención de muestras

Muestras de sangre. Se recomienda los siguientes procedimientos para la recolección, embarque y almacenado de muestras de sangre para análisis de CDB para reducir la variabilidad analítica; estas recomendaciones fueron obtenidas principalmente a través de comunicaciones personales con J.P. Weber del CTQ (1991), y de informes por los Centers for Disease Control (CDC, 1986), y Stoeppler and Brandt (1980).

En la medida posible, las muestras de sangre deben ser recogidas de los trabajadores a la misma hora del día. Los trabajadores deben ducharse cuidadosamente y lavarse bien las manos y brazos antes de que se saquen las muestras. Se necesitan los siguientes materiales para la recolección de

las muestras de sangre: Toallitas de alcohol, esponjas de gaza estériles, curitas; las agujas de acero inoxidable de 1-5-pulgadas, 20 de grosor (estériles); etiquetas preimpresas; torniquetes, pie para sostener los tubos contenedores al vacío; tubos contenedores al vacío que no contengan metal (i.e., tapas azul oscuro), con EDTA como anticoagulantes y envases de embarque de espuma de estireno para los tubos al vacío.

Las muestras de sangre entera son obtenidas mediante venipunción. Cada tubo con tapa azul debe estar etiquetado o codificado por el trabajador y la compañía antes de que se obtenga la muestra. (Se recomienda los tubos con tapa azul en lugar de los tubos con tapa roja porque estos últimos pueden tener colorantes con pigmentos rojos que contengan cadmio, lo que puede contaminarlas muestras.) Inmediatamente después del muestreo, los tubos al vacío deben mezclarse concienzudamente invirtiendo los tubos al menos 10 veces manualmente o mecánicamente usando un dispositivo Vortex (por 15 segundos). Las muestras deben ser refrigeradas inmediatamente o almacenadas en hielo hasta que puedan ser empacadas para el embarque al laboratorio participante para análisis.

El CDC recomienda que las muestras de sangre sean embarcadas con un "cool pak", para mantener las muestras frías durante el embarque. Sin embargo, el CTQ rutinariamente embarca y recibe muestras de sangre para el análisis de cadmio que no se han mantenido refrigeradas durante el embarque. El CTQ no ha hallado deterioro de cadmio en los fluidos biológicos que fueron enviados vía paquete postal sin un agente refrigerante, aunque estas entregas con frecuencia tomaron dos semanas en alcanzar su destino.

Muestras de orina. Los siguientes son procedimientos recomendados para la recolección, embarque y almacenado de orina para análisis de CDU y B2MU y fueron obtenidos principalmente a través de comunicación personal con J.P. Weber del CTQ (1991) y de informes por el CDC (1986) y Stoeppler and Brandt (1980).

Se recomienda muestras sencillas in situ. Puesto que la B2M puede degradarse en la vejiga, los trabajadores deben vaciar la vejiga y luego tomarse un vaso grande de agua al comienzo de la visita. Las muestras de orina deben recogerse dentro de una hora. Debe recogerse muestras separadas para CDU y B2MU, usando los siguientes materiales: Vasos colectores de orina estériles (250 ml); bolsas pequeñas de plástico sellables; etiquetas preimpresas, tubos de 15-ml de polipropileno o polietileno con tapa de rosca; guantes de laboratorio ("libres de metal"); y preservativos (según indicado).

El vaso colector sellado debe mantenerse en la bolsa plástica hasta el momento de tomar la muestra. Los trabajadores deben lavarse las manos con agua y jabón antes de recibir el vaso colector. El vaso colector no debe ser abierto hasta justo antes de llenarlo y cerrarlo inmediatamente después. Es importante que el interior del envase y la tapa no sean tocados por, ni entren en contacto con el cuerpo, ropa u otra superficie.

Para análisis de CDU, el vaso se mueve suavemente para resuspender cualquier sólido y se llena el tubo de 15 ml con 10-12-ml de orina. El CDC recomienda que se añada 100 µl de HNO₃ concentrado como preservativo antes de sellar el tubo y luego congelar la muestra. El CTQ recomienda manejo mínimo y no acidificar sus materiales de referencia de orina interlaboratorio

antes del embarque, ni congelar la muestra para el envío. En el CTQ, si la muestra de orina tiene mucho sedimento, la muestra es acidificada en el laboratorio para liberar cualquier cadmio en el precipitado.

Para B2M, la muestra de orina debe ser recogida directamente en una botella de polietileno previamente lavada con ácido nítrico diluido. El pH de la orina debe ser medido y ajustado a 8.0 con 0.1 N NaOH inmediatamente siguiente a la recolección. Las muestras deben ser congeladas y almacenadas a -20° C hasta que se realice la prueba. La B2M en las muestras debe ser estable por dos días al ser almacenadas a 2-8°C y por al menos dos meses a -20°C. Debe evitarse el congelado y descongelado repetido para evitar la desnaturalización de la B2M (Pharmacia 1900).

3.4.2. Recomendaciones para evaluar laboratorios

Usando los datos de error estándar y los resultados de las pruebas de eficiencia obtenidos del CTQ, los médicos responsables pueden hacer una elección informada de cuáles laboratorios seleccionar para analizar las muestras biológicas. En general los laboratorios con pequeños errores estándar y poca disparidad entre el blanco (target) y los valores médicos, tienden a hacer determinaciones de muestras precisas y exactas. Los estimados de precisión provistos a los médicos con cada serie de resultados de monitoreo pueden ser comparados la eficiencia previamente informada y a los estimados de precisión. Los últimos estimados de precisión deben ser al menos tan pequeños como el error estándar informado previamente por el laboratorio. Más aún, no debe haber indicio de que la precisión se esté deteriorando (i.e., aumentando los valores para los estimados de precisión). Si la precisión se está deteriorando, los médicos pueden decidir usar otro laboratorio para estos análisis. La información de QA/QC provista por los laboratorios participantes a los médicos puede, por lo tanto, ayudar a los médicos a evaluar la ejecución del laboratorio.

3.4.3. Uso e interpretación de los resultados

Cuando el médico responsable haya recibido los resultados de CDB, CDU y/o B2MU, estos resultados deben ser comparados con los niveles de acción discutidos en la regla final para cadmio. La comparación de los resultados de muestra con los niveles de acción es directa. El valor medido informado del laboratorio puede ser comparado directamente a los niveles de acción; si el valor informado excede los niveles de acción, deben iniciarse las acciones requeridas.

4.0. Trasfondo

El cadmio es un contaminante ambiental que ocurre naturalmente, al cual los humanos están continuamente expuestos en los alimentos, agua y aire. El consumo diario promedio de cadmio por la población de EEUU se estima que sea de 10-20 µg/día. La mayor parte de este consumo es vía ingestión, para la cual la absorción se estima en 4-7% (Kowal et al.1979). Una fuente no ocupacional de cadmio es fumar tabaco; fumar un paquete de cigarrillos al día añade 2-4 µg de cadmio al consumo diario, asumiendo la absorción vía inhalación de 25-35% (Norberg and Nordberg 1988; Friberg and Elinder 1988; Travis and Haddock 1980).

La exposición a emanaciones y polvos de cadmio en un escenario ocupacional donde las concentraciones de aire son de 20-50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ resulta en un consumo diario adicional de varios cientos de microgramos (Friberg and Elinder 1988, p. 563). En tal escenario, la exposición ocupacional a cadmio ocurre principalmente vía inhalación, aunque puede ocurrir exposición adicional a través de la ingestión de material vía las manos contaminadas, si el trabajador come o fuma sin antes lavarse. Algunas de las partículas que son inhaladas inicialmente pueden ser ingeridas cuando el material es depositado en el tracto respiratorio superior, donde puede ser movido por el transporte mucociliar y subsiguientemente tragadas.

El cadmio introducido al cuerpo a través de inhalación o ingestión es transportado por el cuerpo mediante la fracción de albúmina del plasma sanguíneo al hígado, donde se acumula y es almacenado principalmente como una forma ligada compleja con la proteína metalotioneína. El cadmio ligado a la metalotioneína es la principal forma de cadmio subsiguientemente transportada a los riñones; en estos dos órganos, el hígado y el riñón, en los cuales se acumula la mayoría de la carga de cadmio del cuerpo. Tanto como la mitad del total de la carga de cadmio del cuerpo puede hallarse en los riñones. (Nordberg and Nordberg 1988).

Una vez el cadmio haya entrado al cuerpo, la eliminación es lenta; alrededor de 0.02% de la carga del cuerpo es excretada por vía eliminación urinaria/fecal. La media vida de todo el cuerpo de cadmio es 10-35 años, disminuyendo ligeramente según aumenta la edad (Travis and Haddock 1980).

La acumulación continua de cadmio es la base para la toxicidad crónica no carcinogénica. Esta acumulación hace del riñón el órgano blanco en el cual la toxicidad de cadmio usualmente, se observa primero (Piscator 1964). El daño renal puede ocurrir cuando los niveles de cadmio en la corteza del riñón alcanzan 200 $\mu\text{g}/\text{g}$ de peso de tejido mojado (Travis and Haddock 1980).

La cinética y la distribución interna del cadmio en el cuerpo son complejos y dependen de si la exposición ocupacional a cadmio continúa o ha terminado. En general, el cadmio en sangre está relacionado principalmente a la exposición reciente a cadmio, mientras que el cadmio en orina refleja la exposición acumulativa (i.e., carga total del cuerpo) (Lauwerys et al. 1976; Friberg and Elinder 1988).

4.1. Efectos a la salud

Los estudios de trabajadores en una variedad de industrias indican que la exposición crónica a cadmio puede estar ligada a varios efectos adversos a la salud, incluyendo disfunción renal, función pulmonar reducida, enfermedad pulmonar crónica y cáncer. (Federal Register; 1990). Los principales sitios para cáncer asociado con cadmio parecen ser el pulmón y la próstata.

Cáncer. La evidencia para una asociación entre cáncer y la exposición a cadmio viene de estudios epidemiológicos y experimentos con animales. Pott (1965), halló una elevación estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer prostático entre una cohorte de trabajadores de cadmio, Otros estudios epidemiológicos también informan una incidencia elevada de cáncer prostático; sin embargo, los aumentos observados en estos otros estudios no fueron estadísticamente significativos (Meridian Research, Inc. 1989).

Un estudio (Thun et al. 1985), contiene suficientes estimados cuantitativos de la exposición a cadmio para permitir la evaluación de la relación dosis-respuesta entre la exposición a cadmio y el cáncer pulmonar. Se halló un exceso estadísticamente significativo de cáncer pulmonar atribuido a la exposición a cadmio en este estudio, aún después de considerar las variables de confusión tales como: la coexposición a arsénico y hábitos de fumar (Meridian Research, Inc. 1989).

La evidencia para cuantificar un enlace entre el cáncer pulmonar y la exposición a cadmio viene de un sólo estudio (Takenaka et al. 1983). En este estudio, la relación de dosis-respuesta desarrollada de datos de animales fueron extrapolados a humanos usando una variedad de modelos. OSHA eligió el modelo de riesgo multietapa para estimar el riesgo de cáncer para humanos usando estos datos sobre animales. Los estudios de inyección a animales también sugieren una asociación entre la exposición a cadmio y el cáncer, particularmente la observación de una incidencia aumentada de tumores en sitios remotos del punto de inyección. La International Agency for Research on Cancer (IARC) (Supplement 7, 1987), indica que esto y la evidencia relacionada es suficiente para clasificar el cadmio como un carcinógeno para animales. Sin embargo, los resultados de estos estudios de inyección no pueden ser usados para cuantificar los riesgos relacionados con la exposición humana debida a diferencias en rutas de exposición (Meridian Research, Inc. 1989).

Basado sobre los estudios citados anteriormente, la U.S. Environmental Protection Agency (EPA), clasifica el cadmio como un probable carcinógeno para humanos "tipo B₁" (USEPA 1985). IARC en 1987 recomendó que el cadmio fuera listado como probable carcinógeno para humanos.

Disfunción renal. El efecto no maligno más prevalente observado entre los trabajadores crónicamente expuestos a cadmio es la disfunción renal. Inicialmente, tal disfunción es manifestada por proteinuria (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). La proteinuria asociada con la exposición a cadmio está más comúnmente caracterizada por la excreción de proteínas de bajo peso molecular (15,000-40,000 MW), acompañado por la pérdida de electrolitos, ácido úrico, calcio, aminoácidos y fosfato. Las proteínas comúnmente excretadas incluyen α_2 microglobulina (B₂M), proteína ligadas a retinol (RBP), cadenas ligeras de inmunoglobulina y lisozima. La excreción de proteínas de bajo peso molecular es característica del daño a los túbulos proximales del riñón (Iwao et al. 1980).

La exposición a cadmio también puede llevar a la excreción urinaria de las proteínas de alto peso molecular tal como albúmina, inmunoglobulina G y glicoproteínas (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). La excreción de proteínas de alto peso molecular es indicador de daño a los glomérulos del riñón. Bernard et al. (1979) sugiere que el daño asociado con el cadmio a los glomérulos y el daño a los túbulos proximales del riñón se desarrollan independientemente uno del otro pero pueden ocurrir en el mismo individuo.

Varios estudios indican que el comienzo de la proteinuria de bajo peso molecular es señal de daño irreversible al riñón (Friberg et al. 1974; Roels et al. 1982; Piscator 1984; Elinder et al. 1985; Smith et al. 1986). Para muchos trabajadores, una vez se observan niveles suficientemente elevados de B₂M en asociación con la exposición a cadmio, tales niveles no

parecen regresar a lo normal aún cuando la exposición a cadmio sea eliminada mediante la remoción del trabajador del ambiente de trabajo contaminado con cadmio (Friberg, exhibit 29, 1990).

Algunos estudios indican que la proteinuria inducida por cadmio puede ser progresiva; los niveles de B2MU aumentan aún después de que la exposición a cadmio haya cesado (Elinder et al. 1985). Otros investigadores han alcanzado conclusiones similares (Frieburg testimony, OSHA docket exhibit 29, Elinder testimony, OSHA docket exhibit 55 y OSHA docket exhibits 8-86B). Tales observaciones no son universales, sin embargo (Smith et al. 1986; Tsuchiya 1976). Los estudios en los cuales la proteinuria no ha sido observada, sin embargo, pueden haber iniciado el reavalúo demasiado temprano (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989; Roels 1989).

Se realizó un avalúo cuantitativo de los riesgos de desarrollar disfunción renal como resultado de la exposición a cadmio usando los datos de Ellis et al. (1984) y Falk et al. (1983) Meridian Research, Inc.(1989) y Roth Associates, Inc. (1989), emplearon varios modelos matemáticos para evaluar los datos de los dos estudios y los resultados indican que los niveles de exposición acumulativa a cadmio entre 5 y 100 $\mu\text{g}\text{-años}/\text{m}^3$ corresponden con una probabilidad de una en mil de desarrollar disfunción renal.

Cuando la exposición a cadmio continúa después del comienzo de daño renal temprano (manifestado como proteinuria), puede ocurrir nefrotoxicidad crónica (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). La uremia, que es la pérdida de la capacidad del glomérulo para filtrar sangre adecuadamente, puede resultar. Esta condición lleva a severos disturbios de las concentraciones de electrolitos, que puede resultar en varias complicaciones clínicas, incluyendo arteroesclerosis, hipertensión, pericarditis, anemia, tendencias hemorrágicas, inmunidad celular deficiente, cambios óseos y otros problemas. El progreso de la enfermedad puede requerir diálisis o trasplante de riñón.

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

4.2. Objetivos del monitoreo médico

A tenor con la observación de que la enfermedad renal tiende a ser la manifestación clínica más temprana de la toxicidad de cadmio, la norma final de cadmio manda que los trabajadores elegibles deben ser médicamente monitoreados para evitar esta condición (así como el cáncer inducido por cadmio). Los objetivos del monitoreo médico, por lo tanto, son: identificar a los trabajadores en riesgo significativo de efectos adversos a la salud debido a la exposición crónica, excesiva, a cadmio; evitar futuros casos de enfermedad inducida por cadmio; detectar y

minimizar la enfermedad inducida por cadmio ya existente e identificar a los trabajadores con mayor necesidad de intervención médica.

La meta general del programa de monitoreo médico es proteger a los trabajadores que pudieran estar expuestos continuamente a cadmio durante una vida de trabajo de 45 años. Consistente con esta meta, el programa de monitoreo médico debe asegurar que:

1. Los niveles de exposición actuales permanecen lo suficientemente bajos para evitar la acumulación de cargas corporales de cadmio suficientes para causar enfermedad en el futuro, monitoreando CDB como indicador de exposición reciente a cadmio.

2. Las cargas corporales acumulativas, especialmente entre los trabajadores con historial de exposición indefinido, permanecen bajo los niveles potencialmente capaces de llevar a daño y enfermedad, evaluando CDU como indicador de exposición a cadmio acumulativo; y

3. Los efectos a la salud no están ocurriendo entre los trabajadores expuestos mediante la determinación de B2MU como un indicador temprano del comienzo de la enfermedad renal inducida por cadmio.

4.3. Indicadores de exposición a cadmio y enfermedad

El cadmio está presente en la sangre entera ligado a la albúmina, en eritrocitos y como un complejo metalotioneína-cadmio. El complejo metalotioneína-cadmio que representa el mecanismo de transporte primario para llevar cadmio al riñón. Las concentraciones de CDB en la población general no expuesta, promedian 1 $\mu\text{g Cd/l}$ sangre entera, con los fumadores exhibiendo niveles más altos (véase la Sección 5.1.6.). Los datos presentados en la Sección 5.1.6. muestra que 95% de la población general no expuesta ocupacionalmente a cadmio tiene niveles de CDB menores de 5 $\mu\text{g Cd /l}$.

Si las cargas corporales de cadmio permanecen bajas, las concentraciones CDB indican exposición reciente (i.e., consumo diario). Esta conclusión está basada sobre datos que muestran que los fumadores de cigarrillos exhiben concentraciones de CDB de 2-7 $\mu\text{g/l}$ que dependen del número de cigarrillos fumados por día (Nordberg and Nordberg 1988), mientras que los niveles de CDB para aquellos que dejan de fumar regresan a los valores de la población general (aproximadamente 1 $\mu\text{g/l}$) dentro de varias semanas (Lauwerys et al. 1976). Basado sobre estas observaciones, Lauwerys et al. (1976) concluyó que CDB tiene una media vida biológica de unas cuantas semanas a menos de tres meses. Según indicado en la Sección 3.1.6, la 95ma percentila superior para los niveles de CDB observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio es 5 $\mu\text{g/l}$, lo que sugiere que el límite superior absoluto al alcance informado para fumadores por Nordberg y Nordberg pudiera estar afectado por un valor extremo (i.e., más de 2 \times sobre la media).

Entre los trabajadores ocupacionalmente expuestos, el historial ocupacional de exposición a cadmio debe ser evaluado para interpretar los niveles de CDB. Los nuevos trabajadores o los trabajadores con bajas exposiciones a cadmio exhiben niveles de CDB que son representativos de las recientes exposiciones, similar a la población general. Sin embargo, para trabajadores con

historial de exposición crónica a cadmio, que hayan acumulado cantidades significativas de cadmio en los riñones/hígado, parte de las concentraciones parecen indicar carga corporal. Si tales trabajadores son removidos de la exposición a cadmio, los niveles de CDB permanecen elevados, posiblemente por años, reflejando acumulaciones previas a largo término en los tejidos del cuerpo. Esta condición tiende a ocurrir, sin embargo, sólo más allá de algún valor de exposición umbral y posiblemente indique la capacidad de los tejidos corporales para acumular cadmio que no puede ser excretado fácilmente. (Friberg and Elinder 1988; Nordberg and Nordberg 1988).

El CDU es usado como indicador de cargas corporales de cadmio (Nordberg and Nordberg 1988). El CDU es la principal ruta de eliminación y cuando se mide CDU, es comúnmente expresado ya sea como $\mu\text{g Cd/l}$ orina (no ajustado), $\mu\text{g Cd/l}$ orina (ajustado para gravedad específica), o $\mu\text{g Cd/g CRTU}$ (véase la Sección 5.2.1). El modelo metabólico para CDU es menos complicado que para CDB, ya que CDU depende grandemente de la carga de cadmio en el cuerpo (i.e., el riñón).

Sin embargo, una pequeña proporción de CDU es aún atribuida la exposición reciente a cadmio, particularmente si ha ocurrido la exposición a altas concentraciones aerosuspendidas. Nótese que el CDU está sujeto a mayores variaciones de individuo a individuo y de día a día que el CDB, así que se recomienda mediciones repetidas para evaluaciones de CDU.

El CDU está ligado principalmente a la metalotioneína, no empeece si el cadmio se origina de metalotioneína en plasma o del cadmio acumulado en los túbulos renales. Por lo tanto, la medición de metalotioneína en orina puede proveer información similar a CDU, mientras evita los problemas de contaminación que pudieran ocurrir durante la recolección y manejo de orina para análisis de cadmio (Nordberg and Nordberg 1988). Sin embargo, un método comercial para la determinación de metalotioneína a los niveles de sensibilidad requeridos bajo la regla final de cadmio no está actualmente disponible; por lo tanto, el análisis de CDU está recomendado.

Entre la población general no expuesta ocupacionalmente a cadmio, los niveles de CDU promedian menos de $1 \mu\text{g/l}$ (véase la Sección 5.2.7.). Normalizada para creatinina (CRU), la concentración promedio de CDU de la población general es menos de $1 \mu\text{g/g CRTU}$. Como el cadmio se acumula durante el transcurso de la vida, el CDU aumenta con la edad. También, los fumadores de cigarrillos pueden eventualmente acumular el doble de la carga corporal de cadmio de los no fumadores. El CDU es ligeramente más alto en los fumadores que en los no fumadores, aún después de varios años de dejar de fumar (Nordberg and Nordberg 1988). A pesar de las variaciones debidas a la edad y a los hábitos de fumar, 95% de los no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben niveles de CDU menores de $3 \mu\text{g/g CRTU}$ (basado en los datos presentados en la Sección 5.2.7).

Alrededor de 0.02% de la carga de cadmio corporal es excretada diariamente en la orina. Cuando se alcanza la concentración crítica de cadmio (alrededor de 200 ppm) en el riñón o si hay suficiente disfunción inducida por cadmio, se observan dramáticos aumentos en CDU (Nordberg and Nordberg 1988). Por lo tanto, sobre 200 ppm, las concentraciones de cadmio cesan de ser un indicador de carga corporal de cadmio y en vez son un índice de la falla renal.

La proteinuria es un índice de disfunción renal y está definida por OSHA como daño material. Varias pequeñas proteínas pueden ser monitoreadas como marcadores de proteinuria. Bajo los niveles indicadores de proteinuria, estas pequeñas proteínas pueden ser indicadores tempranos del riesgo aumentado de la enfermedad de los túbulos renales inducida por cadmio. Los analitos útiles para el monitoreo del daño renal tubular inducido por cadmio incluyen:

1. β_2 -Microglobulina (B2M), actualmente el ensayo más ampliamente usado para detectar la disfunción renal, es el analito mejor caracterizado disponible (Iwao et al. 1980; Chia et al. 1989);

2. La proteína ligada a retinol (RBP), es más estable que la B2M en ácido úrico (i.e., ocurre descomposición de B2M si el pH urinario es menor de 5.5; tal descomposición puede resultar en falsos valores [i.e., bajos] de B2M [Bernard and Lauwerys, 1990];

3. N-acetil-B-Glucosaminidasa (NAG) es el analito de ensayo que es simple, barato, confiable y se correlaciona con los niveles de cadmio por debajo de 10 $\mu\text{g/g}$ CRTU, pero el ensayo es menos sensible que RBP o B2M (Kawada et al. 1989);

4. La metalotioneína (MT) se correlaciona con los niveles de cadmio y B2M y puede ser un mejor predictor de la exposición a cadmio que CDU o B2M (Kawada et al. 1989);

5. La Tamm-Horsfall glicoproteína (THG) aumenta ligeramente con los niveles elevados de cadmio pero la elevación es pequeña comparada con los aumentos en albúmina urinaria, RBP o B2M (Bernard and Lauwerys 1990);

6. La albúmina (ALB), determinada por el método biuret, no es suficientemente sensible para servir como indicador del comienzo de la enfermedad renal (Piscator 1962);

7. La albúmina (ALB), determinada por el método Amido Black, es sensible y reproducible pero envuelve un procedimiento largo (Piscator 1962);

8. La Glicosaminoglican (GAG) aumenta entre los trabajadores de cadmio pero el significado de este efecto es desconocido porque no se ha hallado relación entre la GAG elevada y otros índices de daño tubular (Bernard and Lauwerys 1990);

9. La trealasa parece aumentar antes que la B2M durante la exposición a cadmio, pero el procedimiento para el análisis es complicado y no confiable (Iwata et al. 1988); y

10. La kaliceína es observada a concentraciones más bajas entre los trabajadores expuestos a cadmio que entre los controles normales (Roels et al. 1990).

De los analitos anteriores, la B2M parece ser el analito más ampliamente usado y el analito mejor caracterizado para evaluar la presencia/ausencia de daño tubular inducido por cadmio (Kawada, Koyama y Suzuki 1989; Shaikh and Smith 1984; Nogawa 1984). Sin embargo, es importante que las muestras sean recogidas y manejadas para minimizar la degradación de B2M bajo condiciones de orina ácida.

El valor umbral de B2MU comúnmente usado para indicar la presencia de daño renal, 300 µg/g CRTU (Kjellstrom et al. 1977a; Buchet et al. 1980; y Kowal and Zirkes 1983). Este valor representa el nivel de la 95ta o 97.5ta percentila superior de la excreción urinaria observada entre aquellos sin disfunción tubular (Elinder, exbt. L-140-45, OSHA docket H057 A). De acuerdo con estas conclusiones, los datos presentados en la Sección 5.3.7 de este protocolo generalmente indican que el nivel de 300 µg/g CRTU parece definir el límite para la disfunción renal. No está claro, sin embargo, que este nivel represente la 95ta percentila de los valores observados entre aquellos que no demuestran efectos de proteinuria.

Aunque los niveles elevados de B2MU parecen ser un indicador suficientemente específico de enfermedad asociada con la exposición a cadmio, otras condiciones que pueden llevar a niveles elevados de B2MU, incluyen fiebre alta debido a influenza, ejercicio físico extenso, enfermedad renal no relacionada a la exposición a cadmio, linfomas y SIDA (Iwao et al. 1980; Schardun and Van Epps 1987). Los niveles de B2M elevados observados en asociación con fiebres altas debidas a influenza o a ejercicio físico extenso son transitorios y volverán a los niveles normales una vez la fiebre haya cedido o los índices metabólicos regresen a los valores de línea de base siguiente al ejercicio. Las otras condiciones ligadas a los niveles de B2M elevados pueden ser diagnosticadas como parte de un examen médico apropiadamente diseñado. Consecuentemente, el monitoreo de B2M, al ser acompañado por exámenes médicos regulares y determinaciones de CDB y CDU (como indicadores de exposición a cadmio presente y pasada), pueden servir como un indicador temprano, específico, de daño renal inducido por cadmio.

4.4. Criterios para el monitoreo médico de los trabajadores de cadmio

El monitoreo médico mandado por la regla final de cadmio incluye una combinación de exámenes médicos regulares y monitoreo periódico de tres analitos: CDB, CDU y B2MU. Según indicado anteriormente, el CDB es monitoreado como indicador de exposición actual o reciente a cadmio, mientras que el CDU sirve como indicador de la carga corporal de cadmio; la B2MU es evaluada como un marcador temprano de daño irreversible al riñón y enfermedad renal.

La regla final de cadmio define una serie de niveles de acción que han sido desarrollados para cada uno de los tres analitos a ser monitoreados. Estos niveles de acción sirven para guiar al médico responsable a través del proceso de toma de decisión. Para cada nivel de acción que sea excedido, se manda una respuesta específica. La secuencia de los niveles de acción y las acciones correspondientes, están descritas en detalle en la regla final de cadmio.

Otros criterios usados en el proceso de toma de decisiones médicas (incluyendo la determinación de la capacidad del trabajador para usar un respirador). Estos criterios, sin embargo, no son afectados por los resultados de las determinaciones de analito tratadas en los párrafos anteriores y consecuentemente, no serán considerados más en estas guías.

4.5. Definiendo la calidad y eficiencia de las determinaciones de analito

Según señalado anteriormente en las Secciones 2 y 3, la calidad de la medición debe ser definida junto con su valor para interpretar apropiadamente los resultados. Generalmente, es necesario saber la precisión y exactitud de la medición antes de que sea apropiadamente evaluada. La precisión de los datos de un laboratorio específico indica la extensión a la cual las mediciones repetidas de la misma muestra varían dentro del laboratorio. La exactitud de los datos provee un indicio de la extensión a la cual estos resultados se desvíen de los resultados promedio determinados de muchos laboratorios realizando la misma medición (i.e., en ausencia de una determinación independiente del valor verdadero de una medición). Nótese que los términos están definidos operacionalmente en relación a la manera en la cual serán usados en este protocolo. Las definiciones formales para los términos en *itálicas* usados en esta sección pueden hallarse en la lista de las definiciones (Sección 2).

Otro criterio de calidad de datos requerido para evaluar apropiadamente los resultados de medición es el límite de detección de la medición. Para que las mediciones sean útiles, el alcance de la medición que es de interés para propósitos de monitoreo biológico debe caer enteramente sobre el límite de detección definido para la medición.

La calidad general de los resultados de un laboratorio es llamada la ejecución del laboratorio. El grado al cual el laboratorio satisface un nivel de ejecución mínimo es llamado la eficiencia o pericia del laboratorio. Un programa de monitoreo médico exitoso, por lo tanto, debe incluir procedimientos desarrollados para monitorear y registrar la ejecución del laboratorio.

5.0. Resumen de los resultados de monitoreo médico para CDB, CDU, B2MU y CRTU

Para evaluar si los métodos disponibles para evaluar CDB, CDU, B2MU y CRTU son adecuados para determinar los parámetros definidos por los niveles de acción propuestos, es necesario revisar los procedimientos disponibles para la recolección, preparación y análisis de muestras. Históricamente se ha usado una variedad de técnicas para estos propósitos para la determinación de cadmio en matrices biológicas (incluyendo CDB y CDU) y para la determinación de proteínas específicas (incluyendo B2MU). Sin embargo, sólo las más recientes técnicas son capaces de satisfacer la precisión y sensibilidad requeridas (i.e., límite de detección), para monitorear a niveles mandados en la regla final de cadmio, mientras facilita el análisis automatizado y el procesado rápido.

5.1. Midiendo cadmio en sangre (CDB)

El análisis de muestras biológicas para cadmio requiere el establecimiento de disciplina analítica estricta concerniente a la recolección y manejo de las muestras. Además del escenario ocupacional, donde la contaminación de cadmio sería aparente, el cadmio es un contaminante ambiental ubicuo y debe tenerse mucho cuidado para asegurar que las muestras no sean contaminadas durante la recolección, preparación o análisis. Muchos reactivos químicos comunes están contaminados con cadmio a concentraciones que interferirán con el análisis de cadmio, debido al uso difundido de los compuestos de cadmio como pigmentos en plásticos y revestimientos, el analista debe monitorear continuamente los reactivos químicos y envases de recolección de cada manufacturero para evitar la contaminación de las muestras.

El resguardar las muestras biológicas de la contaminación con cadmio es particularmente importante al analizar muestras de sangre, porque la concentración de cadmio en las muestras de sangre de las poblaciones no expuestas son generalmente menos de 2 µg/l (2 ng/ml), mientras que los trabajadores ocupacionalmente expuestos pueden estar en riesgo médico de toxicidad de cadmio si las concentraciones en sangre exceden 5 µg/l (ACGIH 1991 y 1992). Este estrecho margen entre las muestras expuestas y no expuestas requiere que se tenga cuidado excepcional al realizar las determinaciones analíticas para la monitorización biológica de exposición ocupacional a cadmio.

Los métodos para cuantificar cadmio en sangre han mejorado durante los últimos 40 años principalmente debido a las mejoras en la instrumentación analítica. También, debido a las mejoras en las técnicas analíticas, hay menor necesidad de realizar preparaciones extensas multietapas antes del análisis. Previamente se requería la preparación compleja de muestras para mejorar la sensibilidad del método (para cadmio), y para reducir la interferencia por otros metales o componentes de la muestra.

5.1.1. Técnicas analíticas usadas para monitorizar cadmio en matrices biológicas

Tabla 3 – Comparación de procedimientos analíticos/instrumentación para la determinación de cadmio en muestras biológicas

Procedimiento analítico	Límite de detección (ng/g o ml)	Matriz biológica especificada	Referencia	Comentarios
Espectroscopia de absorción atómica de llama (FAAS)	≥1.0	Cualquier matriz.....	Perkin-Elmer (1982)	No es suficientemente sensible para biomonitorización sin digestión extensa de muestra, quelación de metal o extracción de solvente orgánico.
Espectroscopia de absorción atómica de horno de grafito (GFAAS).	0.04 ≥0.20	Orina Sangre	Pruszkowska et al. (1983) Stoeppler and Brand (1980)	
Espectroscopia de emisión atómica argón-plasma de acoplamiento inductivo	2.0	Cualquier matriz	NIOSH (1984A)	Requiere preparación extensa de muestra y concentración de metal con resina quelante. La ventaja es el análisis simultáneo para tanto como 10 metales de una muestra.
Espectroscopia Gamma de activación de neutrón (NA)	1.5	In vivo (hígado).....	Ellis et al (1983)	Sólo disponible en método <i>in vivo</i> para la determinación directa de cargas de cadmio en tejido corporal; costoso; determinación absoluta de cadmio en <i>materiales de referencia</i> .
Espectroscopia de masa de dilución de isótopo (DMS).	≤ 1.0	Cualquier matriz	Michiels and DeBierve (1986)	Apropiado para la determinación absoluta de cadmio en materiales de

Voltametría de destilación anódica de pulso diferencial (DPASV).	≤ 1.0	Cualquier matriz.....	Stoeppler and Brandt (1980)	referencia; costoso. Apropiada para la determinación absoluta de cadmio en materiales de referencia; método eficiente de cotejo de exactitud de método analítico.
--	------------	-----------------------	-----------------------------	--

Se ha usado un número de técnicas analíticas para determinar las concentraciones de cadmio en materiales biológicos. Se presenta un resumen de las características de las técnicas más ampliamente usadas en la Tabla 3. La técnica más apropiada para el monitoreo médico de cadmio es la espectroscopía de absorción atómica (AAS).

Para obtener una medición usando AAS, se energiza una fuente de luz (i.e., una lámpara de cátodo hueco o lámpara de descarga libre de electrodo), que contenga el elemento de interés como cátodo, y la lámpara emite un espectro que es único para ese elemento. La fuente de luz es enfocada a través de una célula de muestra y la longitud de onda seleccionada es monitoreada mediante monocrómetro y fotodetector de célula. Cualesquiera átomos en estado fundamental en la muestra que pareen con el elemento de la lámpara y que están en el paso de la luz emitida pueden absorber alguna de luz y disminuir la cantidad de luz que alcanza la célula fotodetectora. La cantidad de luz absorbida en cada longitud de onda característica es proporcional al número de átomos en estado fundamental del elemento correspondiente que estén en el paso de la luz entre la fuente y el detector.

Para determinar la cantidad de un elemento metálico específico en una muestra que use AAS, la muestra es disuelta en un disolvente y aspirada a una llama de alta temperatura como aerosol. A altas temperaturas, el disolvente es rápidamente evaporado o descompuesto y el soluto es inicialmente solidificado; la mayoría de los elementos de muestra son entonces transformados en vapor atómico. Luego se enfoca un haz de luz sobre la llama y la cantidad de metal en la muestra puede ser determinada midiendo el grado de absorbancia de los átomos del elemento blanco liberado por la llama a una longitud de onda característica.

Una técnica de absorción atómica más refinada, AAS sin llama, substituye un horno de grafito electrotérmico por la llama. Se pipetea una alícuota (10-100 l) de la muestra dentro del horno frío, que luego es calentado rápidamente para generar el vapor atómico del elemento.

La AAS es un método sensitivo y específico para el análisis elemental de metales, su principal inconveniente es la absorción no específica de trasfondo y la dispersión del haz de luz por partículas de la muestra según esta se descompone a altas temperaturas; la absorbancia no específica reduce la sensitividad del método analítico. El problema de la absorbancia no específica y la dispersión puede ser reducido mediante tratamiento extenso de la muestra, tal como incineración y/o digestión ácida de la muestra para reducir su contenido orgánico.

Los instrumentos para AAS actuales emplean dispositivos de corrección para ajustar electrónicamente la absorción de trasfondo y dispersión. Un método común de corregir para efectos de trasfondo es usar una lámpara de arco de deuterio como segunda fuente de luz. Una fuente de luz continua, tal como la lámpara de deuterio, emite un amplio espectro de longitudes de onda en vez de un largo de onda característica de un elemento particular, como con el tubo de

cátodo hueco. Con este sistema, la luz de la fuente primaria y la fuente continua son pasadas alternativamente a través de la célula de muestra. El elemento de estudio o “blanco” absorbe la luz efectivamente, sólo de la fuente primaria (la cual es mucho más brillante que la fuente continua al largo de onda característico), mientras que la matriz de trasfondo absorbe y dispersa la luz de ambas fuentes igualmente. Por lo tanto, cuando la razón de los dos haces es medida electrónicamente, el efecto de la absorción de trasfondo no específica y la dispersión son eliminados. Un sistema de corrección de trasfondo menos común pero más sofisticado está basado en el efecto Zeeman, el cual usa un polarizador de luz magnéticamente activado, para compensar electrónicamente para absorción atómica y dispersión.

La espectroscopía de emisión atómica con argón-plasma inductivamente pareada (AES-ICAP), es ampliamente usada para analizar para metales. Con este instrumento, la muestra es aspirada a un horno de llama de plasma de argón extremadamente caliente que excita los átomos de metal; entonces se genera los espectros de emisión específicos para los elementos de muestra. Los cuantos de luz emitida que pasan a través de un monocrómetro son amplificados por tubos fotomultiplicadores y medidos por un fotodetector para determinar la cantidad de metal en la muestra. Una ventaja de la AES-ICAP sobre la AAS es que puede realizarse el análisis multi elemental de una muestra midiendo simultáneamente las energías de emisión elemental específicas. Sin embargo, la AES-ICAP carece de la sensibilidad de la AAS, exhibiendo un límite de detección que es más alto que el límite de detección para AAS de horno de grafito (Tabla 3).

El análisis de activación de neutrón (NA) y la espectrometría de masa de dilución de isótopo (IDSM), son dos métodos adicionales pero altamente especializados, que han sido usados para las determinaciones de cadmio. Estos métodos son caros porque requieren instrumentación elaborada y sofisticada.

El análisis de NA tiene una clara ventaja sobre otros métodos analíticos, al ser capaz de determinar cargas de cadmio corporal en órganos específicos (hígado, riñones) in vivo (Ellis et al. 1983). El bombardeo con neutrones del blanco transforma el cadmio 113 a cadmio 114, que prontamente decae ($<10^{-14}$ sec.) a su estado fundamental, emitiendo rayos gamma que son medidos usando grandes detectores gamma; se requiere resguardo apropiado e instrumentación al usar este método.

El análisis IDMS, un método definitivo pero laborioso, está basado en el cambio en la razón de dos isótopos de cadmio (cadmio 111 y 112), que ocurre cuando una cantidad conocida del elemento (con una razón artificialmente alterada de los mismos isótopos [i.e., un trazador de cadmio 111], es añadido a una alícuota pesada de la muestra (Michiels and De Bievre 1986).

5.1.2. Métodos desarrollados para determinaciones de CDB

Se ha usado una variedad de métodos para preparar y analizar muestras de CDB, la mayoría de estos métodos dependen de una de las técnicas analíticas descritas anteriormente. Entre los informe anteriores, Princi (1947) y Smith et al. (1955), emplean un procedimiento colorimétrico para analizar CDB y CDU. Las muestras fueron eran secadas y digeridas a través de varios ciclos con concentraciones de ácidos minerales (HNO_3 y H_2SO_4) y peróxido de hidrógeno

(H₂O₂). El digesto fue neutralizado y el cadmio fue acomplejado con difeniltiocarbazono y extraído con cloroformo. El complejo ditiozone-cadmio fue entonces cuantificado usando un espectrómetro.

Los procedimientos colorimétricos para análisis de cadmio fueron sustituidos por métodos basados en espectroscopía de absorción atómica (AAS) a principio de los años '60 pero se mantuvieron muchos de los procedimientos de preparación de las muestras complejas. Kjellstrom (1979), informa que en los laboratorios japoneses, americanos y suecos a principios de los años '70, las muestras de sangre se incineraban mojadas con ácidos minerales o se incineraban a altas temperaturas y mojadas con ácido nítrico. El cadmio en el digesto era combinado con queladores de metales, incluyendo dietilditiocarbamato (DDTC), ammonium pyrrolidino dithiocarbamato (APDC) o difeniltiocarbazono (dithizone), en amortiguador de amonio-citrato y extraído con metil isobutil cetona (MIBK). La solución resultante era entonces analizada mediante AAS de llama u horno de grafito AAS para determinaciones de cadmio usando corrección de trasfondo de lámpara-deuterio.

A finales de los '70, los investigadores comenzaron a desarrollar procedimientos de preparación más simples. Roels et al. (1978) y Roberts and Clark (1986), desarrollaron procedimientos de digestión simplificados. Usando el método de Roberts and Clark, se recoge una alícuota de sangre de 0.5 ml y se transfiere a un tubo de digestión que contenga 1 ml de HNO₂ concentrado. La sangre entonces es digerida a 110°C por cuatro horas. La muestra es entonces reducida en volumen mediante calentamiento continuo y se añade 0.5 ml 30% H₂O₂ según se seca la muestra. El residuo es disuelto en 5 ml de HNO₃ (1%) y 20 µl de la muestra es entonces analizada mediante AAS de horno de grafito con corrección de trasfondo-deuterio.

La tendencia actual en la preparación de muestras de sangre es diluir la muestra y añadir modificadores de matriz para reducir la interferencia de trasfondo, en vez de digerir la muestra para reducir el contenido orgánico. El método de Stoeppler and Brandt (1980), y el procedimiento abreviado publicado en American Public Health Association's (APHA) *Methods for Biological Monitoring* (1988), son directos y casi idénticos. Para el método APHA, una pequeña alícuota de sangre entera (50-300 µl), que ha sido estabilizada con etilendiaminotetracetato (EDTA), es añadida a 1.0 ml 1M HNO₃, agitada vigorosamente y centrifugada. Luego se analizan las alícuotas (10-25 µl) del sobrenadante mediante AAS de horno de grafito con corrección de trasfondo apropiada.

Usando el método de Stoeppler and Brandt (1980), se pipetea alícuotas de sangre entera (50-200 µl), que han sido estabilizadas con EDTA, a tubos limpios de poliestireno y mezcladas con 150-600 µl de 1 M NH₄OH. Después de agitar vigorosamente, la solución es centrifugada y se analiza entonces una alícuota de 10-25 µl del sobrenadante mediante AAS de horno de grafito con la corrección de trasfondo apropiada.

Claeys-Thoreau (1982) y DeBenzo et al. (1990), diluyeron muestras de sangre a una razón de 1:10 con un modificador de matriz (0.2% Triton X-100, un agente humectante), para determinaciones directas de CDB. DeBenzo et al. también demostró que los estándares acuosos de cadmio, en vez de trazadas muestras de sangre enteras pudieran ser usadas para establecer curvas de calibración si los estándares y muestras son tratados con volúmenes pequeños

adicionales de modificadores de matriz (i.e., 1% HNO₃ 0.2% hidrogenofosfato de amonio y 1 mg/ml sales de magnesio).

Estos procedimientos de dilución directa para análisis de CDB son simples y rápidos. Los laboratorios pueden procesar más de 100 muestras al día usando un horno de grafito dedicado AAS, un automuestreador, y un sistema de corrección Zeeman o de trasfondo-deuterio. Varios autores enfatizan el uso de ajustes óptimos para temperaturas de horno de grafito durante el proceso de secado, quemado y atomización asociados con el método AAS sin llama y la necesidad de correr muestras de QC frecuentemente al realizar análisis automatizado.

5.1.3. Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección de muestras están dirigidos principalmente para identificar maneras de minimizar el grado de variabilidad que puede ser introducido al recolectar las muestras durante la monitorización médica. No está claro a este punto la extensión a la cual los procedimientos de recolección contribuyen a la variabilidad entre muestras de CDB. Fuentes de variación que pueden resultar de procedimientos de monitorización incluyen los efectos de la hora del día y la introducción de contaminación externa durante los procesos de recolección. Para minimizar estas fuentes, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección de muestras. Tal protocolo debe incluir disposiciones para la limpieza cuidadosa del sitio del cual se va a extraer la sangre; también debe realizarse todo esfuerzo para recoger las muestras a la misma hora del día. También es importante reconocer que bajo la norma reciente de patógenos hematotransmitidos de OSHA (29 CFR 1910.1030), las muestras de sangre y ciertos fluidos corporales deben ser manejados y tratados como si fueran infecciosos.

5.1.4. Mejor ejecución alcanzable

La mejor ejecución alcanzable usando un método particular para determinación de CDB se asume que sea equivalente a la ejecución informada por los laboratorios de investigación en los cuales el método fue desarrollado.

Para su método, Roberts and Clark (1986), demostraron un límite de detección de 0.4 µg Cd/l en sangre entera con una curva de respuesta lineal de 0.4 a 16.0 µg Cd/l. Ellos informan un coeficiente de variación (CV) de 6.7% en 8.0 µg/l.

APHA informa un alcance de 1.0-25µg/l, con un CV de 7.3% (la concentración no fue estipulada). La documentación fue insuficiente para criticar este método.

Un CV de 15-30% para muestras <1.0 µg/l. Se informó precisión mejorada (CV de 3.8%), para concentraciones de CDB a 9.3 µg/l. Stoeppler y Brandt (1980) obtuvieron un límite de detección de 0.2 mg Cd/l de sangre entera, con un alcance lineal de 0.4-12.0.

5.1.5. Ejecución de método general

Para cualquier método particular, la ejecución esperada del laboratorio comercial puede ser algo más baja que lo informado por el laboratorio de investigación en el cual el método fuera desarrollado. Con la participación en programas apropiados de eficiencia y el uso adecuado del

programa de QA/QC interno que incorpore medidas para acciones correctivas regulares, se espera que la ejecución de los laboratorios comerciales se acerque a la informada por los laboratorios de investigación. También, los resultados informados por los programas de eficiencia actuales sirven como calibre para el nivel probable de ejecución que actualmente pueda ser esperado de los laboratorios comerciales que ofrecen estos análisis.

Weber (1988) informa sobre los resultados del programa de eficiencia operado por el Centre de Toxicologie du Quebec (CTQ). Según indicado previamente, los participantes en ese programa reciben 18 muestras de sangre por año que tienen concentraciones de cadmio que alcanzan de 0.2-20 $\mu\text{g/l}$. Actualmente, 76 laboratorios están participando en este programa. El programa está establecido para varios analitos además de cadmio y no todos estos laboratorios participan en el programa de pruebas de cadmio.

Bajo el programa de CTQ, los resultados de cadmio de los laboratorios individuales son comparados contra la media de consenso derivada para cada muestra. Los resultados indican que después de recibir 60 muestras (i.e., luego de la participación por aproximadamente tres años), 60% de los laboratorios en el programa pueden informar resultados que caen dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ o 15% de la media, lo que sea mayor. (Para este procedimiento, el criterio de 15% fue aplicado a las concentraciones que exceden a 7 $\mu\text{g/l}$.) En cualquier muestra sencilla de las últimas 20 muestras, el porcentaje de laboratorios que caen dentro del alcance específico está entre 55 y 80%.

El CTQ también evalúa la ejecución de los laboratorios participantes contra un estándar menos severo, $\pm 2 \mu\text{g/l}$ o 15% de la media, lo que sea mayor (Weber 1988); 90% de los laboratorios participante pueden satisfacer este estándar después de aproximadamente tres años en el programa. (El criterio de 15% es usado para concentraciones que exceden a 13 $\mu\text{g/l}$.) En cualquier muestra sencilla de las últimas 15 muestras, el porcentaje de laboratorios que caen dentro del alcance especificado está entre 80 y 95% (excepto para una prueba sencilla donde sólo el 60% de los laboratorios alcanzó la ejecución deseada).

Basado en los datos presentados en Weber (1988), el CV para análisis de CDB es casi constante a 20% para concentraciones de cadmio que exceden 5 $\mu\text{g/l}$ y aumenta para concentraciones de cadmio bajo 5 $\mu\text{g/l}$. A 2 $\mu\text{g/l}$, el CV informado se eleva a aproximadamente 40%. A 1 $\mu\text{g/l}$, el CV informado es aproximadamente 60%.

Los laboratorios participantes también tienden a sobreestimar las concentraciones para muestras que exhiben concentraciones menores de 2 $\mu\text{g/l}$ (véase la Figura 11 de Weber 1988). Este problema se debe en parte al criterio de evaluación de eficiencia que permite informar un mínimo de $\pm 2.0 \mu\text{g/l}$ para las muestras de CDB evaluadas. En la actualidad hay poco incentivo económico o reglamentario para los laboratorios participantes en el programa de CTQ para alcanzar mayor exactitud para las muestras que contengan cadmio a concentraciones menores de 2.0 $\mu\text{g/l}$, aún si el laboratorio tiene la experiencia y la competencia para distinguir entre concentraciones más bajas en muestras obtenidas del CTQ.

La experiencia colectiva de las agencias e investigadores internacionales demuestra la necesidad de un programa de QC vigoroso para asegurar que los valores de CDB informados por los

laboratorios participantes son ciertamente razonablemente exactos. Según declaró Friberg (1988):

"La información sobre la calidad de los datos publicados con frecuencia ha sido insuficiente. Esto es de preocupación ya que el avalúo de metales en concentraciones traza en medios biológicos está plagado de dificultades debido a la recolección, manejo y almacenamiento de las muestras para los análisis químicos. Esto ha sido probado una y otra vez por los resultados de pruebas interlaboratorio y los ejercicios de control de calidad. Se han informado grandes variaciones en los resultados aún por "laboratorios experimentados".

El estudio global de UNEP/WHO de monitoreo biológico de cadmio establece un límite de exactitud de CDB usando el método de desviación máxima permisible en $Y = X \pm (0.1X + 1)$ para una concentración dirigida de 10 $\mu\text{g Cd/l}$ (Friberg and Vahter 1983). La ejecución de los laboratorios participantes sobre un alcance de concentración de 1.5-12 $\mu\text{g/l}$ fue informado por Lind et al. (1987). De las tres pruebas de QC conducidas durante 1982 y 1983, uno o dos de los seis laboratorios fallaron cada prueba. Para los años 1983 y 1985, entre cero y dos laboratorios fallaron cada una de las pruebas consecutivas de QC.

En otro estudio (Vahter and Friberg 1988), las muestras de QC consistentes en concentraciones externas (desconocidas), e internas (conocidas), fueron distribuidas a los laboratorios participantes en la investigación epidemiológica. En este estudio, la máxima desviación aceptable entre el análisis de regresión de los resultados informados y los valores de referencia fue establecida en: $Y = X \pm (0.05x + 0.2)$, para un alcance de concentración de 0.3-5.0 $\mu\text{g Cd/l}$. Se informa que sólo dos de cinco laboratorios tenían datos aceptables después de la primera serie de QC, y sólo uno de cinco laboratorios tenían datos aceptables después de la segunda serie de QC. Para la cuarta serie de QC, sin embargo, todos los cinco laboratorios fueron juzgados eficientes.

La necesidad de monitoreo de CDB de alta calidad es aparente cuando las características toxicológicas y biológicas de este metal son consideradas un aumento en CDB de dos (2) a cuatro (4) $\mu\text{g/l}$ pudiera causar el doble de la acumulación de cadmio en el riñón, un tejido blanco crítico para la acumulación selectiva de cadmio. (Nordberg and Nordberg 1988).

Históricamente, el programa de QC interno de CDC para el programa de monitoreo de cadmio ha hallado que la exactitud alcanzable es $\pm 10\%$ del valor verdadero a concentraciones de CDB 5.0 $\mu\text{g/l}$ (Paschal 1990). Los datos sobre la ejecución de los laboratorios participantes en este programa actualmente no están disponibles.

5.1.6. Concentraciones observadas de CDB

Según establecido en la Sección 4.3, las concentraciones de CDB son representativas de los niveles imperantes de exposición a cadmio. Entre aquellos que hayan sido expuestos crónicamente a cadmio por períodos extendidos, sin embargo, CDB pudiera contener un componente atribuible a la carga de cadmio corporal general.

5.1.6.1. Concentraciones de CDB entre muestras no expuestas

Se han conducido numerosos estudios que examinan las concentraciones de CDB en la población general y en grupos de control usados para comparación con los trabajadores expuestos a cadmio. Se ha publicado un número de informes que presentan valores erróneamente altos de CDB (Nordberg and Nordberg 1988). Este problema fue debido a la contaminación de muestras durante el muestreo y análisis y a errores en los análisis. Los métodos tempranos de AAS no eran lo suficientemente sensibles para estimar precisamente las concentraciones de CDB.

La Tabla 4 presenta los resultados de los estudios recientes que informan niveles de CDB para la población general de EEUU no expuesta ocupacionalmente a cadmio. Otros estudios de cadmio en tejidos usando muestras de EEUU y conducidos como parte de un esfuerzo cooperativo entre Japón, Suecia y los EEUU no recogen datos de CDB porque las metodologías analíticas estándares no estaban disponibles y por problemas analíticos. (Kjellstrom 1979; SWRI 1978).

Tabla 4. – Concentraciones de Cadmio en Sangre de la Población de EEUU no expuesta ocupacionalmente a cadmio^a

Número de estudio	Número en el estudio (n)	Género	Edad	Hábitos de fumar ^b	Media aritmética (±S.D.) ^c	Alcance absoluto ó (95% CI) ^d	Media geométrica (GSD) ^e	95ta percentila inferior de distribución ^f	95ta percentila superior de distribución ^f	Referencia
1.....	80	M	4 a 69	NS,S	1.13	0.35-3.3	0.98±1.71	0.4	2.4	Kowae et al. (1979)
	88	F	4 a 69	NS,S	1.03	0.21-3.3	0.91±1.63	0.4	2.0	
	115	M/F	4 a 69	NS	0.95	0.21-3.3	0.85±1.59	0.4	1.8	
	31	M/F	4 a 69	S	1.54	0.4-3.3	1.37±1.65	0.6	3.2	
2.....	10	M	Adults	(?)	2.0±2.1	(0.5-5.0)		^g (0)	^g (5.8)	Ellis et al. (1983). Frieberg and Vahter (1983).
3.....	24	M	Adults	NS			0.6±1/87	0.2	1.8	
	20	M	Adults	S			1.2±2.13	0.3	4.4	
	64	F	Adults	NS			0.5±1.85	0.2	1.4	
	39	F	Adults	S			0.8±2.22	0.2	3.1	
4.....	32	M	Adults	S,NS			1.2±2.0	0.4	3.9	Thun et al. (1989).
5.....	35	M	Adults	(?)	2.1±2.1	(0.5-7.3)		^g (0)	^g (5.6)	Mueller et al. (1989).

^a Concentraciones informadas en µg Cd/l de sangre, a menos que se indique lo contrario.

^b NS-nunca fumó; S-actualmente es fumador de cigarrillos.

^c A.S.D.-Desviación aritmética estándar.

^d C.I.- Intervalo de confiabilidad.

^e G.S.D.-Desviación geométrica estándar.

^f Basado en distribución logarítmica asumida.

^g Basado en distribución normal asumida.

Las desviaciones estándares y las medias aritméticas y/o geométricas se proveen en la Tabla 4 para mediciones entre las poblaciones definidas en cada estudio listado. El alcance de las mediciones informadas y/o e; 95% de los intervalos de confiabilidad superior e inferior para las medias están presentados cuando esta información fue informada en un estudio. Para estudios que informen ya sea desviaciones estándar aritméticas o geométricas junto con una media, la 95ta percentila inferior y superior para esta distribución también fue derivada e informada en la tabla.

Los datos provistos en al Tabla 4 de Kowal et al. (1979), son de estudios conducidos entre 1974 y 1976, que evalúan niveles de CDB para la población general de Chicago y son considerados representativos de la población de EEUU. Estos estudios indican que la concentración promedio de CDB entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio es aproximadamente 1 µg/l.

En varios otros estudios presentados en la Tabla 4, las mediciones están informadas separadamente para los varones y las féminas y para fumadores y no fumadores. Los datos en estas tablas indican que se observa niveles de CDB similares entre los varones y las hembras en la población general, pero que los fumadores tienden a exhibir niveles de CDB mayores a los no fumadores. Basado en el estudio de Kowal et al (1999) los fumadores no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben un nivel promedio de CDB de 1.4 µg/l.

En general, los no fumadores tienden a exhibir niveles que varían hasta 2 µg/l, mientras que los niveles observados entre los fumadores alcanzan hasta 5 µg/l. Basado en los datos presentados en la Tabla 4, 95% de aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben niveles de CDB menores de 5 µg/l.

5.1.6.2. *Concentraciones de CDB entre los trabajadores expuestos.*

La Tabla 5 es un resumen de los estudios que informan niveles de cadmio entre los trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo. Como en la Tabla 4, se proveen las desviaciones estándar y las medias aritméticas y/o geométricas, si han sido informadas en los estudios listados. El alcance absoluto o el intervalo de confiabilidad de 95% alrededor de la media, de los datos en cada estudio están provistos si han sido informados. Además, se presenta la 95ta percentila superior e inferior de la distribución para cada estudio en el que se informara una media y su desviación estándar correspondiente. La Tabla 5 también provee estimados de la duración y nivel de exposición a cadmio en el lugar de trabajo, si estos datos fueron informados en los estudios listados. Los datos presentados en la Tabla 5 sugieren que los niveles de CDB están relacionados con las dosis. Sukuri et al (1983) muestra que los niveles elevados de CDB son observados entre los trabajadores que experimentan exposiciones más altas en el lugar de trabajo. Esta tendencia parece ser verdadera para cada uno de los estudios listados en la tabla.

Los niveles de CDB informados en la Tabla 5 son más altos entre aquellos que muestran señales de daño renal relacionado con cadmio que aquellos que no muestran tal daño. Lauwerys et al. (1976) informó niveles de CDB entre los trabajadores con lesiones renales, que generalmente están sobre los niveles informados para los trabajadores sin lesiones renales. Ellis et al. (1983), informan una observación similar comparando los trabajadores con y sin disfunción renal, aunque hallaron que más traslapo entre los dos grupos que Lauwerys et al.

Tabla 5 – Cadmio en Sangre en los Trabajadores expuestos a cadmio en el Lugar de Trabajo

Número de Estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitorizada)	Número en el Estudio	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Concentración de cadmio en sangre ^a					Referencia
					Media aritmética (\pm S.D.) ^b	Alcance absoluto o (95% C.I.) ^c	Media geométrica (GSD) ^d	95ta percentila inferior del alcance () ^f	95ta percentila superior del alcance () ^f	
1.....	Ni-CD battery plant and CD production plant: (Workers without kidney lesions)..... (Workers with kidney lesions)...	96	--	--	21.4 \pm 1.9	--	--	(18)	(25)	Lauwerys et al. 1976.
		25	--	--	38. \pm 3.8	--	--	(32)	(45)	
2.....	Ni-CD battery plant: (Smokers) (Nonsmokers).....	7	(5)	10.1	22.78	7.3-67.2	--	--	--	Adamsson et al. (1979)
		8	(9)	7.0	7.0	4.9-10.5	--	--	--	
3.....	Cadmium alloy plant: (High exposure group)..... (Low exposure group).....	7	(10.6)	(1,000-5 yrs;	20.8 \pm 7.1	--	--	(7.3)	(34)	Sukuri et al. 1982.
		9	(7.3)	40-5 yrs)	7.1 \pm 1.1	--	--	(5.1)	(9.1)	
4.....	Restropective study of workers with renal problems: (Before removal)..... (After removal).....	19	15-41	--	--	--	--	--	--	Roels et al. 1982.
		--	(27.2)	--	39.9 \pm 3.7	11-179	--	(34)	(46)	
		--	(4.2) ^g	--	14.1 \pm 5.6	5.7-27.4	--	(4.4)	(24)	
5.....	Cadmium production plant: (Workers without renal dysfunction)..... (Workers with renal dysfunction)	33	1-34	--	15 \pm 5.7	7-31	--	(5.4)	(25)	Ellis et al. 1983.
		18	10-34	--	24 \pm 8.5	10-34	--	(9.3)	(39)	
6.....	Cd-Cu alloy plant.....	75	Up to 39	--	-----	--	8.8 \pm 1.1	7.5	10	Mason et al. 1988.
7.....	Cadmium recovery operation..... Current (19) and former(26) workers	45	(19.0)	--	-----	--	7.9 \pm 2.0	2.5	25	Thun et al. 1989.
8.....	Cadmium recovery operation.....	40	--	--	10.2 \pm 5.3	2.2-18.8	--	(1.3)	(19)	Mueller et al. 1989.

^a Concentraciones informadas en $\mu\text{g Cd}/\text{l}$ de sangre, a menos que se indique de otro modo.

^b S.D. - Desviación estándar.

^d G.S.D. -Desviación geométrica estándar.

^d GSD-Desviación geométrica estándar

^c Basado sobre distribución logarítmica normal asumida

^f Basado sobre la distribución normal asumida

^g Años siguientes a la remoción.

Los datos en la Tabla 5 también indican que los niveles de CDB son más altos entre aquellos que experimentan exposición ocupacional actual que aquellos han sido removidos de tal exposición. Roels et al. (1982), indica que los niveles de CDB observados entre los trabajadores que experimentan exposición ocupacional actual en los lugares de trabajo están casi completamente sobre los niveles observados entre los trabajadores removidos de tal exposición. Este hallazgo sugiere que los niveles de CDB disminuyen una vez ha cesado la exposición a cadmio.

Una comparación de los datos presentados en las Tablas 4 y 5 indican que los niveles de CDB observados entre los trabajadores expuestos a cadmio es significativamente mayor que los niveles observados entre los grupos no expuestos. A excepción de dos estudios presentados en la Tabla 5 (uno de los cuales incluye a antiguos trabajadores en el grupo de muestra probado), la 95ta percentila inferior para niveles de CDB entre trabajadores expuestos es mayor de 5 µg/l, lo que es el valor de la 95ta percentila superior para los niveles de CDB observados entre los trabajadores que no están ocupacionalmente expuestos. Por lo tanto, un nivel de CDB de 5 µg/l representa un umbral sobre el cual una exposición significativa a cadmio en el lugar de trabajo pudiera estar ocurriendo.

5.1.7. Conclusiones y recomendaciones para CDB

Basado en la evaluación anterior, se hacen las siguientes recomendaciones para un programa de eficiencia de CDB.

5.1.7.1. *Método recomendado*

El método de Stoeppler and Brandt (1980), debe ser adoptado para analizar CDB. Este método fue seleccionado sobre otros métodos debido a sus procedimientos directos de preparación de muestra y debido a que las limitaciones del método fueron descritas adecuadamente. También es el método usado por muchos laboratorios actualmente participantes en el programa de eficiencia del CTQ. En un informe de análisis de comparación interlaboratorio reciente (CTQ 1991), de los métodos usados por los laboratorios para medir CDB indica que 49% (11 de 24), de los laboratorios participantes usaron metodología de Stoeppler and Brandt (Desproteización mediante HNO₃ de la sangre seguido de por análisis del sobrenadante mediante CF-AAS). Otros métodos de CDB empleados por los laboratorios participantes identificados en el informe del CTQ incluyen dilución de sangre (29%), digestión ácida (12%), y métodos misceláneos (12%).

Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternativos cumplen con los objetivos de calidad definidos para el método de Stoeppler and Brandt (véase la sección 5.1.7.2, a continuación).

5.1.7.2. *Objetivos de datos de calidad*

Basado sobre la evaluación anterior, los siguientes datos de objetivos de calidad (DQOs), deben facilitar la interpretación de los resultados analíticos.

Límite de detección. 0.5 µg/l debe ser alcanzable usando el método de Stoeppler and Brandt. Stoeppler and Brandt (1980), informan que un límite de detección equivalente a 0.2 µg/l en sangre entera, usando alícuotas de 25 µl de muestras de sangre desproteinizada diluida.

Exactitud. Inicialmente, algunos de los laboratorios que realizan mediciones de CDB puede esperarse que satisfagan los criterios similares a los criterios menos severos especificados por el programa del CTQ, i.e., mediciones dentro de 2 µg/l o 15% (lo que sea mayor) del valor blanco. Alrededor del 60% de los laboratorios matriculados en el programa de CTQ pudieron cumplir con este criterio en la primera prueba de eficiencia (Weber 1988).

En la actualidad, aproximadamente 12 laboratorios en el programa del CTQ están alcanzando una precisión para análisis de CDB dentro de los constreñimientos más severos de ± 1 µg/l o 15% (lo que sea mayor). Más adelante, según el laboratorio adquiere experiencia, deben alcanzar el nivel de eficiencia exhibido por estos 12 laboratorios. La experiencia en el programa del CTQ ha mostrado que aún sin incentivos, los laboratorios se benefician del insumo de la reacción del programa; después de que han analizado de 40-50 muestras de control del programa, la ejecución mejora hasta el punto donde alrededor de 60% de los laboratorios pueden cumplir con el criterio más estricto de ± 1 µg/l o 15% (Weber 1988). Así, este objetivo de precisión más estricto es un DQO razonable).

Precisión. Aunque Stoeppler and Brandt (1980), sugiere que un coeficiente de variación (VC), cerca de 1.3% (para una concentración de 10 µg/l) es alcanzable para reproducibilidad interna, se reconoce que otros factores que afectan la compatibilidad interna y entre pruebas aumentarán el CV alcanzable. Stoeppler and Brandt (1980) observó CVs que eran tan altos como 30% para bajas concentraciones (0.4 µg/l), y CVs de menos de 5% para concentraciones más altas.

Para muestras de QC interno (véase la sección 3.3.1), los laboratorios deben alcanzar una precisión general de cerca de 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de 2 µg/l, un objetivo de precisión de 40% es razonable, mientras que una precisión de 20% debe ser alcanzable para concentraciones mayores de 2 µg/l. Aunque estos valores son más estrictos que los valores observados en el programa interlaboratorio del CTQ informados por Weber (1988), están dentro del límite alcanzable informado por Stoeppler and Brandt (1980).

5.1.7.3. *Garantía de calidad/control de calidad*

Los laboratorios comerciales que proveen mediciones de CDB deben adoptar un programa de QA/QC que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método seleccionado, incluyendo todos los requisitos de calibración; incorporación regular de muestras de QC durante pruebas actuales; un protocolo para acciones correctivas y documentación de estas acciones y participación en el programa de eficiencia interlaboratorio. Nótese que el programa de QA/QC no mandatorio presentado en el Anejo 1 está basado sobre el método Stoeppler and Brandt para análisis de CDB. Debe adoptarse un método alternativo, el laboratorio debe desarrollar un programa de QA/QC que satisfaga las disposiciones de la Sección 3.3.1.

5.2. Midiendo cadmio en orina

Al igual que en el caso de la medición de CDB, la determinación apropiada de CDU requiere estricta disciplina de análisis concerniente a la recolección y manejo de muestras. Debido a que el cadmio es ubicuo en el ambiente y empleado ampliamente en agentes colorantes para productos industriales que pudieran ser usados durante la recolección, preparación y análisis de las muestras, debe tenerse cuidado para asegurar que las muestras no se contaminen durante el procedimiento de muestreo.

Los métodos para determinación de CDU comparten mucho de las mismas características que las empleadas para la determinación de CDB. Así, los cambios y mejoras para medir CDU durante los pasados 40 años van a la par con los usados para monitorear CDB. La dirección del desarrollo ha sido grandemente hacia la simplificación de la técnica de preparación de muestras, hecho posible debido a las mejoras en las técnicas analíticas.

5.2.1 Unidades de medición de CDU

Los procedimientos adoptados para informar concentraciones de CDU no son uniformes. De hecho, la situación para informar CDU es más complicada que para CDB, donde las concentraciones están normalizadas contra un volumen de unidad de sangre entera.

Las concentraciones de soluto en orina varían con varios factores biológicos (incluyendo el tiempo desde el último vaciado y el volumen de líquido consumido durante las últimas horas); como resultado, las concentraciones de solutos deben ser normalizadas contra otras características de orina que representen cambios en concentraciones de solutos. Las dos técnicas más comunes son estandarizar las concentraciones de soluto contra la concentración de creatinina, o estandarizar la concentración de soluto contra la gravedad específica de la orina. Así, las concentraciones de CDU han sido informadas en la literatura como concentraciones "no corregidas" de cadmio por volumen de orina (i.e. $\mu\text{g/l}$ orina), concentraciones "corregidas" de cadmio por volumen de orina a una gravedad específica estándar (i.e., $\mu\text{g Cd/l}$ de orina a una gravedad específica de 1.020), o concentración masa "corregida" por unidad masa de creatinina (i.e., $\mu\text{g Cd/g}$ creatinina). (Las concentraciones de CDU [ya sean corregidas o no para gravedad específica o normalizada a creatinina] ocasionalmente son informadas en nanomoles [i.e., nmoles] de cadmio por unidad de masa o volumen. En este protocolo, estos valores son convertidos a μg de cadmio por unidad de masa o volumen usando $89 \text{ nmoles de cadmio} = 10 \mu\text{g}$.)

Aunque está acordado generalmente que los valores de orina de analitos deben estar normalizados para propósitos de informe, existe alguna controversia sobre el método de corrección que debe usarse. La comunidad médica ha favorecido por largo tiempo la normalización basada en la concentración de creatinina, un constituyente urinario común. La creatinina es un producto normal del catabolismo del tejido, es excretada en un índice uniforme y la cantidad total excretada por día es consistente sobre base diaria (NIOSH 1983). Aunque este método de corrección es aceptado ampliamente en Europa y dentro de algunos círculos de salud ocupacional, Kowal (1983), argumenta que el uso de gravedad específica (i.e., total de sólidos por volumen de unidad), es más directo y práctico (que la creatinina), en ajustar valores de CDU para poblaciones que varían en edad o género.

Kowal (1983) halló que la creatinina urinaria (CRTU), es más baja en las mujeres que en los varones y también varía con la edad. La excreción de creatinina es más alta en los varones jóvenes (20-30 años), disminuye a mediana edad (50-60 años) y puede elevarse ligeramente en años subsiguientes. Así, la concentración de cadmio puede ser subestimada para algunos trabajadores con altos niveles de CRTU.

Dentro de una recolección de vaciado de orina, la concentración de cualquier analito será afectada por el consumo reciente de grandes volúmenes de líquido y por el trabajo físico extenuante en ambientes calientes. La cantidad absoluta de analito excretada puede ser idéntica pero las concentraciones variarán ampliamente, de modo que la orina debe ser corregida para gravedad específica (i.e., para normalizar las concentraciones a la cantidad total de soluto), usando un valor fijo (i.e., 1.020 o 1.024). Sin embargo, ya que una gran exposición a metales pesados puede aumentar la excreción de proteínas urinarias, hay la tendencia a subestimar las concentraciones de cadmio en las muestras con gravedades específicas altas, cuando se aplica las correcciones de gravedad específica.

A pesar de algunos inconvenientes, informar las concentraciones de soluto como una función de concentración de creatinina está aceptado generalmente; OSHA, por lo tanto, recomienda que los niveles de CDU sean informados como la masa de cadmio por unidad de masa de creatinina ($\mu\text{g/g}$ CRTU).

Informar CDU como $\mu\text{g/g}$ 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 halladas en la muestra de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada por un laboratorio en estas dos determinaciones. El análisis usado para determinación de CDU está tratado a continuación en términos de $\mu\text{g Cd/l}$, con análisis de creatinina tratado separadamente. Las técnicas para evaluar creatinina están discutidas en la Sección 5.4.

Las técnicas para derivar cadmio como razón de CRTU, y los límites de confiabilidad para mediciones independientes de cadmio y CRTU, están provistas 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. Al igual que con el monitoreo de CDB, la técnica más apropiadas para determinaciones de CDU es la espectroscopía de absorción atómica (AAS). Los métodos de AAS usados para determinaciones de CDU característicamente emplean un horno de grafito, con corrección de trasfondo hecha usando ya sea una lámpara-deuterio o las técnicas Zeeman; la Sección 5.1.1 provee una descripción detallada de los métodos AAS.

5.2.3. Métodos desarrollados para determinación 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 anterior, para

estimar concentraciones de CDU. En estos métodos, la orina (50 ml) es reducida a sequedad calentándola en un baño de arena y digerida (incinerada mojada) con ácidos minerales. El cadmio luego es acomplejado con dithiozone extractado con cloroformo y cuantificado mediante espectrofotometría. Estos estudios tempranos característicamente informan valores del blanco reactivo equivalentes a $0.3 \mu\text{g Cd/l}$, y valores erróneamente altos al ser comparados a estudios más recientes de concentraciones de CDU entre los grupos de control no expuestos a niveles máximos de $10 \mu\text{g Cd/l}$, de cadmio en la población general.

Para mediados de los años '70, la mayoría de los procedimientos analíticos para análisis de CDU usaron ya sea incineración mojada (ácido mineral), o alta temperatura ($>400^\circ\text{C}$), para digerir la matriz orgánica de la orina, seguido por quelación de cadmio con soluciones de APDC o DDTC y extracción con MIBK. Las alícuotas resultantes fueron analizadas mediante AAS de llama o de horno de grafito (Kjellstrom 1979).

Las mejoras en control sobre los parámetros de temperatura con dispositivos de calentamiento eléctrico usado junto con técnicas de AAS sin llama y la optimización de los programas de temperatura para controlar los procesos de secado, calcinado y atomizado en los análisis de muestras, llevó a la detección analítica mejorada de las muestras de orina diluidas, sin la necesidad de digestión o incineración de muestra. Roels et al. (1978), usó exitosamente una preparación de muestra simple, la dilución de alícuotas de orina de 1.0 ml con 0.1 N HNO_3 , para alcanzar determinaciones exactas de bajo nivel de CDU.

En el método descrito por Pruszkowska et al. (1983), que se ha tornado en el método preferido para análisis de CDU, las muestras de orina fueron diluidas a una razón de 1:5 con agua; se usó hidrogenofosfato de biamonio en HNO_3 diluido como modificador de matriz. El modificador de matriz permite una temperatura de calcinado más alta sin pérdida de cadmio a través de la volatilización durante la preatomización. Este procedimiento también emplea una plataforma de temperatura estabilizada en un horno de grafito, mientras que la absorción no específica de trasfondo es corregida usando la técnica Zeeman. Este método permite un límite de detección absoluto de aproximadamente $0.04 \mu\text{g Cd/l}$ de orina.

5.2.4. Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección de muestra para CDU pueden contribuir a la variabilidad observada entre mediciones de CDU. Las fuentes de variación correspondientes al muestreo incluyen hora del día, el intervalo desde la ingestión de líquidos y la introducción de contaminación externa durante el proceso de recolección. Por lo tanto, para minimizar las contribuciones de estas variables, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección de muestra. Este protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales se recoja la orina. Debe hacerse todo esfuerzo para recoger las muestras a la misma hora del día.

La recolección de muestras de orina de una fuerza de trabajo industrial para propósitos de monitoreo biológico usando orina "spot" (i.e., un solo vaciado), con el pH de la muestra determinado inmediatamente. Los problemas de logística e integridad de muestra surgen cuando se hace esfuerzos para recoger orina durante largos períodos (e.g., 24 horas). A menos que se use orina de un solo vaciado o evacuación, hay numerosas oportunidades para error de medición

debido al pobre control sobre la recolección, almacenamiento y contaminación ambiental de la muestra.

Para minimizar el intervalo durante el cual la muestra de orina permanece en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación del procedimiento para recolección "spot": Debe vaciarse la vejiga y luego debe consumirse un vaso grande de agua; la muestra debe recogerse dentro de una hora después de haberse consumido el 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 el cual el método fuera desarrollado. Pruszkowska et al. (1983) informa un límite de detección de 0.04 $\mu\text{g/l}$ de CDU, con un CV <4% entre 0-5 $\mu\text{g Cd/l}$. El CDU informa un límite de detección mínimo de 0.07 $\mu\text{g/l}$ usando un método modificado basado en Pruszkowska et al. (1983). No se establece CV en este protocolo; el protocolo contiene sólo criterios de rechazo para parámetros de QC interno usados durante las determinaciones de exactitud con estándares conocidos (Attachment 8 of exhibit 106 of OSHA docket H057 A). Stoeppler and Brandt (1980) informa un límite de detección de CDU de 0.2 $\mu\text{g/l}$ para su metodología.

5.2.6. Ejecución de método general

Para cualquier método particular, la ejecución inicial esperada de los laboratorios comerciales puede ser algo más baja a la informada por el laboratorio de investigación en el cual el método fuera desarrollado. Con la participación en programas de eficiencia apropiados y el uso de programas de QA/QC que incorporan las disposiciones para acciones correctivas regulares, la ejecución de los laboratorios comerciales puede esperarse que mejore y se acerque al nivel informado por un laboratorio de investigación. Los resultados informados por los programas de eficiencia actuales sirven para especificar el nivel inicial de ejecución que con probabilidad pueda esperarse de los laboratorios comerciales que ofrecen análisis usando un método particular.

Weber (1988), informa sobre los resultados del programa de eficiencia del CTQ, que incluye 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 por aproximadamente tres años), aproximadamente 80% de los laboratorios participantes informaron resultados de CDU que variaron entre $\pm 2 \mu\text{g/l}$ ó 15% de la media de consenso, lo que sea mayor. En cualquier muestra sencilla de las últimas 15 muestras, la proporción de laboratorios que caen dentro del alcance especificado es entre 75% y 95%, excepto para una muestra sencilla para la cual sólo 60% de los laboratorios informaron resultados aceptables. Para cada una de las últimas 15 muestras, aproximadamente 60% de los laboratorios informaron resultados dentro de $\pm 1 \mu\text{g}$ ó 15% de la media, lo que sea mayor. El alcance de las concentraciones incluidas en esta serie de muestras no fue informado.

Otro informe del CTQ (1991), resume preliminarmente los resultados de CDU de su programa de laboratorio de 1991. De acuerdo con el informe, para tres muestras de CDU con valores de

9.0, 16.8, 31.5 $\mu\text{g/l}$, los resultados aceptables (meta ± 2 $\mu\text{g/l}$ ó 15% de la media de consenso, lo que sea mayor), fueron alcanzados por sólo 44-52% de los 34 laboratorios participantes en el programa de CDU. Los CVs generales para estas tres muestras de CDU entre los 34 laboratorios participantes fueron 31%, 25% y 49%, respectivamente. La razón para esta pobre ejecución no ha sido determinada.

Un informe más reciente del CTQ (comunicación privada con Weber), indica que 36% de los laboratorios en el programa han podido alcanzar una meta de ± 1 $\mu\text{g/l}$ o 15% para más del 75% de las muestras analizadas en los últimos 5 años, mientras el 45% de los laboratorios participantes alcanzaron la meta de ± 2 $\mu\text{g/l}$ ó 15% para más del 75% de las muestras analizadas durante el mismo período.

Nótese que los resultados informados en los programas interlaboratorio están en términos de $\mu\text{g Cd/l}$ de orina, no ajustada para creatinina. La ejecución indicada, por lo tanto, es una medida de la ejecución de la porción de cadmio de los análisis y no incluye variación que pudiera ser introducida durante el análisis de CRTU.

5.2.7. Concentraciones de CDU observadas

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

5.2.7.1. Alcance de concentraciones de CDU observadas entre las muestras no expuestas.

Los estudios de concentraciones de CDU en la población general fueron inicialmente informados de los estudios cooperativos entre los países industriales (i.e., Japón, EEUU y Suecia), conducidos a mediados de los años '70. Al resumir estos datos, Kjellstrom (1979) informó que las concentraciones de CDU entre los hombres de Dallas, Texas (alcance de edad: <9-59 años; fumadores y no fumadores), variaron de 0.11-1.12 $\mu\text{g/l}$ (sin corregir para creatinina o gravedad específica). Estas concentraciones de CDU son intermedias entre los valores de población hallados en Suecia (alcance 0.11-0.80 $\mu\text{g/l}$) y Japón (alcance 0.14-2.32 $\mu\text{g/l}$).

Kowal and Zirkes (1983) informaron concentraciones de CDU para casi 1,000 muestras recogidas durante 1978-79 de la población general adulta de EEUU (i.e., nueve estados; ambos géneros, edades de 20-74 años). Ellos informaron que las concentraciones de CDU están logarítmicamente distribuidas; los niveles bajos predominaron pero una pequeña porción de la población exhibió niveles altos. Estos investigadores transformaron los valores de concentraciones de CDU e informaron los mismos datos de tres maneras diferentes: $\mu\text{g/l}$ de orina (sin ajustar), $\mu\text{g/l}$ (gravedad específica ajustada a 1.020), y $\mu\text{g/g}$ CRTU. Estos datos están resumidos en las Tablas 6 y 7.

Basado en una revisión estadística posterior de estos datos, incluyendo el estilo de vida característico de este grupo, Kowal (1988) sugirió que el aumento en la absorción de cadmio (i.e.

carga corporal) estaba correlacionado con el pobre consumo de calcio y hierro, así como al fumar cigarrillos.

Los niveles de CDU presentados en la Tabla 6 están ajustados para edad y género. Los resultados sugieren que los niveles de CDU pueden ser un poco diferentes entre hombres y mujeres (i.e. mayores entre hombres cuando los valores están desajustados, pero menores entre hombres cuando los valores se ajustaron, para gravedad específica o CRTU). La diferencia en la medida entre hombres y mujeres son pequeñas comparado a las desviaciones estándar y por ende pueden no ser significativos. Los niveles de CDU también aparentan aumentar con la edad. Los datos en la Tabla 6 sugieren también que informar niveles de CDU ajustados para gravedad específica o como una función de CRTU resulta en variabilidad reducida.

Tabla 6 - Concentraciones de cadmio en orina en la población adulta de EEUU: valores normales y ajustados a concentración por edad y sexo¹.

	Medias geométricas (y desviaciones geométricas estándar)		
	No ajustado (µg/l)	Ajustado para SG ² (µg/l a 1.020)	Ajustado para creatinina (µg/g)
Sexo:			
Masculino (n=484).....	0.55 (2.9)	0.73 (2.6)	0.55 (.27)
Femenino (n=498).....	0.49 (3.0)	0.86 (2.7)	0.78 (2.7)
Edad:			
20-29 (n=222).....	0.32 (3.0)	0.43 (2.7)	0.32 (2.7)
30-39 (n=141).....	0.46 (3.2)	0.70 (2.8)	0.54 (2.7)
40-49 (n=142).....	0.50 (3.0)	0.81 (2.6)	0.70 (2.7)
50-59 (n=117).....	0.61 (2.9)	0.99 (2.4)	0.90 (2.3)
60-69 (n=272).....	0.76 (2.6)	1.16 (2.3)	1.03 (2.3)

¹ From Kowal and Zirkas 1983

² SC-adjusted está ajustado para gravedad específica

Tabla 7-Concentraciones de cadmio en orina en la población adulta de EEUU; distribución de frecuencia acumulativa de cadmio urinario (N=982)¹
[en porcentaje]

Alcance de concentraciones	No ajustado (µg/l)	Ajustado para SG (µg/l a 1.020)	Ajustado para creatinina (µg/g)
<0.5.....	43.9	28.0	35.8
0.6-1.0.....	71.7	56.4	65.5
1.1-1.5.....	84.4	74.9	81.4
1.6-2.0.....	91.3	84.7	88.9
2.1-3.0.....	97.3	94.4	95.8
3.1-4.0.....	98.8	97.4	97.2
4.1-5.0.....	99.4	98.2	97.9
5.1-10.0.....	99.6	99.4	99.3
10.0-20.0.....	99.8	99.6	99.6

¹ Fuente: Kowal and Zirkes (1983)

Los datos de la Tabla 6 indican que la media geométrica de los niveles de CDU observados entre la población general es 0.52 $\mu\text{g Cd/l}$ orina (no ajustado), con una desviación geométrica estándar de 3.0. Normalizado para creatinina, la media geométrica para la población es 0.66 $\mu\text{g/g CRTU}$, 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 expuestos ocupacionalmente a cadmio están bajo 3 $\mu\text{g/g CRTU}$.

5.2.7.2. Alcance de concentraciones de CDU observadas entre los trabajadores expuestos

La Tabla 8 es un resumen de los resultados de los estudios disponibles de concentraciones de CDU observadas entre los trabajadores expuestos a cadmio. En esta tabla, las medias aritmética y/o geométricas y las desviaciones estándar están provistas si fueron informadas en estos estudios. El alcance absoluto para los datos en cada estudio o el 95% del intervalo de confiabilidad alrededor de la media de cada estudio, también están provistos cuando han sido informados. La 95ta percentila superior e inferior de la distribución está presentada para cada estudio en el cual una media y su desviación estándar correspondiente fueron informadas. La Tabla 8 también provee estimados de los años de exposición y los niveles de exposición a cadmio en el lugar de trabajo, si ha sido informado en estos estudios. Las concentraciones informadas en esta tabla están en $\mu\text{g/g CRTU}$, a menos que se establezca de otro modo.

Tabla 8 - Concentraciones de cadmio en orina en trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo

Número del estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreada)	Número en el estudio	Empleo en años (media)	Concentración media de cadmio en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Concentración de cadmio en orina ^a					
					Media aritmética (\pm S.D.) ^b	Alcance absoluto (95% C.I.) ^c	Media geométrica (GSD) ^d	95ta percentila inferior del alcance () ^f	95ta percentila inferior del alcance () ^f	Referencia
1.....	Planta de baterías de Ni-Cd y planta de producción de Cd	3-40	≤ 90	Lauwerys et al. 1976.
	(Trabajadores sin lesiones renales).....	96	16.3 \pm 1.7	(0)	(44)	
	(Trabajadores con lesiones).....	25	48.2 \pm 42.6	(0)	(120)	
2.....	Planta de baterías de Ni-Cd.....	Adamsson et al. (1979).
	(Fumadores).....	7	(5)	10.1	5.5	1.0-14.7	
	(No fumadores).....	8	(9)	7.0	3.6	0.5-9.3	
3.....	Facilidad de producción de sales de cadmio.....	148	(15.4)	15.8	2-150	Buchet et al. 1980.
4.....	Estudio retrospectivo de trabajadores con problemas renales.....	19	15-41	(0)	(88)	Roels et al. 1982.
	(Trabajadores sin disfunción renal).....	(27.2)	39.4 \pm 28.1	10.8-117	(1.0)	(32)	
	(Trabajadores con disfunción renal).....	(4.2) ^g	16.4 \pm 9.0	80-42.3	Ellis et al. 1983.
5.....	Planta de producción de cadmio.....	
	(trabajadores sin disfunción renal).....	33	1-34	9.4 \pm 6.9	2-27	(0)	(21)	
	(trabajadores con disfunción renal).....	18	10-34	22.8 \pm 12.7	8.55	(1)	(45)	
6.....	Planta de aleación de Cd-Cu.....	75	Up to 39	Note h	6.9 \pm 9.4	(0)	(23)	Mason et al. 1988.
7.....	Operación de recuperación de cadmio...	45	(19)	87	9.3 \pm 6.9	(0)	(21)	Thun et al. 1989.
8.....	Planta de manufactura de pigmento.....	29	(12.8)	0.18-3.0	0.2-9.5	1.1	Mueller et al. 1989.
9.....	Planta de manufactura de pigmento.....	26	(12.1)	≤ 3.0	1.25 \pm 2.45	0.3	6	Kawada et al. 1990.

^a Las concentraciones están informadas en $\mu\text{g}/\text{g}$ Cr.

^b S.D.-Desviación estándar.

^c C.I.-Intervalo de confiabilidad.

^d G.S.D.-Desviación geométrica estándar.

^e Basado en distribución logarítmica normal asumida.

Los datos en la Tabla 8 de Lauwerys et al. (1976) y Ellis et al. (1983), indican que las concentraciones de CDU son más altas entre aquellos que exhiben lesiones o disfunción renal que entre aquellos que carecen de estos síntomas. Los datos del estudio por Roels et al. (1982), indican que los niveles de CDU disminuyen entre los trabajadores removidos de la exposición ocupacional a cadmio en comparación a los trabajadores que experimentan exposición continuada. En ambos casos, sin embargo, la distinción entre los dos grupos no es tan clara como con CDB; hay más traslajo en los niveles de CDU observados entre cada uno de las poblaciones pareadas que lo que resulta cierto para los niveles de CDB correspondientes. Al igual que con los niveles de CDB, los datos en la Tabla 8 sugieren concentraciones de CDU aumentadas entre los trabajadores que experimentan exposición general aumentada.

Aunque unos cuantos trabajadores ocupacionalmente expuestos en los estudios presentados en la Tabla 8 exhiben niveles de CDU por debajo de 3 $\mu\text{g/g}$ CRTU, la mayoría de esos trabajadores expuestos a niveles de cadmio que excedan el PEL definido en la regla final de cadmio exhiben niveles de CDU sobre 3 $\mu\text{g/g}$ CRTU; este nivel representa la 95ta percentila superior de la distribución de CDU observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio (Tabla 7).

Los niveles de CDU medios informados en la Tabla 8 entre los grupos ocupacionalmente expuestos estudiados (excepto dos), excedían a 3 $\mu\text{g/g}$ CRTU. Correspondientemente, el nivel de exposición informado en estos estudios (con una excepción), son significativamente más altos que lo que los trabajadores experimentarán bajo la regla final de cadmio. Las dos excepciones son de 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 de manufactura de pigmentos estudiadas. Significativamente, los trabajadores removidos de la exposición ocupacional a cadmio por un promedio de cuatro años aún exhibían niveles de CDU que exceden a 3 $\mu\text{g/g}$ CRTU (Roels et al. 1982). En el estudio de única excepción, con un nivel de exposición a cadmio informado más bajo que los niveles propuestos en la regla final (i.e., el estudio de una planta manufacturera de pigmentos por Kawada et al. 1990), la mayoría de los trabajadores exhibían niveles de CDU menores de 3 $\mu\text{g/g}$ CRTU (i.e., el valor medio fue sólo 1.3 $\mu\text{g/g}$ CRTU). Los niveles de CDU entre los trabajadores con tal exposición limitada a cadmio se espera que sean significativamente más bajos que los niveles de otros estudios informados en la Tabla 8.

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

5.2.8. Conclusiones y recomendaciones para CDU

Las evaluaciones anteriores apoyan las siguientes recomendaciones para un programa de eficiencia de CDU. Estas recomendaciones tratan sólo los procedimientos de muestreo y análisis para determinaciones de CDU específicamente, que han de ser informadas como $\mu\text{g}/\text{Cd}/\text{l}$ de orina. Normalizar estos resultados 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 medidas para derivar un valor y un límite de confiabilidad para CDU en $\mu\text{g}/\text{g}$ CRTU están dispuestos 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 las condiciones experimentales no afectan los resultados analíticos).

Una sinópsis de los métodos usados por los laboratorios para determinar CDU bajo el programa interlaboratorio administrado por el CTQ (1991), indica que más del 78% (24 de 31) de los laboratorios participantes utilizan un método de dilución para preparar las muestras de orina para los análisis de CDU. Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos, pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternativos proveen resultados de calidad comparable al método 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 en la evaluación anterior.

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

El CDC informa un límite de detección mínimo para CDU de $0.07 \mu\text{g}/\text{l}$ usando un método Pruszkowska modificado. Este límite de detección fue definido como tres veces la desviación estándar calculada de 10 mediciones repetidas de una muestra de prueba de CDU de "bajo nivel" (Attachment 8 of exhibit 106 of OSHA docket H057 A).

Stoeppler and Brandt (1980), informa un límite de detección para CDU de $0.2 \mu\text{g}/\text{l}$ usando una dilución acuosa (1:2) de las muestras de orina.

Exactitud. Un informe reciente del CTQ (Weber, comunicación privada), indica que 36% de los laboratorios en el programa alcanza el objetivo de $\pm 1 \mu\text{g}/\text{l}$ ó 15% para más del 75% de las muestras analizadas durante los últimos cinco años, mientras que el 45% de los laboratorios participantes alcanzan un objetivo de $\pm 2 \mu\text{g}/\text{l}$ ó 15% para más del 75% de las muestras analizadas durante el mismo período. Con el tiempo y un fuerte incentivo para mejorar, se espera que la proporción de laboratorios que alcancen exitosamente el nivel de exactitud más

estricto debe aumentar. Debe señalarse, sin embargo, que estos índices de ejecución no incluyen variaciones resultantes de la medición supeditada de CRTU (la cual está recomendada para el registro apropiado de los resultados). Los bajos niveles de cadmio que se espera que sean medidos indican que el análisis de creatinina contribuirá relativamente poco a la variabilidad general observada entre los niveles de CDU normalizados para creatinina (véase la Sección 5.4). El valor objetivo inicial para informar CDU bajo este programa, por lo tanto, está establecido en $\pm 1 \mu\text{g/g}$ CRTU o 15% (lo que sea mayor).

Precisión. Para muestras de QC internas (las cuales están recomendadas como parte de un programa de QA/QC interno (Sección 3.3.1), los laboratorios deben alcanzar una precisión general de 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de $2 \mu\text{g/l}$, un objetivo de precisión de 40% es aceptable, mientras que una precisión de 20% debe ser alcanzable para concentraciones de CDU mayores de $2 \mu\text{g/l}$. Aunque estos valores son más restrictivos que los observados en el programa interlaboratorio del CTQ informado por Weber (1988), están dentro de los límites esperados como alcanzables para el método según informado 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 de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método seleccionado, incluyendo requisitos de calibración; incorporación regular de muestras de QC durante las pruebas; 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 un ejemplo de un programa de QA/QC aceptable, está basado en el uso del método de Pruszkowska para análisis de CDU. Debe 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 α_2 -Microglobulina en orina (B2MU)

Según indicado en la Sección 4.3, la B2MU parece ser la mejor de varias pequeñas proteínas que pueden ser monitoreadas como indicadores tempranos de daño renal inducido por cadmio. Hay disponibles varias técnicas analíticas para medir B2MU.

5.3.1. Unidades de medición de B2MU

Los procedimientos adoptados para informar niveles de B2MU no son uniformes. En estas guías, OSHA recomienda que los niveles de B2MU sean informados como $\mu\text{g/g}$ CRTU, similar a informar concentraciones de CDU. Informar B2MU normalizada a concentraciones de CRTU, requiere un proceso analítico adicional más allá del análisis de B2M: El análisis independiente para creatinina, de modo que los resultados puedan ser informados como una razón de la B2M y las concentraciones de creatinina halladas en la muestra de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada de estos dos análisis. El análisis usado para determinaciones de B2MU está descrito en términos de μg B2M/l orina, con análisis de creatinina tratados 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 las mediciones independientes de B2M y CRTU.

5.3.2. Técnicas analíticas usadas para monitorear B2MU

Una de las pruebas más tempranas usadas para medir B2MU es la técnica de inmunodifusión radial. Esta técnica es un método simple y específico para la identificación y cuantificación de un número de proteínas halladas en el suero humano y otros fluidos corporales cuando la proteína no está fácilmente diferenciada por procedimientos electroforéticos estándar. Existe una relación cuantitativa entre la concentración de proteína depositada en una indentación cortada en una capa fina de agarosa que contenga el antisuero monoespecífico correspondiente y la distancia que difunde el complejo resultante. Las indentaciones son llenadas con un suero desconocido; y el estándar o control y se incubaron en un ambiente húmedo a temperatura ambiente. Después de alcanzar el punto óptimo de difusión, se miden los diámetros de los anillos de la precipitación resultante. El diámetro de un anillo está relacionado a la concentración de la sustancia constituyente. Para las determinaciones de B2MU requeridas en el programa de monitoreo médicos, este método requiere un proceso que puede ser insuficiente para concentrar la proteína a los niveles requeridos para detección.

Las técnicas de radioinmunoavalúo (RIA), son ampliamente usadas en los avalúos inmunológicos para medir las concentraciones de antígeno o anticuerpo en muestras de fluidos corporales. Los procedimientos de RIA están basados en técnicas de enlaces competitivos ("competitive-binding"). Si la concentración de antígeno está siendo medida, el principio subyacente al procedimiento es que el antígeno radioactivamente marcado compite con el antígeno no marcado de la muestra para sitio donde ligarse en una cantidad conocida de anticuerpo inmóvil. Cuando estos tres componentes están presentes en el sistema, existe un equilibrio. Este equilibrio es seguido por una separación de las formas libres y ligadas del antígeno en la muestra, ya sea en su forma libre o el antígeno con enlace marcado radioactivamente, puede ser evaluado para determinar la cantidad de antígeno en la muestra. El análisis se realiza midiendo el nivel de radiación emitido ya sea por el complejo ligado luego de la remoción de la solución que contiene el antígeno libre, o mediante la solución aislada que contiene el antígeno libre residual. La ventaja principal del método RIA es la extrema sensibilidad de detección para la radiación emitida y la capacidad correspondiente para detectar cantidades traza de antígeno. Adicionalmente, pueden realizarse grandes cantidades de pruebas rápidamente.

Las técnicas de avalúo de inmunosorbente ligada a enzima (ELISA), son similares a la técnica RIA, excepto que se emplea marcadores no radiactivos. Esta técnica es segura, específica y rápida y es casi tan sensitiva como las técnicas RIA. Se usa un antígeno marcado con enzima en el avalúo inmunológico; el antígeno marcado detecta la presencia y cuantifica el antígeno no marcado en la muestra. En una prueba ELISA representativa, se cubre un plato plástico con anticuerpo (e.g., el anticuerpo de B2M). El anticuerpo reacciona con antígeno (B2M) en la orina y forma un complejo antígeno-anticuerpo en el plato. Un segundo anticuerpo anti-B2M (i.e., marcado con una enzima), es añadido a la mezcla y forma un complejo antígeno-anticuerpo. La actividad enzimática es medida espectrofotométricamente después de añadirsele un substrato

cromogénico específico que es activado por la enzima ligada. Los resultados de una prueba característica son calculados comparando la lectura espectrofotométrica de una muestra de suero con 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 marcada es ligada a un fuerte tinte fluorescente. En la prueba Pharmacia-Delphia, un antígeno ligado a un tinte fluorescente compete con un antígeno sin marcar en la muestra para una cantidad predeterminada de anticuerpo específico inmóvil. Una vez se alcance el equilibrio, la fase inmóvil es removida del antígeno marcado en la solución de la muestra y lavado; luego se añade una solución realzadora que libera el tinte fluorescente del complejo ligado antígeno-anticuerpo. Esta solución realzadora también contiene un quelante que se combina con el tinte fluorescente en la solución; este complejo aumenta las propiedades fluorescentes del tinte de modo que sea 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 marcado que se ligó a la fase del anticuerpo inmóvil durante la competencia original con el antígeno no marcado de la muestra. Consecuentemente, la intensidad de la fluorescencia es una función inversa de la concentración de antígeno (B2M) en la muestra original. La 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 es usualmente medida mediante radioinmunoavalo (RIA), o avalo de inmunosorbente ligado a enzima (ELISA); sin embargo, otros métodos (incluyendo electroforesis de gelatina, inmunodifusión radial y avalos anafelométricos), 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 en un estudio de la literatura, la técnica ELISA está recomendada para monitorear B2MU. Aunque RIA provee mayor sensibilidad (característicamente 1 µg/l, Evrin et al., 1971), dependen del uso de radioisótopos; el uso de radioisótopos requiere la adherencia a las reglas y reglamentos establecidos por la Atomic Energy Commission y necesita un contador de radioactividad costoso para las pruebas. Los radioisótopos también tienen una media vida relativamente corta, que corresponde a una vida de almacenamiento reducida, aumentando así el costo y la complejidad de la prueba. En contraste, las pruebas ELISA pueden ser realizadas con espectrofotómetros de laboratorio rutinario, no necesitan la adherencia a reglas y reglamentos adicionales que rijan el manejo de las sustancias radioactivas y los juegos de prueba tienen una larga vida de almacenamiento. Además, el alcance de sensibilidad comúnmente alcanzado por la prueba ELISA recomendada (i.e., la prueba Pharmacia-Delphia) es aproximadamente 100 µg/l (Pharmacia 1990), que es suficiente para monitorear niveles de B2MU resultantes de la exposición a cadmio. Basado en los estudios listados en la Tabla 9 (Sección 5.3.7.), el alcance

promedio de las concentraciones de B2M entre la población general no expuesta cae entre 60 y 300 $\mu\text{g/g}$ CRTU. La 95ta percentila superior de las distribuciones, derivada de los estudios en la Tabla 9 que informa desviaciones estándar, varían entre 180 y 1,140 $\mu\text{g/g}$ CRTU. También, la prueba Pharmacia-Delphia en la actualidad es la más ampliamente usada para evaluar B2MU.

5.3.4. Recolección y manejo de muestras

Al igual que con CDB o CDU, los procedimientos de recolección de muestras son discutidos principalmente para identificar maneras para minimizar el grado de variabilidad introducido mediante 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 la B2MU. Las fuentes de variación incluyen efectos de hora del día, el intervalo desde que se consumen líquidos y la cantidad de líquido consumido y la introducción de contaminación externa durante el proceso de recolección. Un problema especial único al muestreo de B2M es la sensibilidad de esta proteína a la degradación bajo condiciones ácidas comúnmente halladas en la vejiga. Para minimizar este problema, se recomienda la estricta adherencia a un protocolo de muestreo. El protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales se recoge la orina. Claramente, es importante minimizar el intervalo que la orina permanece en la vejiga. También se recomienda que se haga todo esfuerzo para recoger la muestra a la misma hora del día.

La recolección de muestras de orina para monitoreo biológico se realiza usualmente usando orina "spot" (i.e., de una sola evacuación). La logística e integridad de la muestra se vuelven problemáticas cuando se hacen esfuerzos para recoger la orina durante períodos extendidos (e.g., 24 hrs). A menos que se use orinas de una sola evacuación, existen numerosas oportunidades para error de medición debido al pobre control sobre la recolección de muestras, almacenado y contaminación ambiental.

Para minimizar el intervalo en que la muestra de orina permanece en la vejiga, se recomienda la siguiente adaptación al procedimiento de recolección "spot": La vejiga debe vaciarse y luego debe consumirse un vaso grande de agua; la muestra debe luego recogerse dentro de una hora después de haberse consumido el agua.

5.3.5. Mejor ejecución alcanzable

La mejor ejecución alcanzable se asume que sea equivalente a la ejecución informada por los fabricantes de la prueba Pharmacia-Delphia (Pharmacia 1990). Conforme al anejo que se incluye con estos juegos, los resultados de QC deben estar dentro de ± 2 SDs de la media para cada muestra de control probada; debe mantenerse un CV de menos de, o igual a 5.2%. El CV total informado para los juegos de prueba es menor o igual a 7.2%.

5.3.6. Ejecución general del método

A diferencia de los análisis para CDB y CDU, la prueba Pharmacia Delphia está estandarizada en un juego comercial que controla muchas fuentes de variación. En ausencia de datos que digan lo contrario, se asume que la ejecución alcanzable informada por el fabricante de esta prueba servirá como objetivo de ejecución alcanzable. El programa de prueba de eficiencia del CTQ

para análisis de B2MU se espera que use los parámetros definidos por el fabricante de la prueba como la base del programa de prueba de eficiencia.

Nótese que los resultados informados para el juego de prueba están expresados en términos de $\mu\text{g B2M/l}$ 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 pueda haber sido introducida durante el análisis de creatinina.

5.3.7. Concentraciones de B2MU observadas

Según indicado en la Sección 4.3, la concentración de B2MU pueden servir como un indicador temprano del comienzo del daño renal asociado con la exposición a cadmio.

5.3.7.1 *Alcance de concentraciones de B2MU entre las muestras no expuestas*

La mayoría de los estudios listados en la Tabla 9 informan niveles de B2MU para aquellos que no estaban ocupacionalmente expuestos a cadmio. Los estudios señalados en la segunda columna de esta tabla (que contiene la nota al calce "d"), informa concentraciones de B2MU entre los trabajadores expuestos a cadmio quienes, no obstante, no mostraron señales de proteinuria. Estos últimos estudios están incluidos en esta tabla porque, según indicado en la Sección 4.3, el monitoreo de B2MU tiene la intención de proveer advertencia del comienzo de la disfunción renal asociada con la exposición a cadmio en lugar de distinguir la exposición relativa. Esta tabla, por lo tanto, indica el alcance de los niveles de B2MU observados entre aquellos que no tenían síntomas de disfunción renal (incluyendo a los trabajadores expuestos a cadmio sin ninguno de estos síntomas).

Tabla 9 - Concentraciones de B-2-Microglobulina observadas en orina entre aquellos no expuestos ocupacionalmente a cadmio

Número de estudio	Número en el estudio	Media geométrica	Desviación geométrica estándar	95ta percentila inferior de distribución ⁴	95ta percentila superior de distribución ⁴	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 □g/l.....	250 µg/L.....	Kjellstrom et al. 1977.
7.....	1,000 ^e	68.1 µg/gr Cr ^f	3.1 m & f.....	<10 □g/gr Cr ^h .	320g/µgr Cr ^h .	Kowal 1983.
8.....	87.....	71 µg/g ⁱ	7 ^h	200 ^h	Buchet et a. 1980.
9.....	10.....	0.073 mg/24h.....	Evvin et al. 1971.
10.....	59.....	156 µg/g.....	1.1 ^j	130.....	180.....	Mason et al. 1988.
11.....	8.....	118 µg/g.....	Iwao et al. 1980.
12.....	34.....	79 µg/g.....	Wibowo et al. 1982.
13.....	41 m.....	400µg/gr Cr ^k .	Falck et al. 1983.
14.....	35 ⁿ	67.....	Roels et al. 1991.
15.....	31 ^d	63.....	Roels et al. 1991.
16.....	36 ^d	77 ⁱ	Miksche et al. 1981.
17.....	18 ⁿ	130.....	Kawada et al. 1989.
18.....	32 ^p	122.....	Kawada et al. 1989.
19.....	18 ^d	295.....	1.4.....	170.....	510.....	Thun et al. 1989.

^a-Basado en una distribución lognormal asumida.

^b-m=varones, f=hembras

^c-Población general envejeciente del área no contaminada; 47.9% población envejeciente de 50-69; 52.1%. 70 años de edad; valores informados en el estudio

^d-Trabajadores expuestos sin proteinuria

^e-492 hembras, 484 varones.

^f-Ajustado para creatinina; varones = 68.1 µg/g Cr, hembras = 64.3 µg/g Cr

^h-Informado en el estudio.

ⁱ-Media aritmética

^j-Error geométrico estándar

^k-Límites de tolerancia del 95% superior: para Falck esto está basado en la muestra de orina de 24 horas.

ⁿ-Controles.

^p-Trabajadores expuestos a resina sintética y pigmentos sin proteinuria; niveles de cadmio en orina hasta 10 µg/g Cr.

A la extensión posible, los estudios listados en la Tabla 9 proveen medias geométricas y desviaciones estándar para mediciones entre los grupos definidos en cada estudio. Para estudios que informan una desviación geométrica estándar junto con una media, la 95ta percentila superior e inferior para esas 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 media geométrica de B2M observada entre aquellos que no estaban ocupacionalmente expuestos a cadmio es 70-170 µg/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 µg/g CRTU. Los valores de B2MU en el estudio por Thun et al. (1989), sin embargo, parecen altos en comparación a los otros tres estudios. Si se remueve este estudio, los niveles de

B2MU para aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio son similares a los niveles de B2MU hallados entre los trabajadores expuestos a cadmio que no exhiben señales de disfunción renal. A pesar de que la media es alta en el estudio de Thun et al., el alcance de mediciones reportadas en este estudio está dentro de los alcances informados para los otros estudios.

La determinación de un nivel superior razonable del alcance de las concentraciones de B2M, observadas entre aquellos que no exhiben signos de proteinuria, es problemática. Niveles elevados de B2MU están entre las indicaciones utilizadas para definir el comienzo de la disfunción renal.

Sin acceso a los datos brutos de los estudios listados en la Tabla 9, es necesario confiar en las desviaciones estándar informadas para estimar un límite superior para concentraciones normales de B2MU (i.e., la 95ta percentila superior para las distribuciones medidas). Para los ocho estudios informando una desviación estándar geométrica, la 95ta percentila superior para las distribuciones son 180-1140 $\mu\text{g/g CRTU}$. Estos valores están en común acuerdo con la 95ta percentila superior para la distribución (i.e. 631 $\mu\text{g/g CRTU}$ informada por Buchet et al, (1980). Los límites superiores también parecen estar generalmente de acuerdo con los valores de B2MU (i.e., 100-690 $\mu\text{g/g CRTU}$), informado como el límite superior normal por Iwao et al. (1980), Kawada et al. (1989), Wibiwo et al. (1982) y Schardun and van Epps (1987). Estos valores deben ser comparados a los niveles informados entre aquellos que exhiben disfunción renal para definir un nivel umbral para disfunción renal relacionada con la exposición a cadmio.

5.3.7.2 Alcance de concentraciones de B2MU entre los trabajadores expuestos

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

Tabla 10 - Concentraciones de $_2$ -Microglobulina observadas en la orina entre trabajadores ocupacionalmente expuestos.

Número de estudio	N	Concentración de $_2$ -Microglobulina en orina				Referencia
		Media geométrica ($\mu\text{g/g}$) ^a	Desviación geométrica estándar	L 95% del alcance ^b	U 95% del alcance ^b	
1.....	1,424	160	6.19	8.1	3,300	Ishizaki et al. 1989.
2.....	1,754	260	6.50	12	5.600	Ishizaki et al. 1989.
3.....	33	210	Ellis et al. 1983.
4.....	65	210	Chia et al. 1989.
5.....	^c 44	5,700	6.49	^d 300	^d 98,000	Kjellstrom et al. 1977.
6.....	148	^e 180	^f 110	^f 280	Buechet et al. 1980.
7.....	37	160	3.90	17	1,500	Kanzaburo 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	^d	Iwao et al. 1980.
15.....	34	71	93,000	Wibowo et al. 1982.
16.....	^c 15	4,700	6.49	^d 590	Thun et al. 1989.

A menos que se especifique de otra manera.

^b Basado sobre una distribución lognormal asumida.

^c Entre los trabajadores diagnosticados como que tienen disfunción renal; para Elinder esto significa niveles de $_2$ mayores de 300 microgramos por gramo de creatinina ($\mu\text{g/g Cr}$); para Roels, 1991, alcance = 31-35, 170 $\mu\text{g}_2 \text{Cr}$ y media geométrica = 63 entre los trabajadores sanos; para Mason $_2 > 300 \mu\text{g/gr Cr}$.

^d Basado sobre una revisión detallada de los datos por OSHA.

^e Media aritmética

^f Informado en el estudio

^g Trabajadores retirados

^h 1,800 $\mu\text{g}_2/\text{gr Cr}$ para el primer estudio; segundo estudio = 1,600; tercer estudio = 2,600; cuarto estudio = 2,600; quinto estudio = 2,600.

Los datos provistos en la Tabla 10 indican que la concentración media de B2MU observada entre los trabajadores que experimentan exposición ocupacional a cadmio (pero con niveles indefinidos de proteinuria), es 160-7400 $\mu\text{g/g CRTU}$. Uno de estos estudios informa medias geométricas más bajas que este alcance (i.e., tan bajo como 71 $\mu\text{g/g CRTU}$); una explicación para esta amplia difusión en concentraciones promedio no está disponible.

Siete de los estudios listados en la Tabla 10 informan un alcance de niveles de B2MU entre aquellos diagnosticados como que tienen disfunción renal. Según indicado en esta tabla, la disfunción renal (proteinuria), está definida en varios de estos estudios por niveles de B2MU que excedan a 300 $\mu\text{g/g CRTU}$ (véase 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 $\mu\text{g/g CRTU}$ parece ser un umbral significativo para identificar a aquellos que tengan señales tempranas de daño renal. Aunque se han observado niveles mucho más altos de 300 $\mu\text{g/g CRTU}$ entre aquellos con disfunción renal, la vasta mayoría de aquellos no expuestos ocupacionalmente a

cadmio exhiben concentraciones de B2MU mucho más bajas (véase la Tabla 9). Similarmente, la vasta mayoría de los trabajadores que no exhiben disfunción renal se halla que tienen niveles bajo 300 µg/g CRTU (Tabla 9).

El nivel de 300 µg/g CRTU para B2MU propuesto en el párrafo anterior tiene apoyo entre los investigadores, como el nivel umbral que distingue entre los trabajadores expuestos a cadmio con y sin disfunción renal. Por ejemplo, en la guía para los médicos que deban evaluar a los trabajadores expuestos a cadmio, escritas para el Cadmium Council por el Dr. Lauwerys, los niveles de B2M mayores de 200-300 µg/g CRTU están considerados como que requieren evaluación médica adicional para disfunción renal (exhibit 8-447, OSHA docket H057A). La prueba más ampliamente usada para medir B2M (i.e., la prueba Pharmacia-Delphia) define los niveles de B2M sobre 300 µg/l como anormales (exhibit L-140-1, OSHA docket H057A).

El Dr. Elinder, director del departamento de nefrología en el Karolinska Institute, testificó en las vistas sobre la regla propuesta de cadmio. De acuerdo con el Dr. Elinder (exhibit L-140-45, OSHA docket H057A), la concentración normal de B2MU ha sido bien documentada (Evrin and Wibell 1972; Kjellstrom et al. 197A, Elinder et al 1978, 1983; Buchet et al. 1980; Jawaid et al. 1983; Kowal and Zirkes, 1983). Elinder declaró que las 95ta o 97.5 percentilas superiores para B2MU entre aquellos sin disfunción tubular es bajo 300 µg/g CRTU (Kjellstrom et al. 1977a; Buchet et al. 1980; Kowal and Zirkes, 1983). Elinder definió los niveles de B2M sobre 300 µg/g CRTU como una "ligera" proteinuria.

5.3.8. Conclusiones y recomendaciones para B2MU

Basado en la evaluación anterior, se hacen las siguientes recomendaciones para un programa de eficiencia de B2MU. Nótese que la siguiente discusión trata sólo el muestreo y análisis para determinaciones de B2MU (i.e. a ser informadas como µg B2M/l orina sin ajustar). Normalizar este resultado a creatinina requiere un segundo análisis para CRTU (véase la sección 5.4), de modo que la razón de las dos mediciones pueda ser obtenida.

5.3.8.1. Método recomendado

El método Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), debe ser adoptado como el método estándar para determinaciones de B2MU. Los laboratorios pueden adoptar métodos alternativos, pero es responsabilidad del laboratorio demostrar que los métodos alternativos proveen resultados de calidad comparable al método Pharmacia Delphia.

5.3.8.2. Objetivos de calidad de datos

Los siguientes objetivos de calidad de datos deben facilitar la interpretación de los resultados analíticos y deben ser alcanzables basados en la evaluación anterior.

Límite de detección. Un límite de 100 µg/l orina debe ser alcanzable, aunque el anejo en la prueba (Pharmacia 1990), cita un límite de detección de 150 µg/l; conversaciones privadas con representantes de Pharmacia, sin embargo, indican que el límite de 100 µg/l más bajo debe ser alcanzable, siempre que se corra un estándar adicional de 100 µg/l B2M con los otros estándares

para derivar la curva de calibración (sección 3.31.1). El límite de detección más bajo es deseable debido a 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 pruebas de eficiencia interlaboratorio no están disponibles actualmente, es difícil definir un nivel alcanzable de exactitud. Dado los parámetros de ejecución general definidos por el anejo de las pruebas, sin embargo, una exactitud de $\pm 15\%$ del valor objetivo parece alcanzable.

Debido a los bajos niveles de B2MU a ser medidos generalmente, se anticipa que el análisis de creatinina contribuirá relativamente poco a la variabilidad general observada entre los niveles de B2MU normalizados para creatinina (véase la sección 5.4). El nivel inicial de exactitud para informar niveles de B2MU bajo este programa debe establecerse en $\pm 15\%$.

Precisión. Basado en los datos de precisión informados por Pharmacia (1990), debe alcanzarse un valor de precisión (i.e., CV) de 5% durante el alcance definido del analito. Para las muestras de QC internas (i.e., recomendado como parte de un programa de QA/QC interno, sección 3.3.1), los laboratorios deben alcanzar una precisión cerca de 5% a través del alcance de las concentraciones medidas.

5.3.8.3 *Garantía de calidad/control de calidad*

Los laboratorios comerciales que proveen medición de B2MU deben adoptar un programa de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Estricta adherencia al método Pharmacia Delphia, incluyendo los requisitos de calibración: el uso regular de muestras de QC durante las pruebas de rutina; un protocolo para acciones correctivas y documentación de estas acciones y participación en un programa de eficiencia interlaboratorio. Los procedimientos que puedan ser usados para tratar los requisitos de QC internos están presentados en el Anejo 1. Debido a las diferencias entre los análisis para B2MU y CDB/CDU, los valores específicos presentados en el Anejo 1 pueden ser modificados. Otros componentes del programa (incluyendo pruebas de caracterización), sin embargo, pueden ser adaptados a un programa para B2MU.

5.4. *Monitoreando creatinina en orina (CRTU)*

Debido a que el CDU Y B2MU deben ser informados en relación a concentraciones de CRTU, estas concentraciones debe ser determinadas además de las determinaciones de CDU Y B2MU.

5.4.1. *Unidades de medición de CRTU*

El CDU debe ser informado como $\mu\text{g Cd/g CRTU}$, aunque la B2MU debe ser informada como $\mu\text{g B2M/g CRTU}$. Para derivar la razón de cadmio o B2M a creatinina, el CRTU debe ser informada en unidades de g crtn/ del orina . Dependiendo del método analítico, puede ser necesario convertir los resultados de determinación es de creatinina de conformidad.

5.4.2. *Técnica analítica usada para monitorear CRTU*

De las técnicas disponibles para determinaciones de CRTU, una técnica de absorbancia espectrofotométrica y 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 de las determinaciones de CDU o B2MU debe realizarse 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 se monitorea la cromatofora roja resultante (a 510 nm), por un intervalo fijo para determinar el índice de la reacción; el índice de reacción es proporcional a la concentración de creatinina presente en la muestra (se provee una copia de este método en el Anejo 2 de este protocolo); o
2. El método OSHA SLC Technical Center (OSLTC), en el cual la creatinina en una alícuota de muestra es separada usando una columna HPLC equipada con un detector UV; el pico resultante es cuantificado usando un integrador eléctrico (se provee una copia de este método en el Anejo 3 de este protocolo).

5.4.4. *Recolección y manejo de muestras*

Las muestras de CRTU deben ser segregadas de las muestras recogidas para análisis de CDU o B2MU. Las técnicas de recolección de muestras están descritas en la sección 5.2.4. Las muestras deben ser preservadas para estabilizar CDU (con HNO₃), o B2MU (con NaOH). Ninguno de estos procedimientos debe afectar adversamente al análisis de CRTU (véase el Anejo 3).

5.4.5. *Ejecución general del método*

Los datos de OSLTC indican que un CV de 5% debe ser alcanzable usando el método OSLTC (Septon, I., comunicación privada). La precisión alcanzable de este método no ha sido determinada.

Los resultados informados en estudios conducidos por CAP (CAP 1991a, 1991b y 1992), indican que un CV de 5% es alcanzable. La precisión alcanzable para determinaciones de CRTU no ha sido informada.

Los laboratorios que realizan análisis de creatinina bajo este protocolo deben estar acreditados por CAP y deben ser participantes activos de en los estudios de CAP.

5.4.6. Concentraciones de CTRU observadas

Los datos publicados sugieren que el alcance de concentraciones de CRTU es 1.0-1.6 g 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

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

5.4.7.2 Objetivos de datos de calidad

Límites de detección. Este valor no ha sido formalmente definido; sin embargo, un valor de 0.1 g/l orina debe ser fácilmente alcanzable.

Exactitud. Este valor no ha sido definido formalmente; la exactitud debe ser suficiente para retener la acreditación del CAP.

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

6.0 Referencias

Adamsson E, Piscator M, and Nogawa K. (1979). Pulmonary and gastrointestinal exposure to cadmium oxide dust in a battery factory. *Environmental Health Perspectives*, 28, 219-222.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). (1986). *Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices*. 5th edition. p. BEI-55.

Bernard A, Buchet J, Roels H, Masson P, and Lauwerys R. (1979). Renal excretion of proteins and enzymes in workers exposed to cadmium. *European Journal of Clinical Investigation*, 9, 11-22.

Bernard A and Lauwerys R. (1990). Early markers of cadmium nephrotoxicity; Biological significance and predictive value. *Toxicological 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 Lauwerys R. (1980). Assessment 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: Survey (Set U-B). College of American Pathologists.

- CAP. (1991). Urine Chemistry, Series 1: Survey (Set U-C). College of American Pathologists.
- CAP. (1992). Urine Chemistry, Series 1: Survey (Set U-A). College of American Pathologists.
- CDC. (1986). Centers for Disease Control, Division of Environmental Health Laboratory Sciences, 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 Biochemistry Branch. 4/27/90 Draft SOP for Method 0360A "Determination of cadmium in urine by graphite furnace atomic absorption spectrometry with Zeeman background correction".
- Centre de Toxicologie du Quebec. (1991). Interlaboratory comparison program report for run #2. Shipping date 3/11/91. Addition BLR 9/19.
- Chia K, Ong C, Ong H, and Endo G. (1989). Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium. *British Journal of Industrial Medicine*, 46, 165-170.
- Claeys-Thoreau F. (1982). Determination of low level 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. *Analytica Chimica Acta*, 231, 283-288.
- Elinder C, Edling 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 cadmium burden. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 15, 173-187.
- Ellis K, Yasumura S, Vartsky D, and Cohn S. (1983). Evaluation of biological indicators of body burden of cadmium in humans. *Fundamentals and Applied Toxicology*, 3, 169-174.
- Ellis K, Yevn K, Yasumura S, and Cohn S. (1984). Dose-response analysis of cadmium in man: Body burden vs kidney function. *Environmental Research*, 33, 216-226.
- Evrin P, Peterson A, Wide I, and Berggard I. (1971). Radioimmunoassay of α_2 microglobulin in human biological fluids. *Scandinavian 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, Washington, 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 Response*. Boca Raton, FL; CRC Press.

Friberg L., Piscator M., Nordberg G., and Kjellstrom T. (1974). *Cadmium in the Environment* (2nd ed.). Cleveland: CRC.

Friberg L., and Vahter M. (1983). Assessment of exposure to lead and cadmium through biological monitoring: Results of a UNEP/WHO global study. *Environmental Research*, 30, 95-128.

Gunter E., and Miller D. (1986). Laboratory procedures used by the division of environmental health laboratory sciences center for environmental 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. Supplemental 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 β_2 -microglobulin in a Japanese environmentally cadmium exposed population. *Toxicology*, 58, 121-131.

Iwao S., Tsuchiya K., and Sakurai H. (1980). Serum and urinary β_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 of kidney injury due to environmental cadmium exposure. *Archives of toxicology*, 62, 435-439.

Kawada T., Koyama H., and Suzuki S. (1989). Cadmium, NAG activity, and β -2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 46, 52-55.

Kawada 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 proteinuria. *Environmental Research*, 13, 303-317.

Kjellstrom T., Shiroishi K., and Evrin P. (1977). Urinary β -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 β -2-microglobulin: Correlation with nutrition and smoking history. *Journal of Toxicology and Environmental Health*, 25, 179-183.

Kowal N., Johnson D., Kraemer 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 β -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 Research*, 20, 375-391.

Lind B., Elinder C., Friberg L., Nilsson B., Svartengren M., and Vahter M. (1987). Quality control in the analysis of lead and cadmium in blood. *Fresenius' Zeitschrift fur Analytical Chemistry*, 326, 647-655.

Mason H., Davison A., Wright A., Guthrie C., Fayers P., Venables K., Smith N., Chettle D., Franklin D., Scott M., Holden H., Gompertz D., and Newman-Taylor A. (1988). Relations between liver cadmium, cumulative exposure and renal function in cadmium alloy workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 45, 793-802.

Meridian Research, Inc. (1989). *Quantitative Assessment of Cancer Risks Associated with Occupational Exposure to Cd*. Prepared by Meridian Research, Inc. and Roth Associates, Inc., for the Occupational Safety & Health Administration. June 12, 1989.

Meridian Research, Inc., and Roth Associates, Inc. (1989). *Quantitative Assessment of the Risk of Kidney Dysfunction Associated with Occupational Exposure to Cd*. Prepared by Meridian Research, Inc., and Roth Associates, Inc. for the Occupational Safety & Health Administration. July 31, 1989.

Micheils E and DeBievre P. (1986). Method 25-Determination of cadmium in whole blood by isotope dilution mass spectrometry. O'Neill I, Schuller P, and Fishbein L. (Eds.), *Environmental Carcinogens Selected Methods of Analysis* (Vol. 8). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.

Mueller P, Smith S, Steinberg K, and Thun M. (1989). Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmium levels. *Nephron*, 52, 45-54.

NIOSH. (1984a). Elements in blood or tissues. Method 8005 issued 5/15/85 and Metals in urine. Method 8310 issued 2/15/84. In P. Eller (Ed.). *NIOSH Manual of Analytical Methods* (Vol. 1, Ed. 3). Cincinnati, Ohio: US-DHHS.

NIOSH. (1984b). Lowry L. Section F: Special considerations for biological samples in *NIOSH Manual of Analytical Methods* (Vol. 1, 3rd ed). P. Eller (Ed.). Cincinnati, Ohio: US-DHHS.

Nordberg G and Nordberg M. (1988). Biological monitoring of cadmium. In T. Clarkson, L. Friberg, G, Nordberg, and P. Sager (Eds.), *Biological Monitoring of Toxic Metals*, New York : Plenum Press.

Nogawa K. (1984). Biologic indicators of cadmium nephrotoxicity in persons with low-level cadmium exposure. *Environmental Health Perspectives*, 54, 163-169.

OSLTC (no date). Analysis of Creatinine for the Normalization of Cadmium and Beta-2-Microglobulin Concentrations in Urine. OSHA Salt Lake Technical Center. Salt Lake City, UT.

Paschal. (1990). Attachment 8 of exhibit 106 of the OSHA docket H057A.

Perkin-Elmer Corporation. (1982). *Analytical Methods for Atomic Absorption Spectroscopy*.

Perkin-Elmer Corporation. (1977). *Analytical Methods Using the HGA Graphite Furnace*.

Pharmacia Diagnostics. (1990). Pharmacia DELFIA system, -2-microglobulin kit insert. Uppsala, Sweden: Pharmacia Diagnostics.

Piscator M. (1962). Proteinuria in chronic cadmium poisoning. *Archives of Environmental Health*, 5, 55-62.

Potts, C.L., (1986). 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.

Pruszkowska 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. *Soelectrochimica Acta*, 44B, 281-290.

Roels H, Buchet R, Lauwerys R, Bruaux P, Clays-Thoreau F, Laafontaine A, Overschelde J, and Verduyn J. (1978). Lead and cadmium absorption among children near a nonferrous metal plant. *Environmental Research*, 15, 290-308.

Roels H, Djubgang J, Buchet J, Bernard A. and Luawerys R. (1982). Evolution of cadmium-induced renal dysfunction in workers removed from exposure. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 8, 191-200.

Roels H, 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, Buchet J, Bernard A, Lijnen P, and Houte G. (1990). Urinary kallikrein activity in workers exposed to cadmium, lead, or mercury vapor. *British Journal of Industrial Medicine*, 47, 331-337.

Sakurai H, Omae K, Toyama T, Higashi T, and Nakadate T. (1982). Cross-sectional study of pulmonary function in cadmium alloy workers. *Scandinavian Journal of Work and Environmental Health*, 8, 122-130.

Schardun G and van Epps L. (1987). β -2-microglobulin: Its significance in the evaluation of renal function. *Kidney International*, 32, 635-641.

Shaikh Z, and Smith L. (1984). Biological indicators of cadmium exposure and toxicity. *Experientia*, 40, 36-43.

Smith J and Kench J. (1957). Observations on urinary cadmium and protein excretion in men exposed to cadmium oxide dust and fume. *British Journal of Industrial Medicine*, 14, 240-245.

Smith J, Kench J, and Lane R. (1955). Determination of Cadmium in urine and observations on urinary cadmium and protein excretion in men exposed to cadmium oxide dust. *British Journal of Industrial Medicine*, 12, 698-701.

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 β -2-microglobulin in the biological monitoring of cadmium workers. *British Journal of Industrial Medicine*, 38, 170-174.

Stoeppler K and Brandt M. (1980). Contributions to automated trace analysis. Part V. Determination of cadmium in whole blood and urine by electrothermal atomic absorption spectrophotometry. *Fresenius Zeitschrift fur Analytical Chemistry*, 300, 372-380.

Takenaka et al. (1983). *Carcinogenicity of Cd Chloride Aerosols in White Rats*. INCI 70: 367-373, 1983.

Thun M, Osorio A, Schober 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 β -2-microglobulin in cadmium exposure: Dose-effect relationship and biological significance of β -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 Friberg 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 Environment*, 71, 111-123.

Weber J. (1991a). Accuracy and precision of trace metal determinations in biological fluids. In K. Subramanian, G. Iyengar, and K. Okamoto (Eds.), *Biological Trace Element Research-Multidisciplinary Perspective, 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 calidad/control de calidad.

Lo siguiente es un ejemplo del tipo de programa interno de garantía de calidad/control de calidad que garantice el control adecuado para satisfacer los requisitos de OSHA bajo este protocolo. Sin embargo, otros enfoques también pueden ser aceptables.

Según indicado en la Sección 3.3.1. del protocolo, el programa de QA/QC para CDB y CDU debe tratar, como mínimo, lo siguiente:

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

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

Calibración

Antes de conducirse cualquier prueba analítica, el instrumento analítico debe ser calibrado. Esto

ha de hacerse al comienzo de cada día en el cual se corra las muestras de control de calidad y/o las muestras de cumplimiento. Una vez se establece la calibración, las muestras de control de calidad o las muestras de cumplimiento pueden correrse. No empecé el tipo de muestras que se haga, cada quinta muestra debe ser un estándar para asegurar que se mantenga la calibración.

La calibración está definida como que se mantiene si cada estándar está dentro de más o menos (\pm) 15% de su valor teórico. Si un estándar es más de, o menos de 15% de su valor teórico, entonces la prueba está fuera de control debido a error de calibración y toda la serie de muestras debe ser reanalizada después de recalibrar o los resultados deben volverse a calcular basados en una curva estadística derivada de la medición de todos los estándares.

Es esencial que el estándar más alto sea más alto que la muestra más alta procesada. Para asegurar que este sea el caso, puede ser necesario correr un estándar alto al final del proceso, seleccionado a base de los resultados obtenidos durante la prueba.

Todos los estándares deben mantenerse frescos y según envejecen, deben compararse con estándares nuevos y sustituirlos, si exceden os nuevos estándares por \pm 15%.

Corridas de caracterización inicial y establecimiento de control

Un laboratorio participante debe establecer cuatro grupos de muestras de control de calidad para cada uno de los analitos para los cuales se hagan determinaciones. La concentración de las muestras de control de calidad dentro de cada grupo han de centrarse alrededor de cada uno de los niveles blanco para el analito particular identificado en la Sección 4.4. del protocolo.

Dentro de cada grupo, al menos 4 muestras de control de calidad necesitan ser establecidas con varias concentraciones entre más o menos 50% del valor objetivo de ese grupo. Así, para el grupo intermedio-alto de cadmio en sangre, los valores teóricos de las muestras de control de calidad pueden ir desde 5 a 15 $\mu\text{g/l}$, (el valor meta es 10 $\mu\text{g/l}$). Al menos 4 valores teóricos únicos deben estar representados en este grupo.

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

Las muestras de control de calidad pueden ser obtenidas como materiales de referencia comercialmente disponibles, internamente preparados, o ambos. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas o comparadas a material de referencia para el cual haya disponible un valor de consenso para concentración. Los niveles de analito en las muestras de control de calidad deben ocultarse al analista antes de este informar los resultados analíticos. Las fuentes potenciales de los materiales que puedan ser usados para construir las muestras de control de calidad están listados en la Sección 3.3.1 del protocolo.

Antes de que cualesquiera materiales de cumplimiento sean analizados, se deben establecer límites de control. Los límites de control deben ser calculados para cada grupo de cada analito para el cual se vayan a hacer determinaciones y deben mantenerse gráficas de control para cada grupo de cada analito. Debe establecerse una serie separada de gráficas de control y límites de control para cada instrumento analítico en el laboratorio que 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 en los resultados del análisis de 20 muestras de control de calidad de cada grupo de cada analito. Para un grupo dado, las 20 muestras de control de calidad deben correrse en 20 días diferentes. Aunque no debe correrse más de una muestra de un solo grupo en un día particular, un laboratorio puede correr muestras de control de calidad de diferentes grupos en el mismo día. Esto constituye una serie de corridas de caracterización inicial.

Para cada muestra de control de calidad analizada, debe calcularse el valor F/T (definido en el glosario). Para calcular los límites de control para un grupo de un analito, es primero necesario calcular la media, \bar{X} , de los valores F/T para cada muestra de control de calidad en un grupo y luego calcular su desviación estándar, $\hat{\sigma}$. Así, para el límite de control para un grupo, \bar{X} es calculada como:

$$\frac{\left(\sum \frac{F}{T} \right)}{N}$$

y $\hat{\sigma}$ es calculado como:

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

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

El límite de control para un grupo particular es entonces dado por la media más o menos dos desviaciones estándar ($\bar{X} \pm 2\sigma$). Los límites de control pueden no ser mayores de 40% del valor F/T medio. Si tres desviaciones estándar son mayores al 40% del valor F/T medio, entonces el análisis de las muestras de cumplimiento no puede comenzar.¹ En su lugar, debe comenzar una investigación de las causas de la gran desviación estándar y remediarse las deficiencias. Luego deben restablecerse los límites de control, lo que significa repetir las 20 muestras de control de calidad para cada grupo a lo largo de 20 días.

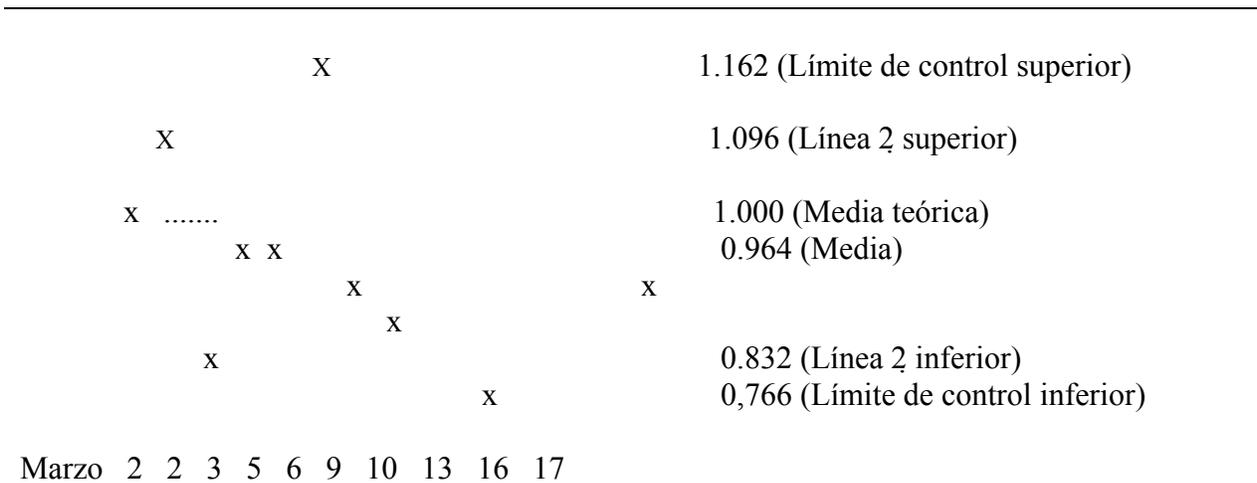
¹Nótese que el valor "40%" puede cambiar con el tiempo según se obtiene experiencia con el programa.

Una vez los límites de control hayan sido establecidos para cada grupo de un analito, pueden comenzar el análisis de las muestras de cumplimiento. Durante la corrida de las muestras de cumplimiento, debe intercalarse las muestras de control de calidad a un índice no menor del 5% de la carga de trabajo de las muestras de cumplimiento. Cuando se corren muestras de control de calidad, sin embargo, deben analizarse en grupos consistentes de una muestra de control de calidad de cada grupo. Por lo tanto, puede ser necesario a veces intercalar muestras de control de calidad a un índice mayor de 5%.

Debe haber al menos una serie de muestras de control de calidad corridas con cualquier análisis de muestras de cumplimiento. Como mínimo, por ejemplo, debe correrse cuatro (4) muestras de control de calidad aún si sólo se corre una sola muestra de cumplimiento. Generalmente, el número de muestras de control de calidad que debiera correrse son un múltiplo de cuatro con el mínimo igual al múltiplo más pequeño de cuatro que sea mayor al 5% del número total de muestras a correrse. Por ejemplo, si se corren 300 muestras de cumplimiento de un analito, entonces debe correrse al menos 16 muestras de control de calidad (16 es el múltiplo más pequeño de cuatro que es mayor de 15, lo que es el 5% de 300).

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

Figura 1 - Ejemplo teórico de una gráfica de control para un grupo de un analito



Todas las muestras de control de calidad deben ser dibujadas en la gráfica y las gráficas deben ser cotejadas para tendencias visuales. Si una muestra de control de calidad cae sobre o bajo los límites de control para su grupo, entonces deben darse los pasos para corregir (véase la sección sobre acciones correctivas, a continuación). Una vez se haya establecido el programa de laboratorio, los límites de control deben ser actualizados cada dos meses.

Los límites de control actualizados deben ser calculados de los resultados de las últimas 100 muestras de control de calidad de un grupo. Si 100 muestras de control de calidad de un grupo no han sido corridas al tiempo de la actualización, entonces los límites deben estar basados sobre tantas como hayan sido corridas entendiéndose que al menos 20 muestras de control de calidad de cada grupo han sido analizadas 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. 3 muestras de control de calidad consecutivas que caigan más de $2\hat{\sigma}$ de la media (sobre o bajo las líneas $2\hat{\sigma}$ 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 deben detenerse todos los análisis y debe comenzar una investigación de las causas de los errores. Antes de que el análisis de las muestras de cumplimiento pueda reasumirse, las deficiencias deben ser remediadas y los límites de control deben ser restablecidos para ese grupo 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 internos pueden también ser aceptables. Los límites pueden estar basados, por ejemplo, en pruebas de eficiencia, tales como $\pm 1 \mu\text{g}$ ó 15% de la media (lo que sea mayor). Estos deben estar claramente definidos.

Acciones Correctivas

Acción correctiva es un término usado para describir la identificación y remedio de los errores que ocurren dentro de un análisis. La acción correctiva es necesaria siempre que el resultado del análisis de cualquier muestra de control de calidad caiga fuera de los límites de control de calidad establecidos. Los pasos envueltos pueden incluir cosas simples como cotejar los cálculos de mantenimiento básico de los instrumentos, o pueden envolver acciones más complicadas, como reparaciones grandes a los instrumentos. Cualquiera que sea la fuente de error, debe ser identificada y corregida (y debe completarse un informe de acción correctiva (CAR). Los CARs deben mantenerse en un archivo en el laboratorio.

Anejo 2 - Creatinina en orina (Procedimiento Jaffe)

* **Nota.** Las sobreinscripciones se refieren a la bibliografía.

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

Sumario: El método CREA emplea una modificación de la reacción cinética Jaffe informada por Larsen. Este método ha sido informado como menos susceptible que los métodos

convencionales a la interferencia de compuestos² de no creatinina positivos a Jaffe.

Una muestra de comparación entre el método CREA y el procedimiento convencional Jaffe en Autoanalyzer® mostró una buena correlación. (Véase CARACTERISTICAS DE EJECUCION ESPECIFICAS).

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

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

Creatinina + Picrato NaOH Cromoforo rojo (absorbe a 510 nm)

Reactivos:

Compartimentos ^a	Forma	Ingrediente	Cantidad ^b
Núm. 2, 3 & 4.....	Líquida	Picrato.....	0.11mmol
6.....	Líquida	NaOH (para ajuste de pH) ^c .	

^a Los compartimientos están numerados 1-7, con el compartimiento #7 localizado más cerca de la localización de llenado del paquete #2.

^b Valor nominal en la manufactura.

^c Véase PRECAUCIONES.

Precauciones: El compartimiento #6 contiene 75 µL de 10 N NaOH; evítese el contacto; irritante a la piel; enjuague con agua el área de contacto. Cumpla con la norma de patógenos hematotransmitidos de OSHA mientras maneja muestras biológicas (29 CFR 1910.1039).

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

PARA DIAGNOSTICO IN VITRO USE MEZCLADO Y DILUCION

El mezclado y dilución son automáticamente realizados por el analizador un análisis clínico discreto ACA®. El vaso de muestra debe contener suficiente cantidad para acomodar el volumen de muestra más el "volumen muerto"; no se requiere el llenado preciso del vaso.

Volúmenes de vaso de muestra (µL)

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

²Larsen, K. Clin. Chem. Acta #41, 209 (1972).

Almacenado de paquetes no procesados. Almacene a 2-8°C. No congele, No exponga a temperaturas sobre 35°C ni exponga a la luz solar directa.

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

Recolección de espécimen: El suero u orina pueden ser recogidos y almacenados mediante los procedimientos normales.³

Substancias interferentes conocidas⁴

- Influencia de proteína en suero-Los niveles de proteína serosa ejercen una influencia directa sobre el avalúo CREA. Lo siguiente debe tomarse en cuenta cuando se use este método para muestras de orina y cuando es calibrado:

Los estándares de creatinina acuosa o especímenes de orina dará resultados CREA deprimidos por aproximadamente 0.7 mg/dL [6.2 $\mu\text{mol/L}$]⁵ y serán menos precisos que las muestras que contengan más de 3g/dl [30 g/l] de proteína.

Todos los especímenes de orina deben ser diluidas en una solución de albúmina para dar una concentración de proteína final de al menos 3 g/ dL [30 g/L]. Puede usarse Du Pont Enzyme Diluent (Cat # 790035-901), para este propósito.

- La alta concentración de bilirrubina endrógena (>20 mg/dL [>342 $\mu\text{mol/L}$]), dará resultados CREA deprimidos (depresión promedio 0.8 mg/dL [71 $\mu\text{mol/L}$]⁶.
- Hemolizada al grueso (hemoglobina > 100 mg/dL [>62 $\mu\text{mol/L}$]), o los especímenes lipémicos visibles pueden causar resultados de CREA falsamente elevados.^{6 7}
- Los siguientes antibióticos de cefalosporina no interfieren con el método CREA cuando están presentes en la concentración indicada. Las inexactitudes (error), debido a estas substancias

³Tietz NW Fundamentals of Clinical Chemistry, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA., 1976, pp. 47-52, 1211.

⁴La información suplementaria pertinente a los efectos de las varias drogas y condiciones del paciente en los niveles de diagnóstico in vivo o in vitro pueden hallarse en: "Drug Interferences with Clinical Laboratory Tests", Clin. Chem. 21 (5) (1975) y "Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests," Clin. Chem. 26 (4) 1D-476D (1980).

⁵Systemes International d'unites (S.I Units) están entre corchetes.

⁶Watkins R. Fieldkamp, SC., Thibert, RJ and Zak,B. Clin Chem, Z1, 1002 (1975).

⁷ Kawas, E.E., Richards , AH and Bigger, R, An Evaluation of Kinetic Creatinine Testfor the DuPont ACA, DuPont Company, Wilmington, DE (February, 1973). (Reprints available from DuPont Company, Diagnostic Systems)

⁸ Westgard, J.O. Effects of Hemolysis and Lipemia on ACA Creatinine Method, 0.200 μL . Sample Size , DuPont Company, Wilmington, DE (October, 1972).

son menores que, o iguales a 0.1 mg/dL [8.84 µmol/L] en concentraciones CREA de aproximadamente 1 mg/dL [88 µmol/L].

Antibiótico	Nivel de suero pico ^{a, b, c}		Concentración de droga	
	mg/dL	[nmol/L]	mg/dL	[nmol/L]
Cephaloridine	1.4	0.3	25	6.0
Cephalexin	0.6-2.0	0.2-0.6	25	7.2
Cephmandole	1.3-2.5	0.3-0.5	25	4.9
Cephapirin	2.0	0.4	25	5.6
Cephadrine	1.5-2.0	0.4-0.6	25	7.1
Cefazolin	2.5-5.0	0.55-1.1	50	11.0

^a Physicians' Desk Reference, Medical Economics Company, 33 Edition, 1979.

^b Henry, JB Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA. 1979, Vol. III.

^c Krupp, MA, Tierney, LM Jr. Jawetz, E. Roe, RI, Camargo, CA, Physicians Handbook, Lange Medical Publications, Los Altos, CA, 1982 pp 635-636.

- Los siguientes antibióticos de cephalosporine se han mostrado que afectan los resultados de CREA cuando están presentes en las concentraciones indicadas. Las inexactitudes del sistema (error) debido a estas sustancias son mayores de 0.1 mg/dL [8.84 µmol/L], a concentraciones de CREA de:

Antibiótico	Nivel de suero pico ^{a, b}		Concentración de droga		
	mg/dL	[mmol/L]	mg/dL	[nmol/L]	Efecto
Cephalothin.....	1-6	0.2-1.5	100	25.2	↓20-25%
Cephoxitin.....	2 0	0.5	5.0	1.2	↑35-40%

^a Henry, JB Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA. 1979, Vol. III.

^b Sarah, A.J., Koch, TR, Drusano, GL, Celoxitin Falsely Elevated Creatinine Levels, JAMA 247, 205-206 (1982).

- La única medición de longitud de onda usada en este método elimina las interferencias de los cromóforos cuya absorbancia de 510 nm es constante a través del período medido.
- Cada laboratorio debe determinar la aceptabilidad de sus tubos de recolección de sangre y productos de separación de suero. Pueden existir variaciones en estos productos entre manufactureros y a veces de lote a lote.

Procedimiento:

Materiales de prueba

Item	II, III DuPont Cat. No.	IV, SX DuPont Cat. No.	V Du Pont Cat. No.
ACA® Crea Analytical Test Pack	701976901	701976901	701976901
Sample System Kit or	710642901	710642901	713697901
Micro Sample System Kit and	702694901	710356901	NA
Micro Sample System Holders	702785000	NA	NA
DYLUX® Photosensitive
Printer Paper	700036000	NA	NA
Thermal Printer Paper	NA	710639901	713645901
DuPont Purified Water	704209901	710615901	710815901
Cell Wash Solution	701864901	710664901	710864901

Pasos de prueba

El operador necesita sólo cargar el juego de muestra y los paquetes de prueba apropiados en un analizador clínico discreto ACA®preparado adecuadamente. Automáticamente corre los paquetes a través de los pasos de prueba e imprime los resultados. Véase el manual del analizador ACA® para detalles del viaje mecánico de los paquetes de prueba.

-Condiciones de prueba de creatinina preajustada (CREA)

- Volumen de muestra: 200 µL
- 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: 510nm
- Unidades: mg/dL[µmol/L]

CALIBRACIÓN

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

Debe considerarse la siguiente información al calibrar el método CREA.

- Alcance de avalúo: 0-20 mg/mL [0-1768 µmol/L]⁸
- Material de referencia: Proteínas que contienen estándares primarios ⁹ o calibradores

⁸Westgard, J.O. Effects of Hemolysis and Lipemia on ACA Creatinine Method, 0.200µL. Sample Size, Dupont Company, Wilmington, DE (October, 1972)

⁹ Para los resultados en unidades S. I. [µmol/L], el factor de conversión es 88.4.

secundarios tales como DuPont Elevated Chemistry Control (Cat. # 790035903) y Normal Chemistry Control (Cat. # 790035905)¹⁰

- Niveles de calibración sugeridos: 1,5, 20 mg/mL [88, 442, 1768 µmol/L].
- Esquema de calibración: tres niveles, tres paquetes por nivel.
- Frecuencia: Cada nuevo lote de paquete. Cada tres meses para cualquier lote de paquetes.

Condiciones de prueba de creatinina (CREA) preajustada

Item	Analizador ¹¹ ACA®	Analizador ACA® III, IV, SX, V
Contado por.....	Uno (1)..... [Cinco (5)].....	NA
Localización del punto decimal	0.0 mg/dL..... [000.0 µmol/L].....	000.0 mg/dL [000 µmol/L]
Punto de comienzo asignado C	999.8..... [9823.].....	-1.000 E1 [-8 840 E2]
Factor de escala o asignado	0.2000.....	2.004 E-1 ^a
Término lineal C ₁ ^a	mg/dL/contaje ^a [0.3536 µmolL/contaje].....	[1772 ^{E1}]

^a El factor de escala establecido (término lineal) fue derivado de la absorbancia molar del indicador y está basado sobre la relación de absorbancia a actividad (sensitividad) de 0.596 (mA/min)/(UL). Debido a las pequeñas diferencias en filtros y componentes eléctricos entre instrumentos, el factor de escala actual (término lineal), puede diferir ligeramente del dado anteriormente.

Control de Calidad

Se recomiendan dos tipos de procedimientos de control de calidad:

- Cotejo general de instrumentos. Refiérase al Filter Balance Procedure y al Absorbance Test Method descritos en el manual del ACA Analyzer Manual. Refiérase también a la literatura del ABS Test Methodology.

Cotejo de método de creatinina: Al menos una vez al día, correr una prueba CREA en una solución de actividad de creatinina conocida, tal como un control avaluado o un estándar de calibración distinto del usado para calibrar el método CREA. Para más detalles, revise el Quality Assurance Section del Chemistry Manual. El resultado obtenido debe caer dentro de los límites aceptables definidos por la variabilidad de día a día del sistema según medido en el laboratorio del usuario. (Véase SPECIFIC PERFORMANCE CHARACTERISTICS para guía.) Si los resultados caen fuera de los límites aceptables del laboratorio, siga los procedimientos señalados en la Chemistry Troubleshooting Section del Chemistry Manual.

¹⁰ Refiérase a Creatinine Standard Preparation and Calibration Procedure disponible a petición por un representante de DuPont

¹¹ Si se ha usado DuPont Chemistry Controls, prepárelos de acuerdo con las instrucciones en el inserto incluido en el producto.

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

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

Refiérase a los procedimientos señalados en la Trouble Shooting Section del Manual.

Resultados

El analizador ACA® calcula e imprime automáticamente el resultado de CREA en mg/dL [µmol/L].

Limitación del procedimiento

Resultados > 20 mg/dL [1768 µmol/L]:

- Diluir con un diluyente a base de proteína apropiado. Reavalúe. Corrija para dilución antes de informar.

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

Intervalo de referencia

SUERO: ^{a, b}

varones 0.8-1.3 md/dL
[71-115 µmol/L]

hembras 0.6-1.0 md/dL
[53-88 µmol/L]

ORINA^c

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

hembras 0.6-1.5 mmol/24 hr
[53-133 nol/24 hr]

^a Gadsden, RH, and Phelps, CA , A Normal Range Study of Amylase in Urine and Serum on the Du Pont ACA, DuPont Company. Wilmington, DE (March 1978). (Reimpresiones disponibles en la DuPont Company, Diagnostic Systems).

^b Los datos de referencia de intervalo obtenidos de 200 individuos aparentemente saludables (71 varones, 129 hembras), entre las edades de 19 y 72 años.

^c Dicht, JJ, Reference Intervals for Serum Amylase and Urinary Creatinine on the DuPont ACA® Discrete Clinical Analyzer, Du Pont Company, Wilmington, DE (Noviembre 1984).

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

Características de ejecución específicas¹¹

Reproducibilidad ^a

Material	Media	Desviación estándar (%CV)	
		Dentro de la corrida	Entre días
Lyophilized.....	1.3	0.05 (3.7)	0.05 (3.7)
Control.....	[115]	[4.4]	[4.4]
Lyophilized.....	20.6	0.12 (0.6)	0.37 (1.8)
Control.....	[1821]	[10.6]	[32.7]

^a Los especímenes en cada nivel fueron analizados en duplicado por 20 días. Las desviaciones estándar dentro de corrida y entre días fueron calculadas mediante el análisis de método de varianza.

Correlación-Estadística de regresión^a

Método comparativo	Pendiente	Intercepto	Coefficiente de correlación	n
Autoanalyzer®.....	1.03	0.03(2.7)	0.997	260

^a La ecuación modelo para estadísticas de regresión es:

Resultado de ACA® Analyzer = Pendiente (Resultado de método comparativo) + Intercepto

*Alcance de avalúo **

0.0-20.0 mg/dl
[0-1763 µmol]

* Véase REPRODUCIBILIDAD para ejecución de método dentro del alcance de avalúo.

Especificidad analítica

Véase la sección de SUBSTANCIAS INTERFERENTES CONOCIDAS para más detalles.

¹¹Todas las pruebas características específicas de ejecución fueron corridas después de realizarse los cotejos recomendados del equipo de control de calidad (véase Instrument Manual).

Bibliografía

Larsen, K. Clin Chem. Acta 41, 209 (1972) Tietz, NW, Fundamental of Clinical Chemistry, W. B.Saunders Co., Philadelphia, PA, 1976, pp.47-52, 1211.

Puede hallarse información suplementaria pertinente a los efectos de varias drogas y condiciones de pacientes sobre diagnósticos in vivo o in vitro en "Drug Interferences with Clinical Laboratory Tests," Clin. Chem. 21 (5) (1975) y "Effects of Disease on Clinical Laboratory Tests," Clin. Chem. 26 (4) 1D-476D (1980).

Watkins R. Fieldkamp, SC. Thibert, RJ, and Zak, B., Clin. Chem. 21, 1002 (1975).

Kawas, EE, Richards, AH, and Bigger, R., An Evaluation of a Kinetic Creatinine Test for the DuPont ACA, DuPont Company, Wilmington, DE (February 1973). (Reimpresiones disponibles de DuPont Company, Diagnostic Systems)

Westgard, JO, Effects of Hemolysis and Lipemia on ACA Creatinine Method, 0.200 μ L, Sample Size, DuPont Company, Wilmington, DE (October 1972).

Physicians' Desk Reference, Medical Economics Company, 33 Edition, 1979.

Henry, JB, Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods; W.B. Saunders Co., Philadelphia, PA 1979, Vol. III.

Krupp, MA. Tierney, LM Jr. Jawetz E. Roe, RI Camargo, CA, Physicians Handbook, Lange Medical Publications, Los Altos, CA, 1982 pp. 635-636.

Sarah AJ, Koch, TR. Drusano, GL, Celoxitin Falsely Elevates Creatinine Levels, JAMA 247, 205-206 (1982).

Gadsden, RH and Phelps, CA, A Normal Range Study of Amylase in Urine and Serum on the DuPont ACA, DuPont Company, Wilmington, DE (March 1978). (Reimpresiones disponibles de DuPont Company, Diagnostic System).

Dicht, JJ, Reference Intervals for Serum Amylase and Urinary Creatinine on the DuPont ACA® Discrete Clinical Analyzer, DuPont Company, Wilmington, DE (Noviembre 1984).

Anejo 3 -Análisis de creatinina para la normalización de cadmio y concentraciones de Beta-2-microglobulina en orina (OSLTC Procedure)

Matriz: Orina

Concentración blanco: 1.1 g/L (esta cantidad es representativa de las cantidades de creatinina encontradas en orina).

Procedimiento: Se pasa una alícuota de 1.0 mL de orina a través de un C18 SEP-PAK® (Waters

Associates). Luego se corre aproximadamente 30 mL de agua del grado HPLC para (cromatografía líquida de alta eficiencia) a través del SEP-PAK. La solución resultante es diluida a volumen en un matraz volumétrico de 100 mL y analizada mediante HPLC usando un detector ultravioleta (UV).

Requisitos especiales: Después de recogerse, la muestra debe ser apropiadamente estabilizada para el análisis de cadmio (Cd), usando ácido nítrico de alta pureza al 10% (con bajos niveles de trasfondo de cadmio) (exactamente 1.0 mL de ácido nítrico al 10% por 10 mL de orina), o estabilizado para *Beta-2-microglobulina* (M2B), llevando a pH 7 con NaOH diluido (exactamente 1.0 mL de 0.11 N NaOH por 10 mL de orina). Si no son analizadas inmediatamente, las muestras deben ser congeladas y embarcadas por correo de entrega al otro día en un envase insulated,

Fecha: enero, 1992.

Químico: David B. Armitage

Duane Lee,

Organic Service Branch II., OSHA Technical Center Salt Lake City, Utah.

1. Discusión general

1.1 Trasfondo

1.1.1 Historial del procedimiento

La creatinina ha sido analizada a través de muchos métodos en el pasado. Los métodos más tempranos eran del tipo de químico mojado. Como ejemplo, la creatinina reacciona con picrato de sodio en solución básica para formar un complejo rojo, que luego es analizado colorimétricamente (Refs. 5.1 y 5.2). Ya que los laboratorios de higiene industrial estarán analizando para Cd y B2M en orina, ellos estarán normalizando esas concentraciones a la concentración de creatinina en orina. La investigación en la literatura reveló varios métodos de 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 de HPLC, era deseable desarrollar un método de HPLC de higiene industrial para creatinina en orina. El método de Hausen, Fuchs and Wachter fue elegido como el punto de comienzo para el desarrollo del método. Los SEP-PAK fueron usados para clarificación y limpieza de muestras en este método para proteger la columna analítica. La alícuota de orina que ha sido pasada a través del SEP-PAK es entonces analizada mediante HPLC de fase invertida usando técnicas 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 muestras. También es de señalarse que ellos hicieron una comparación de sus resultados de 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 ya sea HPLC o métodos colorimétricos para medir concentración de creatinina en orina.

1.1.2. Propiedades físicas (Ref.5.7)

Peso molecular: 113.12

Fórmula molecular: C₄-H₇-N₃-O

Nombre químico: 2-amino-1,5-dihidro-1-metil-4H-imidazol-4-uno

CAS: 60-27-5

Punto de fundición: 300° C (se descompone)

Apariencia: Polvo blanco

Solubilidad: Soluble en agua, ligeramente soluble en alcohol, prácticamente insoluble en acetona, éter o cloroformo.

Sinónimos: 1-metilglicolciamidina, 1-metilidantoína-2-imide.

Estructura: véase la Figura #1.

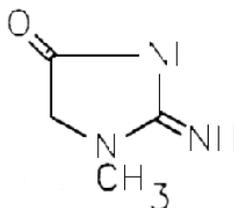


FIGURA #1

1.2 Ventajas

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

1.2.2. La instrumentación de HPLC se encuentra comúnmente en muchos laboratorios de higiene industrial.

2. Procedimiento de estabilización de muestra

2.1 Aparato

Envases de plástico libres de metal para la muestra de orina.

2.2. Reactivos

2.2.1 Solución estabilizadora-1) Acido nítrico (al 10%, de alta pureza, con bajos niveles de Cd de trasfondo) para estabilizar orina para análisis de Cd ó 2) NaOH, 0.11 N, para estabilizar orina para análisis de B2M.

2.2.2 Agua grado HPLC

2.3. Técnica

2.3.1. La solución estabilizadora se añade a la muestra de orina (véase la sección 2.2.1). La solución estabilizadora debe ser tal que para cada 10 mL de orina, añada 1.0 mL de solución estabilizadora (Nunca añada agua u orina a ácido o base. Siempre añada el ácido o base al agua u orina). Exactamente 1.0 mL de 0.11 N NaOH añadido a 10 mL de orina debe resultar en un pH de 7. O añada 1.0 mL de ácido nítrico al 10% a 10 mL de orina.

2.3.2 Después de recoger la muestra, selle la botella de plástico seguramente y envuélvala en el sello apropiado. Las muestras de orina deben ser congeladas y luego embarcadas por correo de entrega al otro día (si el embarque es necesario), en un envase de material aislante. (No llene demasiado las botellas de plástico. Esto permitirá la expansión del contenido durante el proceso de congelación.)

2.4. Los efectos de las técnicas de preparación y estabilización en las concentraciones de creatinina

Las muestras de orina fueron preparadas haciendo una muestra ácida, no tratando una segunda muestra y ajustando una tercera a pH 7. Las muestras fueron analizadas en duplicado mediante dos procedimientos diferentes. Para el primer procedimiento, una alícuota de orina de 1.0 mL fue puesta en un matraz volumétrico, diluida a volumen con agua grado HPLC, y luego analizada directamente en un HPLC. El otro procedimiento usó SEP-PAKs. El SEP-PAK fue enjuagado con aproximadamente 5 mL de metanol seguido por aproximadamente 10 mL de agua grado HPLC y ambos enjuagues fueron descartados. Luego se puso una muestra de orina de 1.0 mL a través del SEP-PAK, seguido por 30 mL de agua grado HPLC. La orina y el agua fueron transferidos a un matraz volumétrico de 100 ml, diluido a volumen con agua grado HPLC y analizado mediante HPLC. Estas tres muestras de orina fueron analizadas en el día en que fueron obtenidas y luego congeladas. Los resultados muestran que ya sea que la orina sea ácida, sin tratar o ajustada a pH 7, la respuesta resultante para creatinina permanece esencialmente sin cambiar. El propósito de estabilizar la orina haciéndola ácida o neutra es para el análisis de Cd o B2M, respectivamente.

COMPARACIÓN DE TÉCNICAS DE PREPARACIÓN Y ESTABILIZACIÓN

Muestra	Sin SEP-PAK (g/L creatinina)	Con SEP-PAK (g/L creatinina)
Ácida.....	1.10	1.10
Ácida.....	1.11	1.10
Sin tratar.....	1.12	1.11
Sin tratar.....	1.11	1.12
pH7.....	1.08	1.02
pH7.....	1.11	1.08

2.5 Almacenado

Después de cuatro días y 54 días de almacenado en un congelador, las muestras fueron descongeladas, traídas a temperatura ambiente y analizadas usando los mismos procedimientos que en la sección 2.4. Los resultados de varios días de almacenado muestran que la respuesta resultante para creatinina permanece esencialmente sin cambios.

DATOS DE ALMACENADO

Muestra	4 días		54 días	
	Sin SEP-PAK g/L creatinina	Con SEP-PAK g/L creatinina	Sin SEP-PAK g/L creatinina	Con SEP-PAK g/L creatinina
Acida	1.09	1.09	1.08	1.09
Acida	1.10	1.10	1.09	1.10
Acida	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 Medidas de precaución

2.7.1. Asegúrese de que las muestras estén apropiadamente selladas y congeladas antes del embarque para evitar escapes.

2.7.2. Siga los procedimientos de embarque apropiados.

Las siguientes precauciones de seguridad especiales están basadas en las recomendadas por los Centers for Disease Control (CDC)(Ref. 5.8) y la norma de patógenos hematotransmitidos de

OSHA (29 CFR 1910.1039).

2.7.3 Use guantes, bata de laboratorio y gafas de seguridad al manejar todo producto de orina humana. El plástico, cristal y papel desechables (puntas de pipeta, guantes, etc.), que hayan tenido contacto con orina deben colocarse en una bolsa de autoclave para riesgo biológico. Estas bolsas deben mantenerse en envases apropiados hasta que sean sellados y pasados por el autoclave. Limpie todas las superficies 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 diluidos en una bolsa de autoclave para riesgos biológicos al terminar el proceso analítico.

2.7.5. Debe tenerse cuidado especial al manejar y dispensar ácido nítrico. Siempre recuerde añadir ácido al agua (u orina). El ácido nítrico es químico corrosivo capaz de daño severo a la piel y los ojos. Use guantes libres de metal, una bata de laboratorio y gafas de seguridad. Si el ácido nítrico entra en contacto con cualquier parte del cuerpo, lave rápidamente con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos.

2.7.6. Debe tenerse cuidado especial al manejar y dispensar NaOH. Siempre recuerde añadir base al agua (u orina). El NaOH puede causar daño severo a los ojos y a la piel. Siempre use los guantes apropiados, bata de laboratorio y gafas de seguridad. Si el NaOH entra en contacto con cualquier parte del cuerpo, lave rápidamente con cantidades copiosas de agua por al menos 15 minutos.

3. Procedimiento analítico

3.1 Aparato

3.1.1. Un cromatógrafo de líquido de alta ejecución equipado con bomba, inyector de muestra y detector UV.

3.1.2. Una columna C18 HPLC; 25 cm x 4.6 mm ID.

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

3.1.4. Registro de gráfica de cinta.

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

3.1.6. Jeringuillas Luer-lock para preparación de muestras (5 mL o 10 mL).

3.1.7. Pipetas y matraces volumétricos para la preparación de estándares y muestras (opcional).

3.1.8. Sistemas al vacío para ayudar a la preparación de muestras.

3.2. Reagentes

3.2.1. Agua, grado HPLC

3.2.2. Metanol, grado HPLC

3.2.3. PIC B-7® (Waters Associates) en ampollas o frascos pequeños

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

3.2.5. Ácido 1-heptanesulfónico, monohidrato de sal de sodio.

3.2.6. Ácido fosfórico.

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

3.3. Preparación de estándar

3.3.1. Los estándares esenciales son preparados pesando de 10 a 15 mg de creatinina. Esto es transferido a un matraz volumétrico de 25-mL y diluido a volumen con agua grado HPLC.

3.3.2. Las diluciones en un alcance de trabajo de 3 a 35 µg/mL se hacen en agua grado HPLC o fase móvil de HPLC (los estándares dan la misma respuesta de detector en cualquier solución).

3.4. Preparación de muestra

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

3.4.2. Se pipetea exactamente 1.0 mL de orina a la jeringuilla. La orina se pasa a través del SEP-PAK a un envase apropiado usando un sistema al vacío.

3.4.3. Se enjuagan las paredes de la jeringuilla en varias etapas con un total de aproximadamente 30 mL de agua grado HPLC. Estos enjuagues se pasan a través del SEP-PAK al mismo envase. La solución resultante es transferida a un matraz volumétrico de 100 mL y luego se lleva a volumen con agua grado HPLC.

3.5. Análisis (Las condiciones y utensilios son los usados en esta evaluación.)

3.5.1. Condiciones de los instrumentos

Columna.....Zorbax® ODS, tamaño de partícula 5-6 µm; 25 cm x 4.6 mm. I. D.

Fase móvil Véase la sección 3.2.7.

Detector.....UV de dos longitudes de onda; 229 nm (primario) 254 nm (secundario)

Índice de flujo.....0.7 mL/minuto

Tiempo de retención 7.2 minutos

Sensitividad 0.05 AUFS.

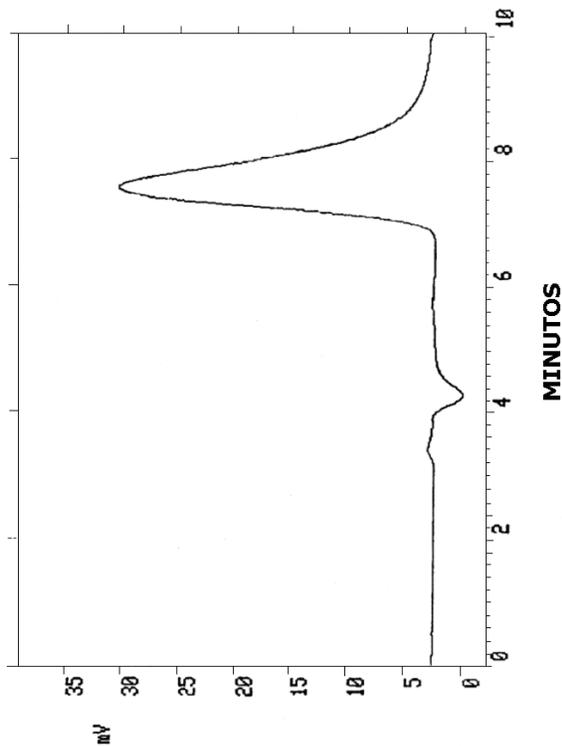
Volumen de inyección 20 µL

3.5.2. Cromatograma (Véase 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 de HPLC pueden ser variadas debido a interferencias circundantes. Además, los análisis en otra longitud de onda de UV (i.e., 254 nm), permitirían una comparación de la razón de la respuesta de un estándar a esa muestra. Cualquier desviación indicaría una interferencia.

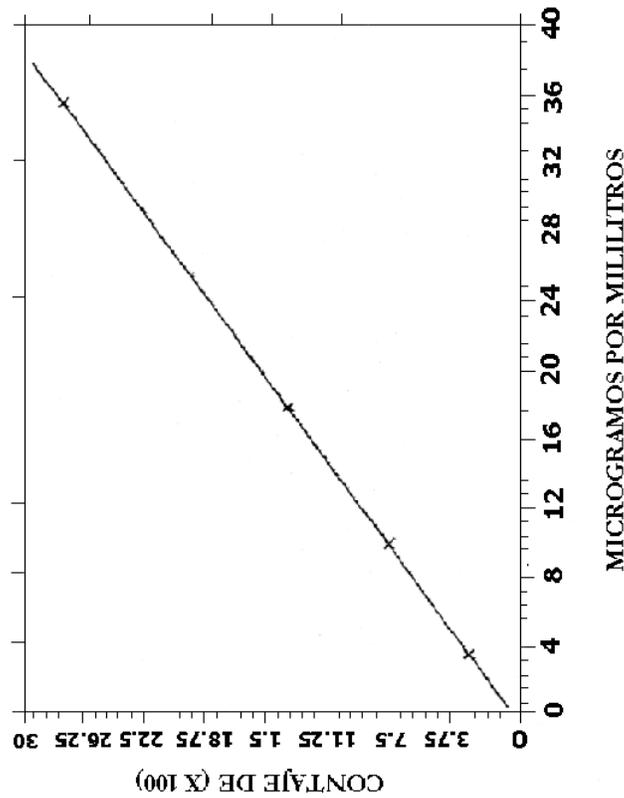


3.7. Cálculos

3.7.1. Se construye una curva de calibración dibujando la respuesta del detector versus la concentración estándar (Véase la Figura #3).

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

3.7.3. Los $\mu\text{g/mL}$ de creatinina de la sección 3.7.2 se multiplican luego por 100 (el factor de dilución). Este valor es equivalente a los microgramos de creatinina en la alícuota de 1.0 mL de orina estabilizada o los miligramos de creatinina por litro de orina. La unidad deseada, g/L está determinada por la siguiente relación:



BILLING CODE 4301/28-C

CURVA DE CALIBRACIÓN PARA CREATININA
FIGURA #3

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

3.7.4 El valor resultante para creatinina es usado para normalizar la concentración urinaria del analito deseado (A), (Cd o B2M), usando la siguiente fórmula:

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

Donde A es el analito deseado. El protocolo para informar tales resultados normalizados es en $\mu\text{g A/g}$ de creatinina.

3.8. Precauciones de seguridad. Véase la sección 2.7.

4. Conclusiones

La determinación de creatinina en orina mediante HPLC es una buena alternativa al método Jaffe para laboratorios de higiene industrial. La clarificación de muestras con SEP-PAKs no cambió la cantidad de creatinina hallada en las muestras de orina. Sin embargo, sí protege la columna analítica. Los resultados de este procedimiento de creatinina en orina no son afectados por el pH de la muestra de orina bajo las condiciones probadas por este procedimiento. Por lo tanto, no se requiere medidas especiales para análisis de creatinina, aún cuando la muestra de orina haya sido estabilizada con ácido nítrico al 10% o traída a un pH 7 con 0.11 NaOH para el análisis de B2M.

5. Referencias

- 5.1. Clark, L.C.; Thomson, 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.; Kricka, 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, NJ., 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.

Parte 1926-[Enmendada]

Subparte Z-Substancias tóxicas y peligrosas

1. La autoridad de citación para la subparte Z del 29 CFR parte 1926 continúa para leer como sigue:

Autoridad: Secciones 6 y 8 de la Occupational Safety and Health Act, 29 U.S.C. 655, 657; Secretary of Labor's Orders Nos. 12-71 (36 FR8754), 8-76 (41 FR 25059), 9-83 (48 FR 35736) o 1-90 (55 FR 9033), según aplicable y 29 CFR parte 1911.

Sección 1926.1102 no emitida bajo 29 U.S.C. 655 o 29 CFR parte 1911; también emitida bajo 29 U.S.C. 653.

Sección 1926.1103 al 1926.1118 también emitida bajo 29 U.S.C. 653.

Sección 1926.1128 también emitida bajo 29 U.S.C. 653.

Sección 1926.1145 y 1926.1147 también emitida bajo 29 U.S.C. 653.

Sección 1926.1148 también emitida bajo 29 U.S.C. 653.

2. En la parte 1926, § 1926.63, *Cadmio*, está redesignado como §1926.1127.

3. En el párrafo (m)(4)(iii)(H) del (recientemente redesignado) § 1926.1127, la referencia a "§ 1910.20(g)(1) y (2)" está cambiada para que lea: "§ 1926.33(g)(1) y (2)"; in § 1926.1127(n) (1)(iii), (3)(iii) y (5)(i), la referencia a "29 CFR1910.20" está cambiada para que lea "§ 1926.33 de esta parte"; y en § 1926.1127(n)(6), la referencia a "29 CFR 1910.20(h)" está cambiada para que lea "§ 1926.33(h) de esta parte."

[FR Doc. 93-31820 Filed 12-30-93; 8:45 am]
Billing Code 4510-26F