

TABLA V.—MÉTODO ANALÍTICO DE RECUPERACIÓN
[Análisis de flama AAS]

Nivel de prueba	0.5x	Por ciento rec.	μg tomados	1.0x	Por ciento rec.	μg tomados	2.0x	Por ciento rec.
μg tomados	μg encontradas			μg encontradas			μg encontradas	
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.....	1.0482	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.....	1.0482	108.4	2.00	2.0045	100.2	4.00	4.1899	104.7
n=		5			6			6
media=		107.9			101.6			103.1
desviación est=		0.657			1.174			1.199
CV ₁ =		0.006			0.011			0.012
CV ₁ (agregado)=0.010								
*Descartado como estrínseco—este valor no se acepta como el estrínseco prueba-T al 90% nivel de confianza.								
Nivel de prueba							0.1x	Por ciento rec.
μg tomados							μg encontrados	
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
media=.....								118.1
desviación est. =.....								15.1
CV ₁ =.....								0.128

**TABLA VI.—MÉTODO ANALÍTICO DE RECUPERACIÓN
[Análisis AAS-HGA]**

Nivel de prueba	0.5 x	Porciento ec.	ng tomados	1.0 x	Porciento rec.	ng tomados	2.0 x	Porciento rec.
ng tomados	ng encontrados			ng encontrados			ng encontrados	
75.....	71.23	95.0	150	138.00	92.0	300	248.43	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
media=		97.9			94.4			90.3
desviación est. =		4.66			2.98			4.30
CV ₁ =		0.048			0.032			0.048
CV ₁ (agregado)=0.043								
Anejo 1	Ranura: 4 (0.7nm)		Lato de ranura: 0.7 nm		Largo de onda: 228.8 nm			
<i>Parámetros instrumentales para llama análisis AAS</i>	Alcance: UV		Señal: Concentración (4 exp)		Medida: Área de pico			
	Tiempo de integración: 3 sec		Tiempo de integración: 6.0 sec		Tiempo BOC: 5 sec			
Absorción atómica espectrofotométrica (Perkin-Elmer Model 603)	Anejo 2		BOC=Corrección de desviación de trasfondo					
	<i>Parámetros instrumentales para análisis HGA</i>							
Llama: Aire/Acetileno—escaso, azul	Absorción atómica Spectrofotométrica							
Flujo de oxidante: 55	(Perkin-Elmer Model 5100)							
Flujo de combustible: 32	Tipo de señal: Zeeman AA							
Largo de onda : 228.8 nm								
ZEEMAN GRAPHITE FURNACE (PERKIN-ELMER MODEL HGA-600)								
Etapa	Tiempo de incremento (sec)	Tiempo de espera (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	16000	0	- 1			
	1	8	25000	300			

Nivel de prueba	0.5 x			1.0 x			2.0 x	
6) quemado.....								

Apéndice F a la §___ : Protocolo no mandatorio para monitoreo biológico

1.00 Introducción

Bajo la regla final de cadmio de OSHA (29 CFR parte 1910), se requiere monitoreo de especímenes biológicos y varios exámenes médicos periódicos para los empleados elegibles. Estos exámenes médicos han de ser conducidos regularmente, y el monitoreo médico debe incluir el análisis periódico de cadmio en la sangre (CDB), cadmio en orina (CDU) y beta-2-microglobulina en orina (B2MU). Como el CDU y la B2MU deben ser normalizados a la concentración de creatinina en orina (CRTU), entonces la CRTU debe ser analizada conjuntamente 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 conforme a las disposiciones de este protocolo no mandatorio deberán ser conocidos como "laboratorios participantes". Los datos de monitoreo biológico de estos laboratorios serán evaluados por los médicos responsables del monitoreo biológico para determinar las condiciones bajo las cuales los empleados pueden continuar trabajando en localizaciones que exhiban concentraciones de cadmio aerosuspendidas en o sobre los niveles de acción definidos (ver los párrafos (1)(3) y (1)(4) de la regla final). Estos resultados también pueden ser usados para apoyar la decisión de remover empleados de tales localizaciones.

Bajo el programa de monitoreo médico para cadmio, debe recogerse muestras de sangre y orina de los empleados, a intervalos definidos, por médicos responsables del monitoreo médico; estas muestras son mandadas a laboratorios comerciales que realizan los análisis requeridos e informan los resultados de estos análisis a los médicos responsables. Para asegurar la exactitud y confiabilidad de estos análisis de laboratorio, los laboratorios a los cuales las muestras son sometidos deben participar en programas continuados y eficaces de eficiencia de prueba. La disponibilidad de programas de prueba de eficiencia puede variar con el análisis realizado.

Para probar la eficiencia en el análisis de CDB, CDU y B2MU, el laboratorio debe participar, ya sea 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 los EEUU lleva a cabo pruebas de eficacia en CDB, CDU o B2MU. Bajo este programa, CTQ manda a los

laboratorios participantes 18 muestras de cada analito (CDB, CDU y/o B2MU) anualmente para análisis. Los laboratorios participantes deben devolver los resultados de estos análisis a CTQ dentro de cuatro a cinco semanas después del recibo de las muestras.

El programa del CTQ reúne los resultados analíticos de muchos laboratorios participantes para derivar valores medios de consenso para cada muestra distribuida. Los resultados informados por cada laboratorio son entonces comparados contra estos medios de consenso para muestras analizadas para determinar la ejecución relativa de cada laboratorio. La eficacia 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 las muestras analizadas.

Las pruebas de eficiencia para análisis de CRTU (que deben ser ejecutados con análisis de CDU y B2MU para evaluar los resultados apropiadamente), también están recomendadas. En los EEUU sólo el College of American Pathologists (CAP), en la actualidad conduce pruebas de eficiencia: los laboratorios participantes deben estar acreditados para análisis de CRTU por el CAP.

Los resultados de las evaluaciones de eficiencia serán enviados a los laboratorios participantes por el laboratorio de prueba de eficiencia, así como por los médicos designados por el laboratorio participante para recibir esta información. En adición, el laboratorio participante debe, a petición, someter los resultados de su programa de Seguridad de calidad/Control de calidad (QA/QC) interno para cada procedimiento analítico (i.e., CDB, CDU y/o B2MU) a los médicos designados para recibir los resultados de eficiencia. Para laboratorios participantes que ofrecen análisis de CDU y/o B2MU, también debe proveerse documentación de QA/QC para análisis CRTU. (Los laboratorios deben proveer información de QA/QC en relación a los análisis CRTU directamente al médico peticionario, si realiza el análisis se realiza en el laboratorio; si el análisis CRTU se lleva a cabo 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 pueden entonces colacionar la información de QA/QC con los resultados de las pruebas de eficiencia para comparar la ejecución relativa de los laboratorios, así como para facilitar la evaluación de los datos de monitoreo del trabajador. Esta información apoya las decisiones de discreción hechas por el médico con relación al programa de monitoreo biológico, y para mandar la remoción médica.

Este protocolo describe los procedimientos que pueden ser usados por el médico responsable para identificar a los laboratorios con mayor probabilidad de ser eficientes en el análisis de muestras usadas en el monitoreo biológico de cadmio; también están provistos los procedimientos para archivo de expedientes e informado por los laboratorios que participan en los programas de pruebas de eficiencia, y las recomendaciones para asistir a estos médicos en la interpretación de los resultados analíticos determinados por los laboratorios participantes. Ya que la recolección y manejo de muestras afecta la calidad de los datos, se hace recomendaciones para estas tareas. Las

especificaciones para los métodos analíticos a ser usados en el programa de monitoreo biológico están incluidos en este protocolo también.

En conclusión, este documento tiene la intención de ser un suplemento para caracterizar y mantener la calidad de los datos de monitoreo médico recogidos bajo la regla final de cadmio promulgada por OSHA (29 CFR parte 1910). A OSHA se le ha concedido autoridad bajo la Ley de Seguridad y Salud Ocupacional de 1970 para proteger a los trabajadores de los efectos de la exposición a sustancias peligrosas en el lugar de trabajo y para mandar el monitoreo adecuado de los trabajadores para determinar cuándo pueden estar ocurriendo efectos adversos de salud. Este protocolo no mandatorio tiene la intención de proveer guías y recomendaciones para mejorar la confiabilidad y precisión de los procedimientos usados para analizar las muestras biológicas recogidas como parte del programa de monitoreo médico para cadmio.

2.0 Definiciones

Cuando los términos a continuación aparecen en el protocolo, use las siguientes definiciones:

Exactitud: Una medida del sesgo de una serie de datos. El sesgo es un error sistémico que es, ya sea inherente a un método, o causado por algún artefacto o ideosincracia 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 en 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 las muestras debe ser desconocida al analista al tiempo en que el análisis es ejecutado.

Coefficiente de variación: La razón de la desviación estándar de una serie de desviaciones a la media (aritmética o geométrica), de las mediciones.

Muestras de cumplimiento: Muestras de los trabajadores expuestos mandadas al laboratorio participante para análisis.

Gráficas de control: Representaciones gráficas 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 a los parámetros aceptables; los límites de control proveen un método de evaluar la precisión de manejos de analistas, laboratorios y manejos analíticos discretos.

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 una medida de recuperación para una muestra de control de calidad.

Media geométrica: El antilogaritmo natural de la media de una serie de datos naturales logarítmicamente transformados.

Desviación geométrica estándar: El antilogaritmo de las desviaciones estándar de una serie de datos naturales logarítmicamente transformados.

Límite de detección: Usando un nivel de confiabilidad predefinido, este es el valor medido más bajo al cual algo del material medido tiene probabilidad de venir de la muestra.

Media: Una tendencia central de una serie de datos; en este protocolo, esta media está definida como la media aritmética (ver la definición de media aritmética, anteriormente), 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 de activación (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 grupo debe estar dentro de un alcance definido como más o menos (\pm) 50% del valor de activación. Dentro de cada grupo de analito, debe haber muestras de control de calidad de al menos cuatro (4) valores teóricos.

Precisión: La extensión del acuerdo entre mediciones repetidas, independientes de la misma cantidad de un analito.

Eficiencia: La capacidad de satisfacer un nivel especificado de ejecución de analito.

Muestras de eficiencia: Especímenes, los valores de los cuales son desconocidos para cualquiera en un laboratorio participante para pruebas de eficiencia.

Calidad o Calidad de datos: Una medida de la confianza en el valor de medida.

Muestras de Control de Calidad (QC): Especímenes, el valor de los cuales es desconocido para el analista, pero es conocido al personal de QA/QC apropiado de un laboratorio participante; cuando usado como parte de un programa de QA/QC, los valores teóricos de estas muestras no deben ser conocidos por el analista hasta que los análisis hayan sido completados. Las muestras QC deben correrse en series consistentes en una muestra QC de cada agrupamiento (ver la definición de "agrupamiento" previamente dada).

Sensitividad: Para propósitos de este protocolo, el límite de detección.

Desviación estándar: Una medida de la distribución o difusión de de una serie de datos alrededor de la media; la desviación estándares igual a la raíz cuadrada positiva de la variancia, y es expresada en las mismas unidades que las mediciones originales en la serie de datos.

Estándares: Muestras con los valores conocidos por el analista y usados para calibrar equipo y cotejar la calibración a través de una prueba analítica. En un programa QA/QC de laboratorio, los valores de los estándares deben exceder a los valores obtenidos para muestras de cumplimiento, de modo que el valor estándar más bajo esté cerca del límite de detección y el estándar más alto sea más alto que la muestra de cumplimiento más alta o muestra QC. Los estándares de al menos tres valores diferentes deben ser usados para calibración, y deben ser construidos de al menos dos fuentes diferentes.

Valor de activación: Aquellos valores de CDB, CDU o B2MU, que activen alguna acción según prescrito en la sección de vigilancia médica del texto reglamentario de la regla final de cadmio. Para CDB, los valores de activación son 5, 7, 10 y 15 $\mu\text{g}/\text{l}$. Para CDU, los valores de activación son 3, 5, 10, y 15 $\mu\text{g}/\text{g CRTU}$. Para B2MU, los valores de activación son 300, 500, 1000 y 1500 $\mu\text{g}/\text{g CRTU}$. (Nótese que los valores de activación pueden variar como una función de tiempo.)

Valor teórico (o cantidad teórica): La concentración informada de una muestra de control de calidad (o estándar de calibración), derivada de caracterizaciones previas de la muestra.

Valor o valor de medición: El resultado numérico de una medición.

Variancia: Una medida de la distribución o difusión de una serie de datos alrededor de la media; la variancia es la suma de los cuadrados 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 procedimientos para caracterizar y mantener la calidad de los resultados analíticos derivados del 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 por el programa de monitoreo médico están resumidos en al Tabla 1. Basado sobre la información

disponible, los DQOs presentados en la Tabla 1 debe ser alcanzable por la mayoría de los laboratorios que ofrecen los análisis requeridos comercialmente; OSHA recomienda que sólo laboratorios que cumplan con estos DQOs sean usados para el análisis de muestras biológicas recogidas para monitoreo de exposición a cadmio.

TABLA 1.—OBJETIVOS DE CALIDAD DE DATOS RECOMENDADOS (DQOS) PARA PROGRAMA DE MONITOREO MÉDICO DE CADMIO

Analito/concentraciones agregadas	Límite de detección	Presición (CV) (%)	Exactitud
Cadmio en sangre.....	0.5 µg/l.....	±µg/l or 15% de la media.
≤2 µg/l.....	40	
>2 µg/l.....	20	
Cadmio en orina.....	0.5 µg/g creatinina.....	±µg/l or 15% de la media.
≤2 µg/l creatinina.....	40	
>2 µg/l creatinina.....	20	
β-2-microglobulina en orina:			
10 µg/g creatinina.....	100 µg/g creatinina.....	5	±15% de la media.

Para satisfacer los DQOs presentados en la Tabla 1, OSHA dispone las siguientes guías:

1. Los procedimientos para la recolección y manejo de sangre y orina están especificados (Sección 3.4.1 de este protocolo);
2. Métodos analíticos preferidos para el análisis de CDB, CDU y B2MU están definidos (y un método para la determinación de CRTU también está especificado, ya que los resultados de CDU y B2MU deben ser normalizados al nivel de CRTU).
3. Hay procedimientos descritos para identificar laboratorios con probabilidad de proveer el análisis requerido en una manera precisa y confiable;
4. Estas guías (Secciones 3.2.1 a 3.2.3 y Sección 3.3) incluyen recomendaciones en relación a los programas de QA/QC internos para laboratorios participantes, así como niveles de eficiencia mediante participación en un programa interlaboratorio de eficiencia, así como los niveles de eficiencia mediante participación en programa interlaboratorio de eficiencia;
5. Procedimientos de QA/QC de archivo de expedientes (Sección 3.3.2), y para informe de resultados están especificados (Sección 3.3.3); y
6. Procedimientos de QA/QC para interpretar resultados de monitoreo médico están especificados (Sección 3.4.3).

Los métodos recomendados para el monitoreo biológico de los trabajadores elegibles son:

1. El método de Stoeppler y Brandt (1980) para las determinaciones de CDB (límite de detección: 0.5 µg/l);
2. El método de Pruszkowska et al. (1983), para determinaciones de CDU (límite de detección: 0.5µg/l de orina); y
3. El juego de prueba Pharmacia Delphia (Pharmacia 1990), para la determinación de B2MU (límite de detección: 100 µg/l de orina).

Debido a a que ambos el CDU y el B2MU deben ser informados en µg/g CRTU, se recomienda una determinación independiente de CRTU. Así, ambos los métodos de OSHA Salt Lake City Technical Center (OSLTC) y Jaffe (Du Pont, sin fecha) para la determinación de CRTU están especificadas bajo este protocolo (i.e., cualquiera de estos dos métodos puede ser usado). Nótese que aunque los límites de detección no están informados para ninguno de estos métodos de CRTU, el alcance de las mediciones esperadas para CRTU (0.9-1.7 µg/l), están muy sobre el límite probable de detección para cualquiera de estos métodos (Harrison, 1987).

Los laboratorios que usan métodos alternos deben someter datos suficientes a los médicos responsables que demuestren que el método alternativo es capaz de satisfacer los objetivos de calidad de datos definidos del programa. Tales laboratorios también deben someter un plan de QA/QC que documente la ejecución del método alternativo en manera enteramente equivalente a los planes 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 hayan satisfecho las recomendaciones de QA/QC. Un requisito del programa de monitoreo médico mandado bajo la regla de cadmio es que médicos responsables tienen el deber de emplear laboratorios para ejecutar los análisis requeridos de CDB, CDU y B2MU de las muestras biológicas recogidas de los trabajadores elegibles (párrafo (l)(1)(iv) de la regla final). Al determinar qué laboratorios emplear para este propósito, estos médicos deben revisar los datos de eficiencia y QA/QC sometidos a ellos por los laboratorios participantes.

Los laboratorios participantes deben demostrar eficiencia para cada analito (CDU, CDB y B2MU), muestreados bajo el programa de monitoreo biológico. Los laboratorios participantes envueltos en el análisis de CDU y B2MU también deben demostrar eficiencia para análisis de CRTU, o proveer evidencia de un contrato con eficiencia en análisis de CRTU.

3.2.1 Recomendaciones para elegir entre los laboratorios existente

OSHA recomienda que los laboratorios existentes provean análisis comercial para CDB, CDU y B2MU para el programa de monitoreo médico satisfaga los siguientes criterios:

1. Debe haber realizado análisis comerciales del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU) sobre bases regulares por los últimos dos años;
2. Debe proveer al médico responsable de un plan de QA/QC interno.
3. Si realiza análisis de CDU o B2MU, el laboratorio participante debe estar acreditado por el CAP para análisis de CRTU y debe estar matriculado en el estudio de CAP correspondiente (nótese que credenciales alternos pueden ser aceptables, pero la aceptabilidad debe ser determinada por el médico responsable); y,
4. Debe estar matriculado en el programa de comparación interlaboratorio CTQ para el analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU).

Los laboratorios participantes deben someter la documentación apropiada que demuestre cumplimiento con los criterios antes mencionados 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 8 trimestres consecutivos, y que el período designado por el término "análisis regular" es al menos un trimestre):

1. Copias de informes de laboratorio que provean resultados de análisis regulares del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU);
2. Copias de uno o más contratos firmados y ejecutados para la provisión de análisis regulares del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU); o,
3. Copias de facturas mandadas a uno o más clientes pidiendo el pago por la provisión de análisis regulares del analito apropiado (CDB, CDU y/o B2MU). Cualquiera que sea la forma de la documentación sometida, los procedimientos analíticos específicos conducidos deben ser identificados directamente. Las formas que sean copiadas para la submisión al médico responsable también debe identificar al laboratorio que proveyó los análisis.

Para demostrar cumplimiento con el segundo de los criterios antes mencionados, el laboratorio debe someter al médico responsable un plan de QA/QC interno que detalle 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 B2MU). Los procedimientos para programas de QA/QC internos 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 para análisis de creatinina (CRTU); el plan QA/QC y el análisis de caracterización para CRTU debe venir de un laboratorio que lleve a cabo análisis de CRTU, aún si el análisis de CRTU es ejecutado en un laboratorio contratado.

Los laboratorios que se matriculen en el programa CTQ (para satisfacer el último de los criterios anteriores), debe remitir, con la solicitud de matrícula, una cuota inicial de aproximadamente \$100 por analito. (Nótese que esta cuota es sólo un estimado, y está sujeta a revisión sin notificación.) Los laboratorios deben indicar en la solicitud que están de acuerdo en hacer llegar los resultados de las pruebas de eficiencia mandadas por el CTQ 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 código que le será provisto al laboratorio en la hoja de confirmación inicial, de conformidad con la identificación de los análisis específicos para los cuales el laboratorio está participando. La confirmación de participación será enviada por el CTQ a los médicos designados por el laboratorio solicitante.

3.2.2 Revisión recomendada de los laboratorios seleccionados para ejecutar análisis.

Seis meses después de ser seleccionado inicialmente para realizar determinaciones de analitos, el status de los laboratorios participantes debe ser revisado por médicos responsables. Tales revisiones entonces deben ser repetidas cada seis meses o cada vez que se reciba documentación de eficiencia o QA/QC adicional (lo que ocurra primero).

Tan pronto como el médico responsable haya recibido los resultados QTC de las tres primeras rondas de pruebas de eficiencia (i.e., tres series de tres muestras para cada CDU, CDB y/o B2MU), para un laboratorio participante, el status de la participación continuada del laboratorio debe ser revisado. Durante el mismo período inicial de 6 meses, los laboratorios participantes también deben proveer a los médicos responsables de los resultados de su programa de monitoreo interno de QA/QC usado para evaluar la ejecución de cada analito (CDB, CDU y/o B2MU), para el cual el laboratorio ejecute determinaciones. Esta información debe ser sometida usando las formas y documentación apropiada.

El status de cada laboratorio participante debe ser determinado para cada analito (i.e., siempre que el laboratorio satisfaga las guías de eficiencia basado sobre las muestras de eficiencia mandadas por el CTQ y los resultados del programa QA/QC interno del laboratorio). Para mantener la

competencia para análisis de de CDB, CDU y B2MU durante la primera revisión, el laboratorio debe satisfacer los requisitos de ejecución para al menos dos de tres de las muestras de eficiencia provistas en cada una de las rondas completadas durante el período de seis meses. La eficiencia para el analito(s) debe ser mantenida para el cual el laboratorio conduzca determinaciones.

Para continuar la participación para CDU y/o B2MU, los laboratorios también deben mantener la acreditación para análisis de CRTU en el programa y participar en los estudios CAP, o deben contratar los análisis de CDU y B2MU al laboratorio que satisfaga estos requisitos (o que puedan proveer documentación de acreditación/participación en un programa equivalente).

El requisito de ejecución para análisis de CDB según definido como un resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ sangre 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 para redefinir el intervalo aceptable para valores CDB bajo es exhortar al informado apropiado de los valores actuales obtenidos durante la medición: los laboratorios, por lo tanto, no serán penalizados (en términos de un alcance estrecho de aceptabilidad), por informar concentraciones medidas menores de $1 \mu\text{g/l}$.

El requisito de ejecución para el análisis de CDU está definido como un resultado analítico dentro de $\pm 1 \mu\text{g/l}$ orina o 15% de la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiban una media de consenso menor de $1 \mu\text{g/l}$ orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración entre el límite de detección del análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$ orina. Los laboratorios también deben demostrar eficiencia en el análisis de creatinina según definido por el CAP. Nótese que informar resultados de CDU, para propósitos distintos de muestras de eficiencia CTQ (i.e., muestras de cumplimiento) debe estar acompañado por los resultados de análisis para CRTU, y estas dos series de resultados deben ser combinados para proveer una medida de CDU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

Este requisito de ejecución para B2MU está definido como resultados analíticos dentro de $\pm 15\%$ de la media de consenso. Nótese que informar resultados de B2MU, con propósitos distintos de muestras de eficiencia CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), deben estar acompañados por los resultados de análisis para CRTU, y estas dos series de resultados deben ser combinados para proveer una medida de B2MU en unidades de $\mu\text{g/g}$ CRTU.

No hay cotejos de ejecución recomendados para análisis de CRTU. Según establecido previamente, los laboratorios que ejecutan análisis de CRTU en apoyo a análisis de CDU o B2MU deben estar acreditados por el CAP, y participar en el estudio del CAP de CRTU.

Siguiente a la primera revisión, el status de cada laboratorio participante debe ser re-evaluado a intervalos regulares (i.e., correspondiente al recibo de resultados de cada ronda sucesiva de prueba

de eficiencia y la submisión de informes del programa interno de QA/QC del laboratorio).

Después de un año de recopilar resultados de muestras de eficiencia, debe añadirse el siguiente criterio a la serie de criterios usados para determinar el status del laboratorio participante (para analizar CDB, CDU y/o B2MU). Un laboratorio participante no debe fallar en los requisitos de ejecución para 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 este requisito no sustituye, sino que suplementa, la recomendación de que el laboratorio debe satisfacer el criterio de ejecución para la menos dos de las tres muestras probadas para cada ronda del programa.

3.2.3 Las recomendaciones para seleccionar entre Laboratorios de Constitución Reciente (o Laboratorios que previamente fallaran en cumplir con las guías del 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 conformado previamente con estas 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 interno que detalle los procedimientos de operación estándar a ser adoptados para satisfacer las guías de QA/QC (guías para programas internos de QA/QC 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 haya de hacerse determinaciones;
3. Someter al médico responsable los resultados, del período inicial de seis meses, del programa interno de QA/QC para cada analito para el cual haya de hacerse determinaciones (si no se ha conducido análisis comerciales previamente, debe completarse un mínimo de de dos simulacros de juicio de estandarización para cada analito por mes, por un período de seis meses);
4. Inscribir el programa de CTQ para el analito para el cual haya de hacerse determinaciones y hacer arreglos para hacer que el programa CTQ someta la confirmación inicial de los resultados de participación y pruebas 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 al laboratorio para participación en el programa de monitoreo biológico;
5. Los laboratorios que busquen participación en análisis de CDU y/o B2MU deben someter al médico responsable la documentación de la acreditación por el CAP para análisis CRTU

ejecutados en conjunción con determinaciones de CDU y/o B2MU (si los análisis de CRTU son conducidos por un laboratorio de contrato, este laboratorio debe someter prueba de la acreditación CAP al médico responsable); y

6. Debe someterse documentación en la forma apropiada.

Para participar en análisis de CDB, CDU y/o B2MU, el laboratorio debe satisfacer los criterios anteriores para un mínimo de dos de tres muestras de eficiencia provistos en cada una de las tres rondas del programa CTQ durante un período de seis meses; este procedimiento también debe ser completado para cada analito apropiado. La eficiencia debe ser mantenida para cada analito para continuar con la participación. Nótese que los laboratorios que buscan participación para CDU o B2MU también deben tratar los requisitos de ejecución para CRTU, lo que envuelve proveer evidencia de acreditación por el CAP y participación en los estudios del 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% del la media de consenso (lo que sea mayor). Para muestras que exhiben 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 razonable para valores 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 un margen 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 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 menor de $1 \mu\text{g/l}$ de orina, el requisito de ejecución está definido como una concentración que cae entre el límite de detección de análisis y un máximo de $2 \mu\text{g/l}$ de orina. Los requisitos de ejecución para el análisis de CRTU acompañante (definido por la CAP), también debe ser cumplido. Nótese que el informe de resultados de CDU, que no sean para propósitos de pruebas de eficiencia de CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), deben estar acompañadas de los resultados de los análisis de CRTU, y estas dos series de resultados deben ser combinadas para proveer una medida 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 el informe de resultados de B2MU, para propósitos distintos de pruebas de eficiencia CTQ (i.e., muestras de cumplimiento), deben ser acompañadas por los resultados de análisis de CRTU, estas dos series de resultados deben ser combinadas para proveer una medida 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 status de esta aprobación debe ser periódicamente revisado por el médico responsable como para los criterios presentados bajo la Sección 3.2.2.

Los laboratorios que previamente no hayan logrado la aprobación del médico responsable para conducir determinaciones de uno o más analitos debido a la falta de cumplimiento con los criterios definidos anteriormente para los laboratorios existentes (Sección 3.2.1), pueden obtener aprobación al satisfacer los criterios para los laboratorios recientemente formados, definidos bajo esta sección: para estos laboratorios, el segundo de los criterios antes mencionados puede ser satisfecho al someter una nueva serie de análisis de caracterización para cada analito para el cual se haga determinaciones.

La re-evaluación de estos laboratorios es a discreción de parte del médico responsable. La re-evaluación, que normalmente toma alrededor de seis meses, puede ser expedida si el laboratorio puede alcanzar 100% de cumplimiento con los criterios de eficiencia usando seis muestras de cada analito sometido al programa CTQ durante las primeras dos rondas de las pruebas de eficiencia.

Para laboratorios que busquen la re-evaluación para análisis de CDU o B2MU, las guías para análisis de CRTU por el CAP, y participación en el programa de estudio del CAP (o acreditación/participación en un programa equivalente).

3.2.4 Futuras modificaciones a las guías de protocolo

Según los laboratorios participantes obtienen experiencia con los análisis de CDU, CDB 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 estos métodos. OSHA, por lo tanto, puede elegir recomendar guías de ejecución más estrictas en el futuro, según la ejecución general de los laboratorios participantes mejora.

3.3 Guías para archivo de expedientes e informes

Para cumplir con estas guías, los laboratorios participantes deben satisfacer las recomendaciones de ejecución y eficiencia, así como las siguientes disposiciones de archivo de expedientes e informado.

Si un laboratorio participante no logra alcanzar las disposiciones de estas guías, se recomienda que el médico responsable desapruere análisis subsiguientes de las muestras biológicas por ese laboratorio hasta que demuestre cumplimiento con estas guías. De ser desaprobado, las muestras biológicas deben ser mandadas a un laboratorio que pueda demostrar cumplimiento con estas guías, al menos hasta que el laboratorio anterior sea re-evaluado por el médico responsable y se halle que está en cumplimiento.

Los siguientes procedimientos de archivo de expedientes e informado debe ser practicado por los laboratorios participantes.

3.3.1 Procedimientos internos de Seguridad de calidad/control de calidad.

Los laboratorios que participan en el programa de monitoreo de cadmio deben desarrollar y mantener un programa interno de seguridad de calidad/control de calidad que incorpore 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, también debe establecerse un programa para CRTU.

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); procedimiento de preparación de muestras; parámetros de instrumentos; procedimientos de calibración; y cálculos. La documentación de los procedimientos de QA/QC debe ser suficiente para identificar los problemas analíticos, definir los criterios bajo los cuales los análisis de muestras de cumplimiento serán suspendidos y describir procedimientos para acción correctiva.

3.3.1.1 Procedimientos QA/QC para establecer control de análisis de CDB y CDU

El programa de QA/QC para CDB y CDU debe tratar, como mínimo, los procedimientos envueltos en calibración, establecimiento de límites de control, análisis QC interno y mantener control, y protocolos de acción correctiva. El laboratorio participante debe mantener y desarrollar procedimientos para asegurar que el análisis de las muestras de cumplimiento estén dentro de los límites de control, y que estos procedimientos estén bien documentados en un plan de QA/QC.

Se presenta un protocolo de QA/QC en el Anejo 1. Este anejo es ilustrador de los procedimientos que deben tratarse en un programa QA/QC apropiado.

Calibración. Antes de que se conduzca pruebas analíticas, el instrumento analítico debe ser calibrado. La calibración debe ser ejecutada al comienzo de cada día en el cual se haga pruebas de QC y/o muestras de cumplimiento. Una vez la calibración esté establecida, puede hacerse las pruebas de las muestras de cumplimiento. No empece el tipo de muestras que se pruebe, alrededor de cada quinta muestra debe servir como un estándar para asegurar que se mantenga la calibración.

La calibración está siendo mantenida si la estándar está dentro de $\pm 15\%$ de su valor teórico. Si un estándar fuera más de $\pm 15\%$ de su valor teórico, la prueba habría excedido a los límites de control debido a error de calibración; toda la serie de muestras debe entonces ser reanalizada después de recalibrar, o los resultados deben ser vueltos a calcular basado sobre una curva estadística derivada de una serie de estándares.

Es esencial que el valor más alto de estándar analizado sea más alto que la muestra más alta

analizada; puede ser necesario, por lo tanto, probar un estándar alto al final de la prueba, que haya sido seleccionado basado sobre los resultados obtenidos durante el curso de la prueba (i.e., más alto que cualquier estándar analizado hasta ese punto).

Los estándares deben mantenerse frescos; según envejecen las muestras, deben ser comparadas con nuevos estándares y sustituidos por estándares nuevos, si es necesario.

Análisis interno de control de calidad. Las muestras QC internas deben ser determinadas dispersadas con análisis de muestras de cumplimiento. Como mínimo, estas muestras deben probarse a un índice de 5% de las muestras de cumplimiento o dos muestras por prueba analítica, lo que sea mayor. Si sólo se prueba dos muestras, deben contener diferentes niveles de cadmio.

Las muestras de QC interno pueden ser obtenidas como materiales de referencia comercialmente disponibles y/o pueden ser internamente preparadas. Las muestras internamente preparadas deben estar bien caracterizadas y trazadas, o comparadas a un material de referencia para el cual haya disponible material de referencia.

Los niveles de cadmio contenidos en muestras de QC no deben ser conocidos al analista antes de informar los resultados del análisis.

Los resultados de QC interno deben ser registrados o puestos en gráficas de manera que describa la recuperación de muestra y los límites de control de laboratorio.

Límites de control interno. El protocolo de laboratorio para evaluar análisis internos de QC por límites de control debe estar claramente definido. Los límites pueden estar basados sobre métodos estadísticos (por ejemplo, como 2σ de la recuperación media de laboratorio), o sobre límites de prueba de eficiencia (por ejemplo, $\pm 2 \mu\text{g}$ o 15% de la media, lo que sea mayor). Los límites estadísticos que exceden a $\pm 40\%$ deben ser re-evaluados para determinar el error de origen en el análisis.

Cuando se excede a los límites de laboratorio, el trabajo analítico debe terminar hasta que el error de origen sea determinado y corregido; las muestras de cumplimiento afectadas por el error deben ser reanalizadas. En adición, el protocolo de laboratorio debe tratar cualquier tendencia que se desarrolle que pueda estar desviando 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 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 ser señaladas en una forma apropiada, acompañada por la documentación de apoyo.

Además de estas acciones, los laboratorios deben incluir cualesquiera adicionales para asegurar que los datos precisos sean informados a los médicos responsables.

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. Marchandize, Community Bureau of Reference-BCR, Directorate General XII, Commission of 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 [As, Cd, Hg, Pb] a dos niveles.)

Cadmio en orina (CDU)

1. Centre de Toxicologie du Quebec, Le Centre Hospitalier de l'Universite Laval, 2705 boul. Laurier, Quebec, Que., Canada G1V 4 G2 (Preparado seis veces al año.)
2. National Institute of Standards and Technoly (NIST), Dept. of Commerce, Gaithersburg, MD; tel (301) 975-6776. (Preparado como SRM 2670 orina congelada-seca [metales]; la serie incluye niveles elevados y normales de metales; cadmio está certificado para nivel elevado de 88.0 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 *Procedimientos QA/QC para establecer control de análisis de B2MU*

Debe desarrollarse un plan escrito, detallado, de QA/QC para B2MU. El plan QA/QC debe contener un protocolo similar a aquellos protocolos desarrollados para los análisis de CDB/CDU. Las diferencias en análisis pueden ameritar algunas diferencias en protocolo, pero los procedimientos para asegurar la integridad analítica deben ser desarrollados y seguidos.

Los ejemplos de resúmenes de ejecución que pueden ser provistos incluyen mediciones de exactitud (i.e., los medios de valores medidos versus valores de activación para las muestras de control y precisión (i.e., basado sobre análisis duplicado). Se recomienda que las mediciones de

exactitud y precisión sean comparadas a aquellas informadas como alcanzables por el Pharmacia Delphia kit (Pharmacia 1990), para determinar si, y cuándo hayan surgido análisis insatisfactorios.

Si el error de medición de 1 o más de las muestras de control es más de 15%, la prueba excede al límite 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 informe para análisis comerciales de CDB, CDU y/o B2MU conducidos para el programa de monitoreo médico mandado bajo la regla de cadmio, los laboratorios participantes deben mantener la siguiente documentación para cada analito:

1. Para cada instrumento analítico en el cual se haga determinaciones de analito, los expedientes que relaten la calibración más reciente y análisis de muestra QC;
2. Para estos instrumentos, un expediente tabulado para cada analito, de aquellas determinaciones halladas estar dentro y fuera de los límites de control durante los pasados dos años;
3. Los resultados de los dos años previos del análisis de QC conducidos bajo el programa de QA/QC interno (esta información debe ser: Provista para cada analito para el cual se haga determinaciones y para cada instrumento analítico usado para este propósito, suficiente para demostrar que los programas QA/QC internos estén siendo ejecutados apropiadamente, y consistente con los datos mandados al médico responsable.
4. Copias duplicadas de resultados de monitoreo para cada analito mandadas a los clientes durante los cinco años anteriores, así como información asociada; el material de apoyo tal como formas de cadena de custodia también debe ser retenido; y,
5. Resultados de pruebas de eficiencia y materiales relacionados recibidos mientras participa en el programa interlaboratorio CTQ durante los pasados dos años; los resultados también deben ser tabulados para proveer un expediente de serie de error relativo (derivado por Sección 3.3.3, a continuación).

3.3.3 Procedimientos de informe

Los laboratorios participantes deben mantener estos documentos: planes de programas QA/QC; informes de status QA/QC; informes de programa de eficiencia QA/QC; e informes de datos analíticos. La información que debe ser incluida en estos informes está resumida en la Tabla 2; debe mandarse una copia de cada informe al médico responsable.

TABLA 2.—INFORME DE PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIOS PARTICIPANTES EN EL PROGRAMA DE MONITOREO MÉDICO DE CADMIO

Informe	Frecuencia (time frame)	Contenido
1 Plan del programa QA/QC..	Una vez (inicialmente).....	Una descripción detallada del protocolo QA/QC que establecerá el laboratorio para mantener el control de las determinaciones de los análisis.
2 Estatus del informe QA/QC.	Cada 2 meses.....	Resultado de las muestras QC incorporadas en una corrida regular para cada instrumento (sobre el período del último informe).
3 Informe de Eficiencia.....	Anejado a cada dato del informe	Resultado de eficiencia del año completo de las muestras al programa CTQ y resultados recientes de más de 100 muestras incorporadas en corridas regulares para cada instrumento.
4 Informe de datos analíticos..	Para todos los datos de los resultados del informe.	Fecha en que se recibieron; fecha en que fueron analizadas las muestras; información de una cadena custodia adecuada; tipo de análisis efectuado; resultado de análisis solicitados y copia de los informes más recientes de eficiencia.

Según se señala en la Sección 3.3.1, debe desarrollarse un plan de programa que documente los procedimientos de QA/QC internos (definidos bajo la Sección 3.3.1), a ser implantados por el laboratorio participante para cada analito; este plan debe proveer una lista que identifique a cada instrumento usado en hacer determinaciones de analito.

Debe escribirse un informe de status QA/QC bimensualmente para cada analito. En este informe, los resultados del programa QC durante el período de informe debe ser informado para cada analito de la siguiente manera: El número (N), de muestras QC analizadas durante el período; una tabla de los niveles de activación definidos para cada muestra y los valores medidos correspondientes; la media del valor F/T (según definido a continuación), para la serie de muestras QC corridas durante el período; y el uso $x \pm 2$ o (como se define a continuación) para una serie de muestras corridas durante el período como una muestra de precisión.

Según señalado en la Sección 2, y un valor F/T para una muestra QC es la razón de la concentración medida de analito a la concentración establecida (i.e., referencia) de analito para esa muestra QC. La ecuación a continuación describe la derivación de la media F/T para los valores, X:

$$\bar{X} = \frac{\sum (F/T)}{N}$$

La desviación estándar, σ , para estas mediciones está derivada usando la siguiente ecuación (nótese que 2σ es dos veces este valor):

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

El protocolo no mandatorio QA/QC (ver el anejo 3), indica que las muestras QC deben estar divididas en varios grupos discretos, y debe derivarse un estimado separado de precisión para cada grupo. Debe proveerse varios estimados de precisión para concentraciones que difieran en valor promedio. Estas medidas de precisión pueden ser usadas para documentar el mejoramiento de la ejecución combinada al estimado.

Los laboratorios participantes deben usar el programa de eficiencia de CTQ para cada analito. Los resultados de este programa serán mandados directamente por CTQ los médicos designados por el laboratorio participante. Los resultados de eficiencia del programa son usados para establecer la precisión de los resultados para cada laboratorio participante y deben ser provistos a los médicos responsables para uso en su análisis de tendencia. Un informe de eficiencia consistente en estos resultados de eficiencia debe acompañar a los informes de datos como un anejo.

Para cada analito, el informe de eficiencia deben incluir los resultados de las seis rondas de eficiencia anteriores, en el siguiente formato:

1. Número (N) de muestras analizadas;
2. Media de los niveles de activación, $(1/N)\sum T_i$ con T_i una media de consenso para la muestra;
3. Media de las mediciones, $(1/N)\sum M_i$, con M_i una medición de muestra;
4. Una medida de error definida por: $(1/N) \sum (T_i - M_i)^2$

Los informes de datos analíticos deben ser sometidos al médico responsable directamente. Para cada muestra, el informe debe incluir la siguiente información: La fecha en que se recibió la muestra; la fecha en que se analizó la muestra; información apropiada sobre la cadena de custodia; los tipos de análisis realizados; y los resultados de los análisis. Esta información debe ser informada en una forma similar a la forma provista. El informe de programa de eficiencia más reciente debe acompañar a los informes de datos analíticos (como un anejo).

Los intervalos de confianza para los resultados analíticos deben ser informados como $X \pm 2 \sigma$, con X el valor medido y 2σ la desviación estándar calculada según descrito anteriormente.

Para resultados de CDU o B2MU, los cuales son combinados con mediciones de CRTU para el informe apropiado, los límites de confiabilidad están derivados de los límites para CDU o B2MU, (p), y los límites para CRTU, (q), como sigue:

$$\frac{X}{Y} \pm \left(\frac{1}{Y^2} \right) (Y^2 \times p^2 + X^2 \times q^2)$$

Para estos cálculos, $X \pm p$ es la medición y el límite de confiabilidad para CDU o B2MU, y $Y \pm q$ es la medición y límite de confiabilidad para CRTU.

Los laboratorios participantes deben notificar a los médicos responsables tan pronto como reciban información que indique un cambio en su status de acreditación con el CTQ o el CAP. No debe esperarse que estos médicos esperen hasta que una notificación formal de cambio de status sea recibida del CTQ o CAP.

3.4 Instrucciones a los médicos

Los médicos responsables del monitoreo médico de los trabajadores expuestos a cadmio deben recoger las muestras biológicas de los trabajadores; deben entonces seleccionar los laboratorios para llevar a cabo el análisis requerido y deben interpretar los resultados analíticos.

3.4.1. Procedimientos de recolección y posesión de muestras

Muestras de sangre. Los siguientes procedimientos están recomendados para la recolección, embarque y almacenado de muestras de sangre para análisis de CDB, para reducir la variabilidad analítica; estas recomendaciones fueron obtenidas principalmente mediante comunicaciones personales con J.P. Weber del CTQ (1991), y de los informes por los Centros de Control de Enfermedades (CDC, 1986) y Stoeppler y Brandt (1980).

A la extensión posible, las muestras de sangre deben ser recogidas de los trabajadores a la misma hora del día. Los trabajadores deben ducharse o lavarse las manos y brazos concienzudamente antes de que se saquen las muestras de sangre. Los siguientes materiales son necesarios para recolección de muestras de sangre: frotos de alcohol, esponjas de gaza estériles; curitas; agujas (estériles) de acero de 1.5 pulgada y de 20 de grosor, etiquetas pre-impresas, torniquetes, sostenedores de envases al vacío, tubos de envase al vacío de tres ml. "libres de metal" (i.e., tapas azul oscuro), con EDTA como anticoagulante; y envases para embarque de espuma de estireno.

Las muestras de sangre son tomadas mediante venipunción. Cada tubo de tapa azul debe ser etiquetado o codificado para que el trabajador y la compañía antes de que se saque la muestra. (Se recomienda los tubos de tapa azul en lugar de los tubos de tapa roja, porque estas últimas pueden consistir en pigmento colorante rojo que contenga cadmio, lo que pudiera contaminar las muestras.) Inmediatamente después del muestreo, los tubos de envase al vacío deben ser concienzudamente mezclados 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 embarque al laboratorio participante para el análisis.

El CDC recomienda que las muestras de sangre sean embarcadas con un "cool pack" para mantener las muestras frías durante el embarque. Sin embargo, el CTQ rutinariamente embarca y recibe muestras para análisis de cadmio que no se han mantenido frías durante el embarque. El CTQ no ha hallado deterioro del cadmio en fluidos biológicos que fueran embarcados vía correo aéreo sin un agente enfriante, aunque estos envíos con frecuencia toman dos semanas en alcanzar su destino.

Muestras de orina. Lo siguiente son procedimientos recomendados para la recolección, embarque y almacenado de orina para análisis de CDU y B2MU, y fueron obtenidos principalmente mediante comunicaciones personales con J.P. Weber del CTQ (1991), y de informes por el CDC (1986), y Stoeppler y Brandt (1980).

Se recomienda las muestras de "mancha" sencilla. Como la B2MU puede degradarse en la vejiga, los trabajadores primero deben vaciar la vejiga y luego tomarse un vaso grande de agua al comienzo de la visita. Las muestras de orina deben entonces recogerse dentro de una hora. Debe recogerse muestras separadas para CDU y B2MU usando los siguientes materiales: vasos estériles de recolección de orina (250 ml); bolsas pequeñas sellables; etiquetas preimpresas; tubos de polipropileno o polietileno con tapas de rosca; guantes de laboratorio ("libres de metal"); y preservativos (según indicado).

El vaso de recolección sellado debe mantenerse en la bolsa de plástico hasta el momento de la recolección. Los trabajadores deben lavarse las manos con agua y jabón antes de recibir el vaso de recolección. El vaso de recolección no debe ser abierto hasta justo antes de la evacuación y el vaso debe ser sellado después de llenarse. Es importante que el interior del envase y la tapa no sean tocados por, ni entren en contacto el cuerpo, ropa u otras superficies.

Para análisis de CDU, se mueve el vaso suavemente para resuspender cualquier sólido, y se llena el tubo de 15-ml con de 10-12 ml de orina. El CDC recomienda la adición de 100 μl de HNO_3 concentrado, como un preservativo antes de sellar el tubo y luego congelar la muestra. El CTQ recomienda el mínimo manejo y no acidifica sus materiales de referencia de orina interlaboratorio antes del embarque, ni congela las muestras para embarque. En el CTQ, si la muestra de orina tiene mucho sedimento, la muestra es acidificada en el laboratorio para liberar cualquier cadmio en el precipitado.

Para B2MU, la muestra de orina debe ser recogida directamente en la 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 después de recogerse. Las muestras deben ser congeladas y almacenadas a -20 grados C hasta que se realice la prueba. La B2MU en las muestras debe ser estable por dos días al ser almacenada a 2-8 grados C, y por al menos dos meses a -20 grados C. Debe evitarse la congelación y descongelación repetidas para evitar la desnaturalización de B2MU (Pharmacia 1990).

3.4.2 Recomendaciones para evaluar laboratorios

Usando datos de error estándar y los resultados de las pruebas de eficiencia obtenidas del CTQ, (los médicos responsables pueden hacer una elección informada de qué laboratorio seleccionar para analizar muestras biológicas. En general, los laboratorios con pequeños errores estándar y poca disparidad entre los valores de activación y los valores medidos tienden a hacer determinaciones de muestra precisas y exactas. Los estimados de precisión provistos a los médicos con cada serie de resultados de monitoreo pueden ser comparados a los estimados de eficiencia y precisión previamente informados. Los últimos estimados de precisión deben ser 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 valores para los estimados de precisión). Si la precisión se estuviera deteriorando, los médicos pueden decidir usar otro laboratorio para estos análisis. La información de QA/QC provista por los laboratorios participantes a los médicos puede, por lo tanto, asistir a los médicos en la evaluación de la ejecución del laboratorio.

3.4.3 Uso e interpretación de resultados

Cuando el médico responsable haya recibido los resultados de CDB, CDU y/o B2MU, estos resultados pueden ser comparados a 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 a un nivel de acción, las acciones requeridas deben estar indicadas.

4.0 Trasfondo

El cadmio es un contaminante ambiental que ocurre naturalmente al cual los humanos están continuamente expuestos en comida, agua y aire. La ingestión diaria promedio de cadmio por la población de EEUU se estima que sea de 10-20 $\mu\text{g}/\text{día}$. La mayor parte de esta ingestión es vía oral, para la cual se estima la absorción en 4-7% (Kowal et al.1979). Una fuente adicional no ocupacional de cadmio es fumar tabaco; fumar un paquete de cigarrillos al día añade de 2-4 μg de cadmio al consumo diario, asumiendo la absorción vía inhalación de 25-35% (Nordeberg and Nordberg 1988; Friberg and Elinder 1988; Travis and Haddock, 1980).

La exposición a las emanaciones y polvos de cadmio en un escenario ocupacional donde las concentraciones de aire son 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 un escenario tal, la exposición ocupacional a cadmio ocurre principalmente vía inhalación, aunque puede ocurrir exposición adicional mediante la ingestión de material causada por las manos contaminadas si los trabajadores comen o fuman sin lavarse las manos. Algunas de las partículas que son inhaladas pueden ser ingeridas cuando el material se deposita en el tracto respiratorio superior, de donde puede ser liberado por el transporte mucociliar y ser tragado subsiguientemente.

El cadmio introducido al cuerpo mediante inhalación o ingestión es transportado la fracción de albúmina del plasma sanguíneo al hígado, donde se acumula y es almacenado principalmente como una forma ligada unida a la proteína Metalotioneína. El cadmio ligado a la metalotioneína es la principal forma de cadmio subsiguientemente transportada al riñón; es en estos dos órganos, el riñón y el hígado, en los cuales se acumula la mayor carga de cadmio corporal. Tanto como la mitad del total de la carga de cadmio corporal puede ser hallada en los riñones (Nordberg and Nordberg 1988).

Una vez el cadmio haya entrado al cuerpo, la eliminación es lenta; alrededor de 0.02% es excretada por día vía eliminación urinaria/fecal. La media-vida de todo el cuerpo para cadmio es de 10-35 años, disminuyendo ligeramente según aumenta la edad (Travis and Haddock, 1980).

La acumulación continua de cadmio es la base para su toxicidad crónica no carcinogénica. Esta acumulación hace del riñón el órgano de ataque en el cual primero se observa la toxicidad del cadmio (Piscator 1964). El daño renal puede ocurrir cuando los niveles de cadmio en la corteza renal se acercan a 200 µg/g peso-tejido mojado (Travis and Haddock 1980).

La distribución cinética e interna del cadmio en el cuerpo es compleja y depende de si la exposición ocupacional a cadmio es continuada o ha terminado. En general, el cadmio en la sangre está relacionado a la exposición reciente a cadmio, mientras que el cadmio en la orina refleja exposición acumulativa (i.e., carga corporal total) (Lauwerys et al. 1976; Friberg and Elinder 1988).

4.1 Efectos de salud

Los estudios de trabajadores en una variedad de industrias indican que la exposición crónica a cadmio puede estar ligada a varios efectos adversos de salud, incluyendo disfunción renal, función pulmonar reducida, enfermedad pulmonar crónica y cáncer (Federal Register 1990). Los sitios primarios para cáncer asociado con cadmio parecen ser el pulmón y la próstata.

Cáncer. La evidencia para asociación entre cáncer y la exposición a cadmio viene de estudios con animales y estudios epidemiológicos. Pott (1965) halló una elevación estadísticamente significativa en la incidencia de cáncer prostático entre una cohorte de trabajadores del 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 estimados suficientemente cuantitativos de exposición a cadmio para permitir la evaluación de las relaciones dosis-respuesta entre exposición a cadmio y

cáncer pulmonar. Se halló un exceso estadísticamente significativo de cáncer pulmonar atribuido a la exposición a cadmio en este estudio, aún después de justificar las variables confusoras tales como coexposición a arsénico y hábitos de fumar (Meridian Research, Inc. 1989).

La evidencia para cuantificar un enlace entre cáncer pulmonar y exposición a cadmio viene de un único estudio (Takenaka et al. 1983). En este estudio, la relación dosis-respuesta desarrollada de datos sobre 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 datos sobre animales. Los estudios de inyecciones a animales también sugieren una asociación entre exposiciones a cadmio y cáncer, particularmente observaciones de una incidencia de tumores en sitios remotos del sitio de inyección. La International Agency for Research on Cancer (IARC)(Supplement 7, 1987), indica que esto, y evidencia relacionada, es suficiente para clasificar el cadmio como un carcinógeno animal. Sin embargo, los resultados de estos estudios de animales no pueden ser usados para cuantificar los riesgos que acompañan a las exposiciones ocupacionales debidas a las diferencias en rutas de exposición (Meridian Research, Inc. 1989).

Basado sobre los estudios antes citados, la Agencia de Protección Ambiental de EEUU (EPA), clasifica el cadmio como "B1", un probable carcinógeno humano (USEPA 1985). IARC en 1987 recomendó que el cadmio sea listado como un probable carcinógeno humano.

Disfunción renal. El más prevalente efecto no maligno observado entre trabajadores crónicamente expuestos a cadmio es la disfunción renal. Inicialmente, tal disfunción es manifestada por proteinuria (Meridian Research 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 pérdida de electrolitos, ácido úrico, calcio, aminoácidos y fosfato. Las proteínas comúnmente excretadas incluyen β 2-microglobulina (B2M), proteína fijadora de retinol (RBP), cadenas ligeras de inmunoglobulina y lisozima. La excreción de proteínas de bajo peso molecular es característica de daño a los tubos proximales del riñón (Iwao et al. 1980).

La exposición a cadmio también puede llevar a la excreción urinaria de proteínas de alto peso molecular tales como albúmina, inmunoglobulina G, y glicoproteínas (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). La excreción de proteínas de alto peso molecular es indicadora de daño a los glomérulos de los riñones. Bernard et al. (1979), sugiere que el daño a los glomérulos asociado con cadmio y el daño a los tubos proximales de los riñones se desarrollan independientemente entre sí, pero pueden ocurrir en el mismo individuo.

Varios estudios indican que el comienzo de la proteinuria de bajo peso molecular es señal de daño renal irreversible (Friberg et al. 1974; Roels et al. 1982; Piscator 1984; Elinder et al. 1985; Smith et al. 1986). Para muchos trabajadores, una vez los niveles suficientemente altos de B2M son observados en asociación con exposición a cadmio, tales niveles no parecen regresar al nivel

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 cesar la exposición a cadmio (Elinder et al, 1985). Otros investigadores han alcanzado conclusiones similares (Frieburg testimony, OSHA docket exhibit 29, Elinder testimony, OSHA docket exhibit 55, and OSHA dockets exhibits 8-86B). Tales observaciones no son universales, sin embargo (Smith et al. 1986; Tsuchiya 1976). Los estudios en los cuales no se ha observado proteinuria, sin embargo, pueden haber iniciado el reavalúo demasiado pronto (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989; Roels 1989).

Se llevó a cabo un avalúo cuantitativo de los riesgos de desarrollo de exposición a cadmio usando los datos de Ellis et al. (1984) y Falck 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 a cadmio acumulativo entre 5 y 100 $\mu\text{g}\text{-años}/\text{m}^3$ corresponden a la probabilidad de una en mil de desarrollar disfunción renal.

Cuando la exposición a cadmio continúa pasado el comienzo del daño renal temprano (manifestado como proteinuria), puede ocurrir nefrotoxicidad crónica (Meridian Research, Inc. 1989; Roth Associates, Inc. 1989). La uremia, que es la pérdida de la capacidad del glomérulo para filtrar adecuadamente la sangre, puede resultar. Esta condición lleva a serios disturbios de las concentraciones de electrolitos, lo que puede resultar en varias complicaciones clínicas, incluyendo arterosclerosis, hipertensión, pericarditis, anemia, tendencias hemorrágicas, inmunidad celular deficiente, cambios óseos y otros problemas. El progreso de la enfermedad puede requerir diálisis o transplante de riñón.

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

4.2 Objetivos de monitoreo médico

A tenor con la observación de de que la enfermedad renal tiende a ser la manifestación clínica más temprana de toxicidad, la norma final de cadmio manda que los trabajadores elegibles deben ser médicamente monitoreados para prevenir esta condición (así como cáncer inducido por cadmio). Los objetivos del monitoreo médico por lo tanto, son: Identificar a los trabajadores con riesgo

significativo de efectos adversos a la salud debido a exposición crónica, excesiva, a cadmio; evitar futuros casos de enfermedad inducida por cadmio; detectar y minimizar la enfermedad inducida por cadmio existente; e identificar a los trabajadores con mayor necesidad de intervención médica.

La meta general del programa de monitoreo médico es proteger a los trabajadores que puedan estar expuestos continuamente a cadmio durante una vida de trabajo de 45 años. Consistente con esta meta, el programa de monitoreo médico debe asegurar que:

1. Los niveles actuales de exposición permanezcan lo suficientemente bajos para evitar la acumulación de cargas corporales de cadmio suficientes para causar enfermedad en el futuro mediante monitoreo de CDB como indicador de reciente exposición a cadmio;
2. Las cargas corporales acumulativas, especialmente entre trabajadores con exposiciones históricas indefinidas, permanezcan bajo los niveles potencialmente capaces de llevar a daño y enfermedad mediante el avalúo de CDU como indicador de exposición acumulativa de cadmio; y
3. Los efectos a la salud no están ocurriendo entre los trabajadores expuestos mediante la determinación de B2MU como 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, los eritrocitos y como un complejo de metalotioneína-cadmio. El complejo metalotioneína-cadmio representa el mecanismo de transporte primario para llevar cadmio al riñón. La concentración de CDB en la población general no expuesta promedia 1 µg Cd/l sangre entera, con los fumadores exhibiendo niveles más altos (ver la Sección 5.1.6). Los datos presentados en la Sección 5.1.6 muestran que 95% de la población general no expuesta ocupacionalmente a cadmio tiene niveles menores de 5 µg Cd/l.

Si las cargas corporales totales de cadmio permanecen bajas, las concentraciones de CDB indican reciente exposición (i.e., consumo directo). Esta conclusión está basada sobre datos que muestran que los fumadores de cigarrillos exhiben concentraciones de CDB de 2-7 µg/l, dependiendo del número de cigarrillos fumados por día (Nordberg and Nordberg 1988), mientras los niveles de CDB para aquellos que dejan de fumar regresan a los valores de la población general (aproximadamente 1 µg/l), dentro de varias semanas (Lauwerys et al. 1976). Basado sobre estas observaciones, Lauwerys et al. (1976) concluyó que el CDB tiene una media vida biológica de unas cuantas semanas a menos de tres meses. Según indicado en la Sección 3.1.6, la 95ta percentila superior para niveles de CDB observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos a cadmio es 5 µg/l, lo que sugiere que el límite superior absoluto informado para fumadores por Nordberg y Nordberg puede haber sido afectado por un valor extremo (i.e., más de 2 σ 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 un historial de exposición crónica a cadmio, quienes han almacenado acumulaciones de cadmio significativas en los riñones/hígado, parte de las concentraciones de CDB aparecen para indicar carga corporal. Si tales trabajadores son removidos de la exposición a cadmio, sus niveles de CDB permanecen elevados, posiblemente por años, reflejando acumulaciones de cadmio previas a largo término en los tejidos del cuerpo. Esta condición tiende a ocurrir, no obstante, sólo después de algunos valores umbral de exposición y, posiblemente, indica la capacidad de los tejidos del cuerpo para acumular cadmio que no puede ser excretado fácilmente (Friberg and Elinder 1988; Nordberg and Nordberg 1968).

El CDU es ampliamente usado como un 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 $\mu\text{g Cd/g CRTU}$ (ver Sección 5.2.1). El modelo metabólico para CDU es menos complicado que el CDB, ya que el CDU depende en gran manera de la carga corporal (i.e., riñón), de cadmio. Sin embargo, una pequeña proporción de CDU aún puede atribuirse a exposición reciente a cadmio, particularmente si ocurrió exposición a altas concentraciones aerosuspendidas de cadmio. Nótese que el CDU está sometido a mayores variaciones individuales y día por día que el CDB, de modo que se recomienda mediciones repetidas para evaluaciones de CDU.

El CDU está ligado principalmente a la metalotioneína, no importa si el cadmio se origina de la metalotioneína en el plasma o del cúmulo de cadmio en los túbulos renales. Por lo tanto, la medición de la metalotioneína en orina puede proveer información similar al CDU, mientras evita los problemas de contaminación que pueden ocurrir durante la recolección y manejo de orina para análisis de cadmio (Nordberg and Nordberg 1988). No obstante, actualmente no hay un disponible un método comercial para la determinación de metalotioneína en los niveles de sensibilidad requeridos bajo la regla final de cadmio; por lo tanto, se recomienda el análisis de CDU.

Entre la población general no expuesta ocupacionalmente, los niveles de CDU promedian menos de $1 \mu\text{g/l}$ (ver la Sección 5.2.7). Normalizado para creatinina (CRTU), la concentración promedio de CDU en la población general es menos de $1 \mu\text{g/g CRTU}$. Según el cadmio se acumula a lo largo de la vida, el CDU aumenta con la edad. También, los fumadores de cigarrillos pueden acumular el doble de la carga corporal de cadmio que los no fumadores, el CDU es ligeramente más alto en los fumadores que en los no fumadores aún varios años después de haber dejado de fumar (Nordberg and Nordberg 1988). A pesar de las variaciones debidas a la edad y hábitos de fumar, 95% de los no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben niveles de CDU menores de $3 \mu\text{g/g CRTU}$ (basado sobre los datos presentados en la Sección 5.2.7).

Alrededor de 0.02% de la carga corporal de cadmio es excretada diariamente en la orina. Cuando la concentración de cadmio crítica (alrededor de 200 ppm), en el riñón es alcanzada, o si hay suficiente disfunción renal inducida por cadmio, se observan dramáticos aumentos en CDU (Nordberg and Norberg 1988). Sobre 200 ppm, sin embargo, las concentraciones de CDU cesan de ser un indicador de carga corporal de cadmio y en su lugar son un índice de fallo renal.

La proteinuria es un índice de disfunción renal y está definido por OSHA como daño material. Varias pequeñas proteínas pueden ser monitoreadas como marcadores para proteinuria. Bajo niveles indicadores de proteinuria, estas pequeñas proteínas pueden ser indicadores de riesgo aumentado de enfermedad tubular renal inducida por cadmio. Los analitos útiles para monitorear el daño tubular renal inducido por cadmio incluyen:

1. β -2-Microglobulina (B2M), actualmente el avalúo mas ampliamente usado para detectar disfunción renal, es el analito mejor caracterizado disponible (Iwao et al. 1980; Chia et al. 1989);
2. Proteína fijadora de Retinol (RBP) es más estable que la B2M en orina ácida (i.e., ocurre descomposición de B2M si el pH de la orina es menor de 5.5; tal descomposición puede resultar en falsos valores (i.e., bajos), de B2M [Bernard and Lauwerys, 1990]);
3. N-Acetyl-B-Glucosaminidasa (NAG), es el analito de un avalúo que es simple, barato, confiable y se correlaciona con los niveles de cadmio bajo 10 μ g/g CRTU, pero el avalúo es menos sensible que RBP o B2M (Kawada et al. 1989);
4. Metalotioneína (MT) se correlaciona con los niveles de cadmio y B2M y puede ser mejor predictor de cadmio que el CDU y B2M (Kawasa et al. 1989);
5. Glicoproteína Tamm-Horsfall (THG), aumenta ligeramente con niveles de cadmio aumentados, pero esta elevación es pequeña comparada los aumentos en albúmina urinaria, RBP, o B2M (Bernard and Lauwerys 1990);
6. Albúmina (ALB), determinada por el método biuret, no es suficientemente sensible para servir como un indicador temprano del comienzo de la enfermedad renal (Piscator 1962);
7. Albúmina (ALB), determinada por el método Amido Black, es sensible y reproducible, pero envuelve un procedimiento de largo tiempo (Piscator 1962);
8. Glicosaminaglican (GAG), aumenta entre los trabajadores del cadmio, pero el significado de este efecto es desconocido porque no se ha hallado relación entre GAG elevado y otros indicios de daño tubular (Bernard and Lauwerys 1990).

9. La Trehalase parece aumentar antes que la B2M entre los trabajadores del cadmio, pero el procedimiento para análisis es complicado y no confiable (Iwata et al. 1988); y

10. La calicreína es más observada en concentraciones bajas entre los trabajadores expuestos a cadmio que entre los controles normales (Roels et al. 1990).

De los analitos anteriores, la B2M parece ser el analito más ampliamente usado y mejor caracterizado para evaluar la presencia/ausencia de daño tubular renal inducido por cadmio (Kawada, Koyama and Suzuki 1989; Shaikh and Smith 1984; Nogawa 1984). Sin embargo, es importante que las muestras sean recogidas y manejadas como 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 es 300 $\mu\text{g/g}$ CRTU (Kjellstrom et al. 1922a; Buchet et al. 1980; y Kowal and Zirkes 1983). Este valor representa la 95ta o 97.5ta percentila superior de la excreción observada entre aquellos sin disfunción tubular (Elinder, exbt L-140-45, OSHA docket H057 A). En acuerdo a con estas conclusiones, la fecha presentada en la sección 5.3.7 de este protocolo generalmente indica que el nivel de 300 $\mu\text{g/g}$ CRTU aparece para definir el límite de disfunción renal. No está claro, sin embargo, que este nivel represente la 95ta percentila superior de los valores observados entre aquellos que no demuestran efectos de proteinuria.

Aunque los niveles elevados de B2MU parecen ser un indicador bastante específico de la enfermedad asociada con exposición a cadmio, otras condiciones que pueden llevar a niveles elevados de B2MU incluyen fiebres altas debidas a influenza, ejercicio físico extenso, enfermedad renal no relacionada con exposición a cadmio, linfomas y AIDS (Iwao et al. 1980; Schardun and van Epps 1987). Los niveles elevados de B2M observados en asociación con fiebres altas debidas a influenza, o al ejercicio físico extenso son transitorias y regresaran a los niveles normales una vez la fiebre ha remitido o los índices metabólicos hayan regresado a los valores de línea de base siguiente al ejercicio. Las otras condiciones ligadas a niveles elevados de B2M pueden ser diagnosticados como parte de un examen médico apropiadamente diseñado. Consecuentemente, el monitoreo de B2M, al ser acompañado por exámenes médicos regulares y determinaciones de CDB y CDU (como indicadores de presente y pasada exposición a cadmio), pueden servir como indicadores tempranos específicos de daño renal inducido por cadmio.

4.4 Criterios para monitoreo médico de los trabajadores del cadmio

El monitoreo de cadmio 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 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 y enfermedad renal irreversible.

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 como guía al médico responsable durante el proceso de tomar decisión. Para cada nivel de acción que sea excedido, hay mandada una respuesta específica. La secuencia de niveles de acción, y las acciones concurrentes están descritas en detalle en la regla final de cadmio.

Otros criterios usados en el proceso de toma de decisiones médicas se relacionan con las pruebas ejecutadas durante el examen médico (incluyendo la determinación de la capacidad del trabajador para usar respirador). Estos criterios, sin embargo, no son afectados por los resultados de las determinaciones de analito discutidas en los párrafos anteriores y consecuentemente, no serán considerados subsiguientemente en estas guías.

4.5 Definiendo para calidad y eficiencia de las determinaciones de analito

Según señalado en las Secciones 2 y 3, la calidad de una medición debe ser definida junto con su valor para interpretar apropiadamente los resultados. Generalmente, es necesario saber la exactitud y la precisión de una medición antes de que pueda ser apropiadamente evaluada. La precisión de los datos de un laboratorio específico indica la extensión a la cual estos resultados se desvían de los resultados promedio determinados de muchos laboratorios que realicen las mismas mediciones (i.e., en ausencia de una determinación independiente del verdadero valor de una medición). Nótese que los términos están definidos operacionalmente en relación a la manera en la cual sean usados en este protocolo. Las definiciones formales para los términos en *itálicas* usados en esta sección pueden hallarse en la lista de definiciones (Sección 2).

Otro criterio de calidad de datos requerido para evaluar apropiadamente los resultados de mediciones es el límite de detección de esa medición. Para que las mediciones sean útiles, el alcance de la medición que sea de interés para propósitos de monitoreo biológico debe yacer enteramente sobre el límite de detección definido para esa medición.

A la calidad general de los resultados de un laboratorio se da el término de ejecución de laboratorio. Un programa de monitoreo médico de laboratorio exitoso, por lo tanto, debe incluir procedimientos desarrollados para monitoreo y registro de ejecución de laboratorio; estos procedimientos pueden ser usados para identificar a los laboratorios más eficientes.

5.0 Vista general de pruebas de monitoreo médico para CDB, CDU, B2MU y CRTU

Para evaluar si los métodos disponibles para avalúo de CDB, CDU, B2MU y CRTU son adecuados para determinar los parámetros definidos por el nivel de acción propuesto, es necesario revisar los procedimientos disponibles para recolección, preparación y análisis de muestras. Históricamente se ha usado una variedad de técnicas para estos propósitos en la determinación de

cadmio en matrices biológicas (incluyendo CDB y CDU), y para las determinaciones de proteínas específicas en matrices biológicas (incluyendo B2MU). Sin embargo, sólo las técnicas más recientes son capaces de satisfacer la exactitud, precisión y sensibilidad requeridos (i.e., límite de detección), para monitoreo en los niveles mandados en la regla final de cadmio, mientras facilitan el análisis automatizado y el procesado rápido.

5.1 Midiendo cadmio en sangre (CDB)

El análisis de muestras biológicas para cadmio requiere disciplinas analíticas estrictas en relación a la recolección y manejo de muestras. En adición a los escenarios ocupacionales, donde la contaminación de cadmio sería aparente, el cadmio es un contaminante ambiental ubicuo y debe ejercerse mucho cuidado para asegurar que las muestras no se contaminen durante la recolección, preparación y análisis. Muchos reagentes químicos comunes se contaminan con cadmio a concentraciones que interfieran con el análisis de cadmio; debido al uso difundido de los compuestos de cadmio como pigmentos coloreados en plásticos y revestimientos, el analista debe monitorear continuamente los reagentes químicos de cada fabricante y los envases de recolección para evitar la contaminación de las muestras.

Guardar contra la contaminación de cadmio de las muestras biológicas es particularmente importante al analizar muestras de sangre porque las concentraciones de cadmio en muestras de sangre de las poblaciones no expuestas son generalmente menores 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 de sangre exceden a 5 µg/l (ACGIH 1991 y 1992). Este estrecho margen entre muestras expuestas y no expuestas requiere que se use cuidado excepcional al llevar a cabo determinaciones analíticas para monitoreo biológico para exposición ocupacional a cadmio.

Los métodos para cuantificar cadmio en sangre han mejorado durante los últimos 40 años principalmente debido a las mejoras en instrumentación analítica. También, debido a mejores en técnicas analíticas, hay menos necesidad de conducir preparaciones de muestras extensas de muchos pasos antes del análisis. La preparación compleja de muestras previamente requerida para aumentar la sensibilidad de método (para cadmio), y para reducir la interferencia por otros metales o componentes de la muestra.

5.1.1 Analytical Techniques Used to Monitor Cadmium in Biological Matrices

TABLA 3.—COMPARACIÓN ANALÍTICA DE PROCEDIMIENTOS/INSTRUMENTACIÓN PARA LA DETERMINACIÓN DE CADMIO EN PRUEBAS BIOLÓGICAS

Procedimientos analíticos	Límite de detección [ng/(g ó ml)]	Matriz biológica específica	Referencia	Comentarios
Llama atómica de absorción espectroscópica (FAAS).	≤1.0	Cualquier matriz....	Perkin-Elmer (1982).	No es lo suficientemente sensitiva para biomonitorearse sin la muestra de digestion extensa; quelación de metal y extracción de solvente orgánico.
Horno de grafito atómico de absorción espectroscópica (GFAAS).	0.04	Orina.....	Pruszkowska et al. (1983).....	Métodos alternos para análisis rutinarios de cadmio.
	≥0.20	Sangre.....	Stoeppler and Brandt (1980).....	
Acoplado-inductivamente Argón-plasma emisión espectroscópica (ICAP AES).	2.0	Cualquier matriz...	NIOSH (1984A).....	La muestra requiere una preparación externa y la concentración de metal con quelación de resina. La ventaja es simultánea para 10 análisis de metal como para 1 muestra.
Activación de neutrón espectroscópica (NA).....	1.5	In vivo (hígado).....	Ellis et al. (1983).....	Sólo disponible con el método in vivo para determinación directa del peso de cadmio en el tejido del cuerpo, detrimento; determinación absolute en referencia a materials de cadmio.
Dilusión de isótopo de masa espectroscópica (IDMS).....	<1.0	Cualquier matriz....	Michiedls and DeBievre (1986)....	Satisfactorio para la determinación absoluta de cadmio en materiales de referencia; detrimento. expensive.
Pulso diferencial de recapado anódico voltamétrico (DPASV).....	<1.0	Cualquier matriz....	Stoeppler and Brandt (1980).	Satisfactorio para la determinación de cadmio en materials de referencia; método eficiente para cotejar la precisión del método analítico.

Se ha usado un número de técnicas analíticas para determinar concentraciones de cadmio en materiales biológicos. Se presenta un sumario de las características de las técnicas más ampliamente usadas en la Tabla 3. La técnica más apropiada para monitoreo médico de cadmio es la espectroscopía de absorción atómica (AAS).

Para obtener una medición usando AAS, una fuente de luz (i.e., lámpara de cátodo hueco o lámpara de descarga libre de electrodo), que contenga el elemento de interés según el cátodo es energizado y la lámpara emite un espectro que es único para ese elemento. Esta fuente de luz es enfocada a través de una célula simple y una longitud de onda seleccionada es monitoreada por un monocrómetro y célula detectora. Cualesquiera átomos en estado de tierra en la muestra que pareen con aquellos del elemento de lámpara y estén en el camino de la luz emitida absorbe alguna de la luz y disminuye 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 de tierra del elemento correspondiente que estén en el camino 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 solvente y aspirada a un llama de alta temperatura como un aerosol. A altas temperaturas, el solvente se evapora rápidamente y el soluto es inicialmente solidificado; la mayoría de los elementos de muestra son entonces transformados en vapor atómico. Luego, un rayo de luz es enfocado sobre la llama y la cantidad de metal en la muestra puede ser determinado midiendo el grado de absorbencia de los átomos en el elemento blanco liberado por la llama en una longitud de onda característica.

Una técnica de absorción atómica más purificada, la AAS sin llama, substituye un horno de grafito electrotérmico por la llama. Una alícuota (10-100 μ l), de la muestra es pipetada al horno frío, que entonces es calentado rápidamente para generar un vapor atómico del elemento.

La AAS es un método sensitivo y específico para el análisis elemental de metales; su inconveniente principal es la absorción de trasfondo no especificada y la dispersión del haz de luz por las partículas de la muestra según se descompone a altas temperaturas; la absorbencia no específica reduce la sensitividad del método analítico. El problema de la absorbencia no específica y la dispersión puede ser reducido mediante pretratamiento de muestra extenso, tal como incineración y/o digestión ácida de la muestra para reducir su contenido orgánico.

Los instrumentos de AAS actuales emplean dispositivos de corrección de trasfondo para ajustar electrónicamente para absorción de trasfondo y dispersión. Un método común para corregir los efectos de trasfondo es usar una lámpara de arco de deuterio como una segunda fuente de luz. Una fuente de luz continua, tal como una lámpara de deuterio, emite un amplio espectro de longitudes de onda en vez de longitudes de onda específicas características de un elemento particular, como con el tubo de cátodo hueco. Con este sistema, la luz de la fuente primaria y la fuente columna pasan alternativamente a través de la célula de muestra. El elemento blanco absorbe efectivamente luz sólo de la fuente primaria (que es mucho más brillante que la fuente continua en las longitudes de onda características), mientras 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 absorción de trasfondo no especificado y dispersión es eliminado. Un sistema de corrección de trasfondo más sofisticado está basado sobre el efecto Zeeman, el cual usa un polarizador de luz magnéticamente activado para compensar electrónicamente para absorción no específica y dispersión.

La espectroscopía de absorción atómica con plasma de argón inductivamente acoplada (AES-ICAP), es ampliamente usado para analizar para metales. Con este instrumento, la muestra es aspirada a una llama de plasma de argón extremadamente caliente, que excita los átomos de metal;

entonces se genera la emisión de espectros específicos para el elemento de muestra. Los cuantos de luz emitidos que pasan a través de un monocrómetro son amplificados por un fotodetector para determinar la cantidad de metal en la muestra. Una ventaja de la AES-ICAP sobre la AAS es que el análisis elemental de una muestra puede ser ejecutado midiendo simultáneamente emisiones de energías elementales 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 del horno de grafito AAS (Tabla 3).

El análisis de activación de neutrón (NA) y la espectroscopía de masa de dilución isotópica (IDMS), son dos métodos adicionales pero altamente especializados que han sido usados para determinaciones de cadmio. Estos métodos son caros porque requieren instrumentación elaborada y sofisticada.

El análisis NA tiene la clara ventaja sobre otros métodos analíticos de ser capaz de determinar cargas corporales de cadmio en órganos específicos (e.g., hígado, riñón), in vivo (Ellis et al. 1983). El bombardeo de neutrón del blanco transforma el cadmio-113 a cadmio-114, el cual se descompone prontamente ($< 10^{-14}$ sec) a su estado de tierra, emitiendo rayos gamma que son medidos usando detectores gamma grandes; se requiere protección e instrumentación apropiada al usar este método.

El análisis IDMS, un método definitivo pero laborioso, está basado sobre el cambio en la razón de dos isótopos de cadmio (cadmio 111 y 112), que ocurre cuando una cantidad conocida del elemento (con una razón alterada artificialmente de los mismos isótopos [i.e., un trazador de cadmio 111]), es añadido a una alícuota pesada de la muestra (Michiels and De Bievre 1989).

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 se basan sobre una de las técnicas descritas anteriormente. Entre los informes más tempranos, Princi (1947) y Smith et al. (1955), emplearon un procedimiento colorimétrico para analizar para CDB y CDU. Las muestras fueron secadas y digeridas a través de varios ciclos con ácidos minerales concentrados (HNO_3 y H_2SO_4) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2). El digesto fue neutralizado, y el cadmio compuesto con difeniltiocarbazona y extractado con cloroformo. El complejo diotizone-cadmio fue entonces cuantificado usando un espectómetro.

Los procedimientos colorimétricos para análisis de cadmio fueron sustituidos por métodos basados sobre espectroscopía de absorción atómica (AAS) en los años '60, pero muchos de los procedimientos complejos de preparación de muestra fueron retenidos. Kjellstrom (1979), informa que en laboratorios japoneses, americanos y suecos a principios de los años '70, las muestras de sangre eran incineradas en mojado con ácidos minerales o incineradas a altas temperaturas y mojadas con ácido nítrico. El cadmio en el digesto era compuesto con quelatadores de metal, incluyendo dietil ditiocarbamate (DDTC), pirrolidina ditiocarbamate de amonio (APDC), o

difeniltiocarbazono (ditizone), en un regulador de amonio-citrato y extractado con metil isobutil acetona (MIBK). La solución resultante entonces era analizada mediante AAS de llama u horno de grafito AAS para determinaciones de cadmio usando corrección de trasfondo de lámpara de deuterio.

A finales de los '70, los investigadores empezaron a desarrollar procedimientos de preparación mas simples. Roels et al. (1978) y Roberts and Clark (1986), desarrollaron procedimientos de digestión simplificados. Usando el método de Roberts y Clark, se recoge una alícuota de sangre de 0.5 ml y se transfiere a un tubo de digestión que contiene 1 ml de HNO₃ concentrado. La sangre es entonces digerida a 110 °C por cuatro horas. La muestra es reducida en volumen mediante calentamiento continuado, y se añade 5 ml de H₂O₂ al 30% según se seca la muestra. El residuo es disuelto en 5 ml de HNO₃ (1%) y 20 µl de la muestra son entonces analizados mediante AAS de horno de grafito con corrección de trasfondo de deuterio.

La tendencia actual en la preparación de muestras de sangre es diluir la muestra y añadirle modificadores de matriz para reducir la interferencia de trasfondo, en vez de digerir la muestra para reducir el contenido orgánico. El método de Stoepler and Brandt (1980), y el procedimiento abreviado publicado en *Methods for Biological Monitoring* (1988) de la American Public Health Association (APHA), son directos y casi idénticos. Para el método APHA, una pequeña alícuota (50-300 µl) de sangre entera que ha sido estabilizada con etilendiaminetetraacetato (EDTA), es añadida a 1.0 ml 1M HNO₃, agitado vigorosamente y centrifugado. Las alícuotas (10-25 µl) del sobrenadante entonces son analizados mediante AAS de horno de grafito con la corrección de trasfondo adecuada.

Usando el método de Stoepler and Brandt (1980), alícuotas (50-200 µl) de sangre entera que ha sido estabilizada con EDTA son pipetados a tubos de poliestireno limpios y mezclados con 150-600 µl de 1 M HNO₃. Después de agitarse vigorosamente, la solución es centrifugada y una alícuota de (10 a 25 µl) del sobrenadante es entonces analizada mediante AAS de horno de grafito con la corrección de trasfondo apropiada.

Claeys-Thoreau (1982) y DeBenzo et al. (1990) diluyeron muestras de sangre en una razón de 1:10 con modificador de matriz (0.2% Triton X-100, un agente mojante), para determinaciones directas de CDB. DeBenzo et al. también demostró que los estándares acuosos de cadmio, en vez de muestras con trazador, puede usarse muestras de sangre entera para establecer curvas de calibración si los estándares y las muestras son tratadas con pequeños volúmenes adicionales de modificador 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 AAS dedicado, un auto muestreador y un sistema de corrección de trasfondo Zeeman o deuterio. Varios autores enfatizan el uso de escenarios óptimos para temperaturas de horno de grafito durante los procesos de secado, calcinado y atomizado asociados con el método AAS sin llama, y

la necesidad de correr muestras QC frecuentes al conducir análisis automatizado.

5.1.3 Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección de muestras son discutidos principalmente para minimizar el grado de variabilidad que pudiera ser introducido mediante recolección de muestras durante el monitoreo médico. No está claro a este punto la extensión a la cual los procedimientos de recolección contribuyan a la variabilidad entre muestras de CDB. Las fuentes de variación que pueden resultar de procedimientos de muestreo incluyen efectos de hora del día y la introducción de contaminación externa durante el proceso de recolección. Para minimizar estas fuentes, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección de muestra. Tal protocolo debe incluir disposiciones para la limpieza concienzuda del sitio del cual vaya a extraerse la sangre; también, debe hacerse todo esfuerzo para recoger la muestra cerca de la misma hora del día. También es importante reconocer que bajo la reciente norma de patógenos de OSHA (29 CFR 1910.1030), las muestras de sangre y ciertos fluidos corporales deben ser manejados y tratados como si fueran infecciosos.

5.1.4 Mejor ejecución alcanzable

La mejor ejecución alcanzable usando un método particular para determinaciones de CDB se asume que sea equivalente a la ejecución alcanzada por los laboratorios de investigación en los cuales se desarrollaron los métodos.

Para su método, Roberts and Clark (1986), demostró un límite de detección de 0.4 $\mu\text{g Cd/l}$ en sangre entera, con una curva de respuesta lineal de 0.4 a 16.0 $\mu\text{g Cd/l}$. Ellos informan un coeficiente de variación (CV) de 6.7% a 8.0 $\mu\text{g/l}$.

La APHA (1988) informa un alcance de 1.0-25 $\mu\text{g/l}$, con un CV de 7.3% (concentración no establecida). La información disponible era insuficiente para criticar este método.

Stoeppler and Brandt (1980), alcanzaron un límite de detección de 0.2 $\mu\text{g Cd/l}$ sangre entera, con un alcance lineal de 0.4-12.0 $\mu\text{g Cd/l}$, y un CV de 15-30% para muestras a $< 1.0 \mu\text{g/l}$. Se informó precisión mejorada (CV de 3.8%), para concentraciones de CDB a 9.3 $\mu\text{g/l}$.

5.1.5 Ejecución de método general

Para cualquier método particular, la ejecución esperada de los laboratorios comerciales puede ser algo más baja que la informada por los laboratorios de investigación en los cuales se desarrolló los métodos. Con participación en programas de eficiencia apropiados y uso del programa in situ de QA/QC que incorpore disposiciones para acciones correctivas regulares, la ejecución de los laboratorios comerciales se espera que se acerque a la informada por los laboratorios de investigación. También, los resultados informados para los programas de eficiencia existentes

sirven como medida del nivel probable de ejecución que puede esperarse de los laboratorios comerciales que ofrecen estos análisis.

Weber (1988) informa sobre los resultados del programa de eficiencia dirigido por el Centre de Toxicologie du Quebec (CTQ). Según indicado previamente, los participantes en ese programa reciben 18 muestras de sangre al año con concentraciones de cadmio que varían de 0.2-20 µg/l. En la actualidad, hay 76 laboratorios participando en este programa. El programa está establecido para varios analitos en adición a cadmio, y no todos estos laboratorios participan en el programa de pruebas de eficiencia de cadmio.

Bajo el programa CTQ, los resultados de cadmio de laboratorios individuales son comparados contra la media de consenso derivada de cada muestra. Los resultados indican que después de recibir 60 muestras (i.e., después de participación por aproximadamente tres años), 60% de los laboratorios en el programa son capaces de informar los resultados que caen dentro ± 1 µg/l o 15% de la media, lo que sea mayor. (Para este procedimiento, se aplicó el criterio de 15% a las concentraciones que excedieran a 7 µg/l). En cualquier muestra sencilla de las 20 últimas muestras, el porcentaje de laboratorios que caían dentro del alcance especificado es entre 55 y 80%.

El CTQ también evalúa la ejecución de los laboratorios participantes contra un estándar menos severo: ± 2 µg/l o 15% de la media, lo que sea mayor (Weber 1988); al 90% los laboratorios participantes son capaces de satisfacer este estándar después de aproximadamente tres años en el programa. (El criterio de 15% es usado para concentraciones en exceso de 13 µg/l.) En cualquier muestra sencilla de las últimas 15 muestras, el porcentaje de laboratorios que caen dentro del alcance especificado es entre 80 y 95% (excepto por una única prueba para la cual sólo 60% de los laboratorios alcanzaron la ejecución deseada).

Basado sobre los datos presentados en Weber (1988), el CV para análisis de CDB es casi constante a 20% para concentraciones de cadmio que exceden a 5 µg/l, y un aumento de concentración de cadmio bajo µg/l. A 2 µg/l, el alza de CO aproximadamente 40%. A 2 µg/l, el CV informado sube a aproximadamente 60%.

Los laboratorios participantes también tienden a sobreestimar las concentraciones para muestras que exhiban menos de 2 µg/l (ver la Figura 11 de Weber 1988). Este problema es debido en parte al criterio de evaluación de eficiencia que permite informar un mínimo de ± 2.0 µg/l para muestras de CDB evaluadas. En la actualidad hay poco o ningún incentivo económico o reglamentario para los laboratorios que participan en el programa de CTQ para alcanzar mayor precisión para las muestras de CDB que contengan cadmio en concentraciones menores de 2.0 µg/l aún si el laboratorio tiene la experiencia y competencia para distinguir entre concentraciones más bajas en las muestras obtenidas del CTQ.

La experiencia colectiva de las agencias e investigadores internacionales demuestran la necesidad

de un programa de QC vigoroso para asegurar que los valores de CDB informados por los laboratorios participantes sean de veras razonablemente precisos. Según declaró Friberg (1988):

"La información sobre la cualidad de los datos publicados con frecuencia ha sido insuficiente. Esto es de preocupación, ya que el avalúo de los metales en concentraciones traza en medios biológicos está cargado de dificultades debidas a la recolección, manejo y almacenado de muestras para el análisis químico. Esto ha sido probado una y otra vez de los resultados de pruebas interlaboratorio y ejercicios de control de calidad. Se informó grandes variaciones en resultados aún de "laboratorios experimentados".

El estudio global de monitoreo biológico de cadmio de UNEP/WHO estableció un límite de precisión de CDB usando el método de máxima desviación 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 $\mu\text{g Cd/l}$ fue informada por Lind et al. (1987). De los tres ciclos de QC conducidos durante 1982 y 1983, uno o dos, o los seis laboratorios fallaron en el ciclo. Para los años 1983 y 1985, entre cero y dos laboratorios fallaron cada uno de los ciclos consecutivos de QC.

En otro estudio (Vahter and Friberg 1986), las muestras QC consistentes en concentraciones externas (desconocidas) e internas (establecidas), fueron distribuidas a laboratorios participantes en la investigación de epidemiología. En este estudio, la desviación máxima aceptable entre el análisis de regresión de los resultados informados y los valores de referencia fue establecido 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 segunda serie de QC. Para la cuarta serie de QC, sin embargo, los cinco laboratorios se juzgaron 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 2 a 4 $\mu\text{g/l}$ puede causar que se doble la acumulación de cadmio en los riñones, un tejido de ataque crítico para la acumulación selectiva de cadmio (Nordberg and Nordberg 1988).

Históricamente, el programa de QC interno de los CDCs para el programa de monitoreo de CDB ha hallado que la precisión alcanzable es $\pm 10\%$ del valor verdadero en concentraciones de CDB $\leq 5.0 \mu\text{g/l}$ (Paschal 1990). Los datos sobre la ejecución en este programa en la actualidad no están disponibles.

5.1.6 Concentraciones de CDB observadas

Según establecido en la Sección 4.3, las concentraciones de CDB son representativas de los niveles en marcha de exposición a cadmio. Entre aquellos que han estado expuestos crónicamente a cadmio por períodos extensos, sin embargo, el CDB puede contener un componente atribuible a la

carga corporal general de cadmio.

5.1.6.1 Concentraciones de CDB entre muestras no expuestas

Se ha 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 erróneamente altos valores de CDB (Nordberg and Norberg 1988). Este problema fue debido a la contaminación de muestras durante el muestreo y análisis, y a errores en 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 estudios recientes que informan los niveles de CDB para la población general de EEUU no expuesta ocupacionalmente a cadmio. Otros estudios de cadmio de tejido usando muestras de EEUU y conducidos como parte del esfuerzo cooperativo entre Japón, Suecia y los Estados Unidos no recogieron datos de CDB porque no había disponible metodologías analíticas estándar y debido a problemas analíticos (Kjellstrom 1979; SWRI 1978).

TABLA 4.—CONCENTRACIONES DE CADMIO EN SANGRE PARA LA POBLACIÓN NO OCUPACIONAL EXPUESTA A CADMIO DE EE. UU.

Estudio Núm.	Núm. de estudio (n)	Sexo	Edad	Hábitos de fumar	Alcance aritmética (\pm S.D.) ^c	Alcance absolute ó (95% CI) ^d	Media geométrica (\pm GSD) ^e	Distribución de percentila menos de 95 th	Distribución de percentile mayor de 95 th	Referencia
1.....	60	M	4 to 69...	NS,S	1.13	0.35-3.3	0.98 \pm 1.71	0.4	2.4	Kowal et al. (1979).
	88	F	4- to 69..	NS,S	1.03	0.21-3.3	0.91 \pm 1.63	0.4	2.0	
	115	M/F	4 to 69...	NS	0.95	0.21-3.3	0.85 \pm 1.59	0.4	1.8	
	31	M/F	4 to 69...	S	1.54	0.4-3.3	1.37 \pm 1.65	0.6	3.2	
2.....	10	M		(?)	2.0 \pm 2.1	(0.5-5.0)		^g (0)	^g (5.8)	Ellis et al. (1983).
3.....	24	M	Adults....	NS			0.6 \pm 1/87	0.2	1.8	Frieberg and Vahter (1983).
	20	M	Adults....	S			1.2 \pm 2.13	0.3	4.4	
	64	F		NS			0.5 \pm 1.85	0.2	1.4	
4.....	39	F	Adults....	S			0.8 \pm 2.22	0.2	3.1	Thyn et al. (1989)
	32	M		S,NS			1.2 \pm 2.0	0.4	3.9	
5.....	35	M	Adults....	(?)	2.1 \pm 2.1	(0.5-7.3)		^g (0)	^g (5.6)	Mueller et al. (1989).
			Adults....							
			Adults....							
			Adults....							

Las medias aritmética y/o geométrica y las desviaciones estándar están provistas en la Tabla 4 para mediciones entre las poblaciones definidas en cada estudio listado. El alcance de mediciones informadas y/o los intervalos de nivel de confiabilidad de 95% superior e inferior para las medias son presentadas cuando esta información fue informada en un estudio. Para estudios que informan ya sea una desviación estándar aritmética o geométrica, la 95ta percentila superior para la

distribución también fue derivada e informada en la tabla.

Los datos provistos en la Tabla 4 de Kowal et al. (1979), son de estudios conducidos entre 1974 y 1976 evaluando los niveles de CDB para la población general en Chicago y están considerados como representativos de la población de EEUU. Estos estudios indican que la concentración promedio de CDB entre los no expuestos ocupacionalmente es aproximadamente 1 $\mu\text{g/l}$.

En varios otros estudios presentados en la Tabla 4, las mediciones están informadas separadamente para varones y hembras, y para fumadores y no fumadores. Los datos en esta tabla indican que niveles similares de CDB son observados entre varones y hembras en la población general, pero los fumadores tienden a exhibir niveles de CDB más altos que los no fumadores. Basado sobre el estudio de Kowal et al. (1979), los fumadores no ocupacionalmente expuestos a cadmio exhiben un nivel promedio de CDB de 1.4 $\mu\text{g/l}$.

En general, los no fumadores tienden a exhibir niveles que alcanzan a 2 $\mu\text{g/l}$, mientras los niveles observados entre fumadores alcanzan a 5 $\mu\text{g/l}$. Basado sobre los datos presentados en la Tabla 4, 95% de los no expuestos ocupacionalmente a cadmio exhiben niveles de CDB menores de 5 $\mu\text{g/l}$.

5.1.6.2 *Concentraciones de CDB entre trabajadores expuestos*

La Tabla 5 es un resumen de los resultados de estudios que informan niveles de CDB entre trabajadores expuestos a cadmio en el lugar de trabajo. Como en la Tabla 4, las medias aritmética y geométrica y las desviaciones estándar están provistas si fueron informadas en los estudios listados. El alcance absoluto, o el intervalo de 95% de confiabilidad alrededor de la media de los datos en cada estudio están provistos si fueron informados. Adicionalmente, la 95ta percentila superior e inferior de la distribución está presentada para cada estudio en el cual se informe una media y la 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 la dosis. Sukuri et al. (1983), muestra que se observa niveles más altos de CDB entre trabajadores que experimentan exposición de lugar de trabajo más alta. 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 los que no muestran tal daño. Lauwerys et al. (1976), informa niveles de CDB entre trabajadores con daño renal que generalmente están sobre los niveles informados para trabajadores sin disfunción renal, aunque hallaron más interferencia entre los dos grupos de Lauwerys et al.

TABLA 5.—CADMIO EN SANGRE DE TRABAJADORES EXPUESTOS EN EL LUGAR DE TRABAJO

Número de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreados)	Número en estudio	Empleo en años (media)	Media de la concentración en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Concentraciones de Cadmio en sangre ^a					Referencia
					Media aritmética (\pm S.D) ^b	Alcance o absoluto (95% C.I.) ^c	Media geométrica (\pm GSD) ^d	Alcance de percentila menor de 95 th e (^f)	Alcance de percentila mayor de 95 th e (^f)	
1.....	Planta de baterías de Ni-Cd y planta de producción de Cd:		3-40	< 90						Lauwerys et al. 1976
	(Trabajadores sin lesiones en los riñones).....	96	21.4 \pm 1.9	(18)	(25)	
	(Trabajadores con lesiones en los riñones)..	25	38.8 \pm 3.8	(32)	(45)	Admasson et al. (1979).
2.....	Planta de baterías Ni-Cd:									
	(Fumadores).....	7	(5)	10.1	22.7	7.3-67.2				
	(No fumadores).....	8	(9)	7.0	7.0	4.9-10.5				Sukuri et al. 1982.
3.....	Planta de aleación de Cadmio:									
	(Grupo de alta exposición)	7	(10.6)	[1,000-5 años;	20.8 \pm 7.1	(7.3)	(34)	
	(Grupo de baja exposición)	9	(7.3)	40-5 años]	7.1 \pm 1.1	(5.1)	(9.1)	
4.....	Estudio retrospectivo de trabajadores con problemas renales:	19	15-41							Roels et al. 1982.
	(Antes de la remoción)..	(27.2)	39.9 \pm 3.7	11-179	(34)	(46)	
	(Después de la remoción).....	§(4.2)	14.1 \pm 5.6	5.7-27.4	(4.4)	(24)	Ellis et al. 1983.
5.....	Planta de producción de cadmio:									
	(Trabajadores sin disfunción renal).....	33	1-34	15 \pm 5.7	7-31	(5.4)	(25)	
	(Trabajadores con disfunción renal).....	18	10-34	24 \pm 8.5	10-34	(9.3)	(39)	

TABLA 5.—CADMIO EN SANGRE DE TRABAJADORES EXPUESTOS EN EL LUGAR DE TRABAJO—CONTINUACIÓN

Número de estudio	Ambiente de trabajo (población de trabajadores monitoreados)	Número en estudio	Empleo en años (media)	Media de la concentración en cadmio en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Concentraciones en cadmio en sangre ^a					Referencia
					Media aritmética (\pm S.D) ^b	Alcance absoluto o 95% C.I.) ^c	Media geométrica (\pm GSD) ^d	Alcance de percentila menor de 95 th () ^f	Alcance de percentila mayor de 95 th () ^f	
6.....	Planta de aleación Cd-Cu..	75	Hasta 39	8.8 ± 1.1	7.5	10	Mason et al. 1988.
7.....	Recuperación de los trabajadores—Actual (19) y pasada (26).	45	(19.0)	7.9 ± 2.0	2.5	25	Thun et al. 1989.
8.....	Recuperación de operación de cadmio	40	$102. \pm 5.3$	2.2-18.8	(1.3)	(19)	Mueller et al. 1989.

Los datos en la Tabla 5 también indican que los niveles de CDB son más altos entre los que experimentan exposición ocupacional actual que en aquellos que han sido removidos de tal exposición. Roels et al. (1982), indica que los niveles de CDB observados entre los trabajadores que experimentan exposición en progreso en el lugar de trabajo están casi por entero sobre los niveles observados entre 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 indica que los niveles de CDB observados entre los trabajadores expuestos a cadmio son significativamente más altos que los observados entre grupos no expuestos. Con excepción de dos estudios presentados en la Tabla 5 (uno de los cuales incluye antiguos trabajadores en el grupo de muestra probado), la 95ta percentila para niveles de CDB entre trabajadores expuestos fue mayor de 5 µg/l, que es el valor de la 95ta percentila superior para niveles de CDB observada entre aquellos que no están ocupacionalmente expuestos. Por lo tanto, un nivel de CDB de 5 µg/l representa un umbral sobre el cual puede estar ocurriendo exposición a cadmio en el lugar de trabajo significativa.

5.1.7 Conclusiones y recomendaciones para CDB

Basado sobre la evaluación anterior, se hacen las siguientes recomendaciones para el programa de eficiencia de CDB

5.1.7.1 Método recomendado

El método de Stoeppler y Brandt (1980), debe ser adoptado para analizar CDB. Este método fue seleccionado sobre otros métodos por sus procedimientos de preparación de muestra directos, y porque las limitaciones del método fueron descritas adecuadamente. También es el método usado por muchos laboratorios actualmente participantes en el programa de eficiencia de CTQ. En un informe reciente del CTQ de comparación interlaboratorio (CTQ 1991), el análisis del método usado por los laboratorios para medir CDB indica que 46% (11 de 24), de los laboratorios participantes usaron la metodología de Stoeppler y Brandt (desproteización de la sangre con HNO₃ seguido por análisis del sobrenadante mediante GF-AAS). Otros métodos de CDB empleados por los laboratorios participantes identificados en el informe 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 cumplan con los objetivos de calidad de datos definidos para el método de Stoeppler and Brandt (ver la sección 5.1.7.2 a continuación).

5.1.7.2 Objetivos de calidad de datos

Basado sobre la evaluación anterior, los siguientes objetivos de calidad de datos (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 un límite de detección equivalente a ≥ 0.2 µg/l en sangre entera usando alícuotas de 25 µl de muestras de sangre desproteinizada, diluída.

Exactitud. Inicialmente, algunos de los laboratorios que ejecutan mediciones de CDB puede esperarse que satisfagan 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 de selección. Alrededor de 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 exactitud para análisis de CDB dentro de los constreñimientos más severos de ± 1 µg/l o 15% (lo que sea mayor). Luego, según los laboratorios adquieren experiencia, deben alcanzar el nivel de exactitud exhibido por estos 12 laboratorios. La experiencia en el programa del CTQ ha mostrado que, aún sin incentivos, los laboratorios se benefician de la respuesta del programa; después de haber analizado de 40-50 muestras de control del programa, la ejecución mejora al punto en que 60% de los laboratorios pueden cumplir con el criterio más estricto de ± 1 µg/l o 15% (Weber 1988). Así, esta precisión dirigida más estricta es un DQO razonable.

Precisión. Aunque Stoeppler and Brandt (1980), sugieren que un coeficiente de variación (CV), cerca de 1.3% (para una concentración de 10 µg/l), es alcanzable para reproducibilidad dentro de prueba, está reconocido que otros factores que afectan la comparatividad dentro de la prueba y entre prueba aumentarán el CV alcanzable. Stoeppler and Brandt (1980), observaron 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 (ver sección 3.3.1), los laboratorios deben conseguir una precisión general de casi 25%. Para muestras de CDB con concentraciones menores de 2 µg/l, una precisión dirigida de 40% es razonable, mientras que precisiones de 20% deben ser alcanzables 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 de los límites alcanzables informados por Stoeppler and Brandt (1980).

5.1.7.3 *Garantía de calidad/Control de calidad*

Los laboratorios comerciales que proveen mediciones de CDB deben adoptar un programa de QA/QC interno que incorpore los siguientes componentes: Adherencia estricta al método seleccionado, incluyendo todos los requisitos de calibración; incorporación regular de muestras de QC durante las pruebas actuales; un protocolo para acciones correctivas y documentación de estas

acciones; y participación en un programa de eficiencia interlaboratorio. Nótese que el programa de QA/QC no mandatorio presentado en el Anejo 3 está basado sobre el método de Stoeppler and Brandt para análisis de CDB. De adoptarse un método alternativo, el laboratorio debe desarrollar un programa de QA/QC que satisfaga las disposiciones de la Sección 3.3.1.

5.2 *Midiendo cadmio en orina (CDU)*

Como en el caso de medición de CDB, la determinación apropiada de CDU requiere disciplina analítica estricta en relación a la recolección y manejo de muestras. Debido a que el cadmio es obicuo en el ambiente y empleado ampliamente en los agentes colorantes para productos industriales que pueden ser usados durante la recolección, preparación y análisis de muestra, debe ejercerse cuidado para asegurar que las muestras no sean contaminadas durante el procedimiento de muestreo.

Los métodos de determinación de CDU comparten muchas de las mismas características que los empleados para determinación de CDB. Así, los cambios y mejoras a los métodos para medir CDU durante los pasados 40 años paralelan a aquellos usados para monitorear CDB. La dirección del desarrollo ha sido grandemente hacia la simplificación de las técnicas de preparación de muestra, hechas posible debido a las mejoras en 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 son normalizadas contra un volumen de unidad de sangre entera.

Las concentraciones de solutos en orina varían con factores biológicos severos (incluyendo el tiempo desde la última vaciada y el volumen de líquido consumido durante las últimas pocas horas); como resultado, las concentraciones de soluto deben ser normalizadas contra otra característica de la orina que represente cambios en concentraciones de solutos. Las dos técnicas más comunes son estandarizar las concentraciones de solutos contra la concentración de creatinina, o estandarizar las concentraciones de solutos contra la gravedad específica de la orina. Así, las concentraciones de CDU se han informado en la literatura como concentraciones "no corregidas" de cadmio por volumen de orina (i.e., $\mu\text{g Cd/l orina}$), las concentraciones "corregidas" de cadmio por volumen de orina en una gravedad específica estándar (i.e., $\mu\text{g Cd/l orina en una gravedad específica de } 1,020$), o corregida concentración masa por unidad de masa de creatinina (i.e., $\mu\text{g Cd/g creatinina}$). (Concentraciones de CDU [ya sean corregidas o no corregidas para gravedad específica, o normalizado a creatinina], ocasionalmente son informados en nanomoles (i.e., nmoles) de cadmio por masa de unidad unidad o volumen. En este protocolo, estos valores son convertidos a $\mu\text{g de cadmio por masa de unidad o volumen, usando } 89 \text{ nmoles de cadmio} = 10 \mu\text{g.}$)

Aunque está acordado generalmente que los valores de orina de los analitos deben ser normalizados para propósitos de informe, existe algún debate sobre qué método de corrección debe usarse. La normalización basada sobre concentración de creatinina, un constituyente común de la orina. La creatinina es un producto normal del catabolismo del tejido, es excretado a un índice uniforme, y la cantidad total excretada por día es constante sobre base diaria (NIOSH 1984b). Aunque este método de corrección es aceptado ampliamente en Europa, y dentro de algunos círculos de salud ocupacional, Kowals (1983), arguye que el uso de gravedad específica (i.e., total de sólidos por unidad de volumen) es más directo y práctico (que creatinina), en ajustar los valores de CDU para poblaciones que varían en edad y género.

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

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

A pesar de los inconvenientes, informar las concentraciones de soluto como función de concentración de creatinina está aceptado generalmente; OSHA, por lo tanto, recomienda que se informe los niveles de CDU como la masa de cadmio por masa de unidad 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 halada en la muestra de orina. Consecuentemente, la calidad general del análisis depende de la ejecución combinada del laboratorio sobre estas dos determinaciones. El análisis usado para determinaciones de CDU está discutida a continuación en términos $\mu\text{g Cd/l}$, con análisis de creatinina discutido separadamente. Las técnicas para evaluar la creatinina están discutidas en la Sección 5.4.

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

5.2.2 Técnicas analíticas usadas para monitorear CDU

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

5.2.3 Métodos desarrollados para determinaciones de CDU

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

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

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

En el método descrito por Pruszkowska et al. (1983), que se ha vuelto el método preferido para análisis de CDU, las muestras de orina fueron diluídas a una razón de 1:5 con agua, se usó hidrogenofosfato de diamonio en HNO_3 diluído como modificador de matriz. El modificador de matriz permite mayor temperatura de calcinado sin pérdida de cadmio a través de volatilización durante la pre-atomización. Este procedimiento también emplea una plataforma de temperatura estabilizada en un horno de grafito, mientras la absorción de trasfondo no específica es corregida usando la técnica Zeeman. Este método permite para un método de detección absoluta de aproximadamente 0.04 $\mu\text{g Cd/l}$ orina.

5.2.4 Recolección y manejo de muestras

Los procedimientos de recolección de muestras para CDU pueden contribuir a la variabilidad observada entre mediciones de CDU. Las fuentes de variación supeditadas al muestreo incluyen la hora del día, el intervalo desde la ingestión de líquidos y la introducción de contaminantes externos durante el proceso de recolección. Por lo tanto, para minimizar las contribuciones de estas variables, se recomienda la estricta adherencia al protocolo de recolección. Tal protocolo debe incluir disposiciones para normalizar las condiciones bajo las cuales se recoge la orina. Debe hacerse todo esfuerzo para recolectar las muestras durante la misma hora del día.