

NTP 579: Evaluación de la exposición a N,N-dimetilformamida: control ambiental y biológico

Evaluation des expositions au N,N-diméthylformamide: Contrôle atmosphérique et biologique
N,N-dimethylformamide exposure assessment: Environmental and biological monitoring

Las NTP son guías de buenas prácticas. Sus indicaciones no son obligatorias salvo que estén recogidas en una disposición normativa vigente. A efectos de valorar la pertinencia de las recomendaciones contenidas en una NTP concreta es conveniente tener en cuenta su fecha de edición.

Redactores:

Pablo Tomás García
Licenciado en Ciencias Químicas

Jordi Obiols Quinto
Licenciado en Ciencias Biológicas y Farmacia

CENTRO NACIONAL DE CONDICIONES DE TRABAJO

La presente Nota Técnica de Prevención describe los procedimientos existentes para llevar a cabo una evaluación de la exposición laboral a la N,N-dimetilformamida. En este sentido, el control ambiental y biológico constituyen dos herramientas fundamentales para la protección de la salud de los trabajadores expuestos a este agente químico. Además, el control biológico adquiere una especial relevancia en esta sustancia química debido a la significación de su absorción a través de la piel, convirtiéndose en un mecanismo indispensable para valorar la protección y prevención frente a la exposición dérmica en el ambiente laboral.

Introducción

La N,N-dimetilformamida (DMF) es un disolvente orgánico que presenta un uso industrial muy extendido a escala mundial debido, en gran medida, a su excelente miscibilidad con agua y los compuestos orgánicos, a excepción de los hidrocarburos alifáticos. Se utiliza en la industria química como disolvente, compuesto intermedio y aditivo. Alrededor del 65-75% de la producción mundial de DMF, estimada en 250000 toneladas por año, se emplea para la elaboración de materiales sintéticos como fibras acrílicas, plásticos y cuero. Otras aplicaciones industriales de esta sustancia química son la fabricación de productos farmacéuticos, adhesivos, películas, tintas de imprenta y como decapante en la industria de pinturas para eliminar revestimientos y barnices. También se usa para la absorción selectiva de gases y la extracción de disolventes en las industrias textil, de la madera, del cuero, del papel y de los plásticos.

La N,N-dimetilformamida es un líquido incoloro a temperatura ambiente, muy soluble en agua y de olor desagradable, similar al amoníaco. Es generalmente estable, pero cuando entra en contacto con oxidantes fuertes, halógenos, alquilaluminio o hidrocarburos halogenados (especialmente en combinación con metales), puede reaccionar violentamente y provocar explosiones. Algunas de sus propiedades fisicoquímicas se describen en la tabla 1.

TABLA 1
Propiedades fisicoquímicas de la dimetilformamida

DIMETILFORMAMIDA	CAS:68-12-2
Sinónimos: DMF; N,N-dimetilda; N-formildimetilamina	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 - \text{N} - \text{C} = \text{O} \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{H} \end{array} $
Fórmula: C ₃ H ₇ ON	
Peso molecular: 73,09	
Presión de vapor a 20°C: 2,7 mmHg	
Punto de ebullición (760 mmHg): 153°C	
Punto de fusión: - 61 °C	
Densidad relativa (agua = 1): 0,9445 a 25°C	
Densidad de vapor relativa (aire = 1): 2,51	

Efectos sobre la salud

En una intoxicación laboral a la N,N-dimetilformamida, el hígado representa el órgano diana principal. Así, tanto la experimentación

animal como el seguimiento de los trabajadores expuestos laboralmente al agente químico, confirman su hepatotoxicidad.

La intoxicación aguda conduce a la aparición de dolores abdominales, náuseas, vómitos, mareos y fatiga. La función hepática puede alterarse y se han descrito casos de cambios en la tensión arterial, taquicardia y anomalías electroencefalográficas. Por lo general, la recuperación es completa. Por otra parte, también se han observado casos de irritación cutánea y conjuntivitis tras el contacto directo con dimetilformamida de tal modo que el contacto dérmico prolongado puede causar dermatitis debido al efecto desengrasante sobre la piel de la DMF en estado líquido.

La intoxicación crónica conlleva la aparición de signos de disfunción hepática, refrendada por un incremento significativo de la actividad de las transaminasas (GOT, GPT), lactato deshidrogenasa (LDH) y γ -glutamyltranspeptidasa (γ -GT), además de un aumento de los niveles de colesterol, triglicéridos y bilirrubina en suero. Las lesiones hepáticas parecen producirse sólo cuando el nivel de exposición a la DMF es superior a 10 ppm (30 mg/m³), en ausencia de contacto cutáneo.

En el hombre, una manifestación precoz de la absorción excesiva es la aparición de intolerancia al alcohol. La exposición a la DMF, incluso en concentraciones inferiores a 10 ppm, puede originar la aparición de diversos síntomas, tales como acaloramiento facial repentino, opresión en el pecho, ansiedad, náuseas y disnea, cuando se consumen bebidas alcohólicas durante o después de pocas horas de concluir la exposición.

Por otro lado, existen pruebas muy limitadas de la carcinogenicidad del agente químico para el ser humano, puesto que en diversas investigaciones epidemiológicas no se ha hallado ningún incremento de la incidencia de cáncer en el hombre (categoría A4, ACGIH) y, tan sólo en estudios no concluyentes, se ha comunicado una incidencia mayor de tumores testiculares entre trabajadores que han estado expuestos a elevadas concentraciones de dimetilformamida. Se han obtenido resultados negativos en los ensayos empleados para evaluar la capacidad de la DMF para provocar daños en el material genético. Sin embargo, la experimentación animal demuestra el potencial de la DMF para inducir cambios en la función reproductora, lo que debe ser tenido en cuenta en el hombre debido al riesgo de efectos adversos sobre la descendencia, es decir, para el embrión en las mujeres embarazadas que estén expuestas a dimetilformamida.

Metabolismo de la N,N-dimetilformamida

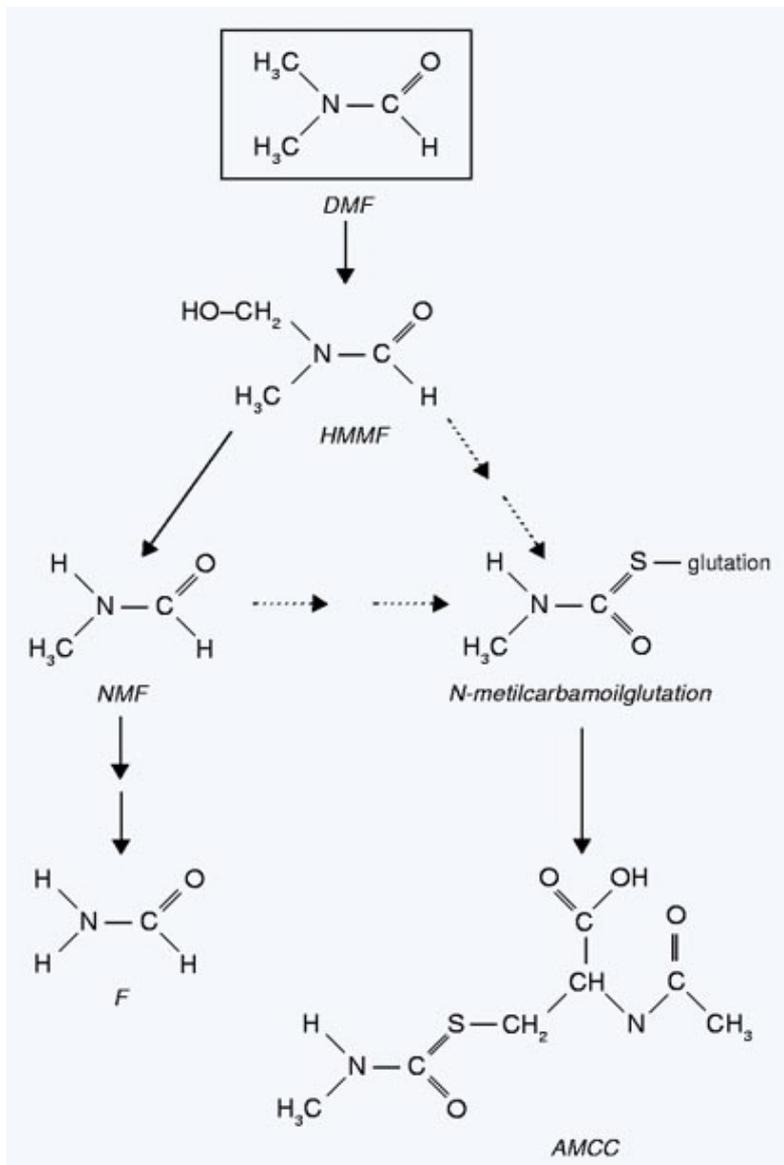
En el ambiente laboral, la N,N-dimetilformamida se puede absorber a través de la inhalación de los vapores y, además, por contacto directo con la piel. En estado de equilibrio, los pulmones retienen aproximadamente un 65-80% de la DMF inhalada, que entra en el sistema circulatorio. El agente líquido penetra rápidamente a través de la piel, de modo que afecta significativamente a los niveles biológicos, pudiéndose producir también la absorción dérmica de los vapores. Así, el coeficiente de reparto octanol/agua hallado para esta sustancia es $\log P = -0,87$, de modo que un estudio experimental sugiere un coeficiente de penetración de 9 mg DMF/cm²/h. Por tanto, la absorción dérmica de este agente químico como vía de entrada al organismo humano puede considerarse incluso más significativa que la inhalación de sus vapores. En este sentido, existen factores ambientales como el aumento de la temperatura y la humedad que favorecen dicha absorción dérmica. Por otra parte, aunque la N,N-dimetilformamida puede ser absorbida por vía gastrointestinal, normalmente esta vía de entrada al organismo humano es de escaso interés en el ámbito laboral.

La biotransformación de la DMF tiene lugar en el hígado mediante su oxidación en el sistema enzimático microsómico. El principal metabolito, que se forma tanto en animales como en el hombre, es la N-hidroximetil-N-metilformamida (HMMF) que, tras una desmetilación, genera en principio N-metilformamida (NMF) y, más tarde, la formamida (F), siendo ambos metabolitos excretados por la orina. Se ha demostrado recientemente que el metabolito identificado por cromatografía de gases como N-metilformamida es, principalmente, la N-hidroximetil-N-metilformamida (HMMF) que se transforma en el inyector del cromatógrafo para dar la NMF. Otro metabolito secundario que se forma en el hombre es la N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína (AMCC), que también se excreta por la orina. La ruta metabólica de la dimetilformamida en el hombre se muestra en la figura 1.

En animales de experimentación se ha demostrado que, tras la exposición a concentraciones elevadas de N,N-dimetilformamida, los metabolitos llegan a saturar el sistema enzimático, de modo que pueden incluso inhibir el metabolismo del propio agente. Por otro lado, el metabolismo de la N-metilformamida se relaciona directamente con la hepatotoxicidad y la actividad antineoplásica, observadas tras exposiciones repetidas a la DMF al producirse la unión covalente de metabolitos intermedios con diversas proteínas y otras macromoléculas. Además, cabe destacar la interacción metabólica entre la DMF y el etanol que se manifiesta por una intolerancia, ya mencionada, que conduce al efecto antabús, una complicación frecuente en la exposición a este agente químico debida a su potente acción inhibitoria sobre la alcohol deshidrogenasa.

Figura 1

Ruta metabólica de la dimetilformamida en el hombre. Compuestos excretados en orina: DMF (N,N-dimetilformamida), HMMF (N-hidroximetil-N-metilformamida), NMF (N-metilformamida), AMCC (N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína), F (formamida).



De este modo, el metabolismo se convierte en la principal vía de eliminación de la dimetilformamida. Después de la exposición a elevadas concentraciones ambientales, sólo se excretan por la orina trazas de este agente sin metabolizar. Así, los metabolitos urinarios son: N-metilformamida (20%), formamida (15%) y N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína (14%), referidos porcentualmente a la cantidad total absorbida tras 8 horas de exposición por vía inhalatoria, lo cual es indicativo, como se verá más adelante, de una cierta acumulación del último de los metabolitos mencionados.

Clasificación y valores límite

Según el Real Decreto 363/1995 por el que se aprueba el Reglamento sobre notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas, la dimetilformamida está clasificada como una sustancia tóxica (T), tóxica para la reproducción (Repr. Cat. 2) y tiene asociadas las frases R 61 (riesgo durante el embarazo de efectos adversos para el feto), R 20/21 (nocivo por inhalación y en contacto con la piel) y R 36 (irrita los ojos).

En este sentido, la Unión Europea clasifica como tóxica para la reproducción de segunda categoría a toda sustancia que puede y debe considerarse perjudicial para la fertilidad de los seres humanos o debe considerarse tóxica para su desarrollo.

En el documento Límites de Exposición Profesional (LEP) para Agentes Químicos en España 2001-2002 se asigna a la dimetilformamida un valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED), es decir, un valor promedio máximo permisible para una jornada laboral de 8 horas. Asimismo, se asignan valores límite biológicos (VLB) para dos indicadores de exposición a este agente químico. En las tablas 2 y 3 se presentan los valores límite ambientales y biológicos para la dimetilformamida, establecidos por distintos organismos y países para el control ambiental y biológico, respectivamente. En dichas tablas se observa la coincidencia de criterios para dicho agente químico.

TABLA 2
Valores límite ambientales (8 horas, 5 días semana)

	ppm	mg/m ³	Notas
INSHT (VLA-ED)	10	30	Vía dérmica, TR2, VLB
ACGIH (TLV-TWA)	10	—	Skin, A4, BEI
DFG (MAK)	10	30	H, B

INSHT: Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.

VLA-ED: Valor Límite Ambiental-Exposición Diaria.

ACGIH: American Conference of Governmental Industrial Hygienists.

TLV-TWA: Thershold Limit Value-Time Weighted Average.

DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft.

MAK: Maximale Arbeitsplatzkonzentration.

TABLA 3
Valores límite biológicos

	N-Metilformamida en orina (final de la jornada laboral)	N-Acetil-S-(N-metilcarba moil)cisteína en orina (principio de la última jornada de la semana laboral)
INSHT (VLB)	15 mg/l	40 mg/l
ACGIH (BEI)	15 mg/l	40 mg/l
DFG (BAT)	15 mg/l	-

VLB: Valor Límite Biológico.

BEI: Biological Exposure Index.

BAT: Biologischer Arbeitsstofftoleranzwerte.

El valor BEI actual, 15 mg/l para N-metilformamida en orina (ACGIH, 2001), se adoptó en 1999, modificándose el valor anterior que estaba establecido en 40 mg/g creatinina. Ese mismo año, se incluyó la AMCC en orina como indicador de la exposición a este agente químico.

Control ambiental de la exposición

Existen varios procedimientos descritos para la toma de muestras y análisis de la dimetilformamida en aire. Estos métodos se han desarrollado para determinar concentraciones medias ponderadas en el tiempo de vapores de dimetilformamida en aire, mediante la utilización de equipos de muestreo de bajo caudal, tanto para muestreos personales como en lugares fijos. No son adecuados para medir concentraciones instantáneas o fluctuaciones de concentración en periodos cortos de tiempo.

En cualquier caso, debe tenerse en cuenta que el control ambiental no es suficiente para evaluar la exposición a la dimetilformamida de un modo preciso; la dosis interna individual depende, no sólo de la inhalación de los vapores, sino también de la exposición dérmica. Por lo tanto, frente a tal eventualidad, es importante llevar a cabo un control biológico de la exposición con el fin de completar la evaluación del riesgo por exposición ambiental (aire).

Método NIOSH 2004

- **Captación de la muestra**

- • Toma de muestra: tubo adsorbente de silica gel, 150 mg/75 mg.
- • Caudal: 0,01 a 1 l/min, Volumen: mínimo 15 litros (30 mg/m³) y máximo 80 litros.
- • Estabilidad de la muestra: a 25°C al menos 5 días después de la captación.

- **Condiciones analíticas**

- • Técnica: cromatografía de gases (Detector de Ionización de Llama).
- • Extracción: con 1 ml de metanol, baño ultrasonidos durante 1 hora.
- • Volumen de inyección: 5 µl.
- • Gas portador: N₂, 50 ml/min.
- • Columna: vidrio de 1,5 m x 6 mm de diámetro externo; 10 % UCON 50-H B-5100, 2% KOH en 100/120 mallas Chromosorb WHP.
- • Temperatura de la columna: 140°C.
- • Detector: FID, 320°C.
- • Límite de detección: 0,05 mg/muestra
- • Intervalo de aplicación: 11 a 61 mg/m³ (3,3 a 27 ppm) para muestreo de aire de 50 litros.

Método OSHA 66

- **Captación de la muestra**

- • Toma de muestra: carbón activo de coco, en tubos con 2 secciones separadas por espuma de poliuretano

(habitualmente con 100 y 50 mg de carbón 20/40 mallas).

- • Caudal: < 0,2 l/min, Volumen: ≈ 10 litros. Para muestreos de corta duración se recomienda un caudal entre 0,5 y 1 l/min para un volumen de 7,5 a 15 litros.
- • Estabilidad de la muestra: hasta 2 semanas a temperatura ambiente.
- **Condiciones analíticas**
 - • Técnica: cromatografía de gases, detector de nitrógeno/fósforo (NPD).
 - • Extracción: 1 ml de acetona (conteniendo 1 •l propionitrilo), agitando durante 1 hora.
 - • Volumen de inyección: 0,40 •l.
 - • Gas portador: N₂, 26 ml/min; H₂, 3 ml/min; aire 65 ml/min.
 - • Columna: vidrio de 6-ft x 2 mm de diámetro interno; 80/100 mallas Chromosorb 101.
 - • Temperatura de la columna: 170°C.
 - • Detector: nitrógeno/fósforo (NPD), 250°C.
 - • Límite de detección: 0,45 •g/muestra (0,02 ppm).
 - • Intervalo de aplicación: 14,2 a 56,6 mg/m³ (5 a 20 ppm) para muestreo de aire de 10 l.

Control biológico

Se pueden considerar varios parámetros biológicos para evaluar la exposición interna a la dimetilformamida. Actualmente, los estudios científicos recomiendan la utilización de la concentración urinaria de los metabolitos que son indicadores de exposición al agente químico, con unos valores límite como criterio de referencia para la evaluación de la exposición laboral y el riesgo para la salud del trabajador.

Concentración de N-metilforma mida en orina

La determinación de la concentración de N-metilformamida (como suma de N-metilformamida y su precursor N-metil-N-hidroxi-metilformamida) en orina recogida al final de la jornada laboral es un parámetro biológico adecuado para evaluar la exposición diaria a la DMF. La eliminación de la N-metilformamida alcanza el máximo al final de la exposición, con una cinética bifásica (vidas medias de 3 y 7 horas, respectivamente). Debido a su rápida eliminación, este metabolito no se acumula en el organismo humano; es decir, tras la exposición al agente químico, la concentración urinaria de N-metilformamida disminuye hasta prácticamente desaparecer al principio de la siguiente jornada laboral. Sin embargo, se ha comprobado que la cinética de eliminación difiere en función de la vía de entrada del agente químico pues, tras la absorción percutánea, se puede identificar cierto retraso en dicha cinética. Por otra parte, cuando la exposición tiene lugar a concentraciones entre 10-60 mg/m³, la eliminación parece ser lineal; sin embargo, los estudios en trabajadores con una exposición inhalatoria superior a 80 mg/m³ sugieren una cinética no lineal, de modo que aumenta la excreción de NMF.

Tal como ya se ha comentado, la absorción dérmica provoca un incremento significativo de la excreción urinaria de N-metilformamida. Además, la temperatura y humedad elevadas en el lugar de trabajo pueden favorecer la penetración cutánea del vapor de DMF, aun cuando no haya contacto directo del líquido con la piel. Los estudios de campo confirman que tanto los hábitos higiénicos como las medidas de protección utilizadas también influyen en la gran variabilidad existente en la concentración interna de NMF entre trabajadores expuestos a este agente químico.

La exposición no ocupacional, aunque poco probable, puede aumentar los niveles urinarios de N-metilformamida, pues la DMF se encuentra en varios productos domésticos como pinturas, tintas y cremas para el calzado. La ingestión de bebidas alcohólicas reduce considerablemente la excreción de N-metilformamida, de manera similar a como lo hace la exposición a tolueno. Por tanto, el control biológico carece de sentido y está condenado al fracaso en ambos casos, al no poder emplearse valores comparativos de referencia.

Los métodos de análisis propuestos en la bibliografía para la cuantificación de la N-metilformamida en orina se basan en la cromatografía de gases con detector de ionización de llama (FID) o detector de nitrógeno específico, según el procedimiento descrito a continuación:

Toma de muestras

- • La muestra de orina se recoge al final de la jornada laboral en recipientes de plástico. La cinética de eliminación indica que el momento de muestreo es crítico.

Tratamiento de la muestra

- • Se lleva a cabo la extracción por agitación de 1 ml de la orina recogida en un tubo de vidrio con 1 ml de metanol. La mezcla se centrifuga durante 10 minutos y el sobrenadante se somete al análisis cromatográfico.
- • Estabilidad de la muestra: 1 semana como mínimo en nevera.

Análisis de la muestra

- • Técnica: cromatografía de gases y detector FID a 250°C.
- • Columna capilar: ULBON HR-20 M de 30 m; 0,53 mm, 1 •m.
- • Temperatura de la columna: 90°C (1 min) hasta 150°C a 5°C/min y de 150°C a 200°C a 20°C/min (5 min).
- • Límite de detección: 0,1 mg/l.
- • Debido al tratamiento térmico de la muestra en el cromatógrafo (la temperatura trabajo del puerto de inyección es de 250°C), se produce la descomposición de la N-metil-N-hidroxi-metilformamida a N-metilformamida, con lo que en realidad esta

determinación incluye la suma de ambos metabolitos.

Concentración de N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína en orina

La excreción urinaria de N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína (AMCC) es relativamente lenta, de tal modo que tras la exposición a la DMF, la concentración de este metabolito no disminuye durante el intervalo entre dos jornadas laborales. Por tanto, la AMCC se excreta más lentamente que la NMF, estimándose una vida media de eliminación superior a las 16 horas (aproximadamente 23 horas) por lo que se produce una cierta acumulación de este metabolito en el organismo. Así, se ha hallado un estado de equilibrio entre la exposición externa a dimetilformamida y los niveles de AMCC excretados en orina alrededor de 2 días tras el inicio de la exposición. En consecuencia, la determinación de AMCC en orina, recogida al principio de la última jornada de la semana laboral, representa un excelente indicador de la exposición promedio al agente químico a lo largo de los días laborales que preceden a la toma de muestras. Así pues, la concentración urinaria de N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína (AMCC) debe considerarse el parámetro biológico más adecuado para las propuestas de control biológico de este agente químico debido a que presenta una vida media más prolongada que la N-metilformamida y a que, su formación en el hombre, está más estrechamente relacionada con la toxicidad de la dimetilformamida. Debido a la vida media biológica más prolongada de la AMCC respecto de la NMF, se acentúa la influencia de las diferencias interindividuales sobre la excreción urinaria ya señaladas para la N-metilformamida. La determinación de N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína en orina se puede llevar a cabo mediante cromatografía de gases según el procedimiento descrito a continuación:

Toma de muestras

La muestra de orina se recoge al principio de la última jornada de la semana laboral. Se debe conservar en nevera hasta el momento en que se lleve a cabo el análisis.

Tratamiento de la muestra

Se adicionan 0,3 ml de orina y 0,7 ml de agua destilada con 2 ml de etanol y, bajo condiciones alcalinas, se genera la transformación del AMCC al etil-N-metilcarbamoato. Tras una vigorosa agitación, la mezcla se centrifuga a 3000 rpm durante 5 minutos. El sobrenadante (1+ml) se somete al análisis cuantitativo por cromatografía de gases.

Análisis de la muestra

- Técnica: cromatografía de gases y detector FTD a 250°C.
- Columna capilar: HR-1, 30 m; 0,53 mm, 1 •m.
- Temperatura de la columna: 120°C (7 min) hasta 220°C a 20°C/min.
- Límite de detección: 0.5 mg/l.

Conclusiones

Puesto que en la actividad industrial la exposición por vía dérmica a dimetilformamida suele ser significativa, cuando no la más importante, la conveniencia de valorar la exposición a este disolvente mediante el control biológico es obvia, pudiendo representar la única aproximación adecuada para estimar la absorción total, por vía inhalatoria y dérmica (líquido y vapores). Así, el control biológico constituye el mejor instrumento para evaluar la exposición laboral a este agente químico.

El Valor Límite Biológico de la N-metilformamida en orina se basa en la relación lineal al final del turno de trabajo entre la excreción urinaria del metabolito y la concentración ambiental de la N,N-dimetilformamida, demostrada en estudios de campo y experimentales. En cuanto a la determinación de N-acetil-S-(N-metilcarbamoil)cisteína se basa en la relación lineal existente entre la concentración ambiental de la DMF y la excreción urinaria de AMCC, que se alcanza a los dos días del inicio de la exposición. Así, mientras que la NMF en orina refleja la intensidad de la exposición diaria, la determinación de AMCC en orina representa un indicador de la exposición media a la cual han estado sometidos los trabajadores en los días precedentes. La determinación de AMCC se considera más adecuada para el control biológico pues tiene una vida media más prolongada y su formación en el hombre está estrechamente relacionada con la toxicidad de la DMF. Estas dos propiedades conceden la posibilidad de una valoración más precisa de la exposición laboral, proporcionando un mayor grado de protección para la salud de los trabajadores.

Desde el punto de vista analítico, cabe destacar que se pueden llevar a cabo las determinaciones de NMF y AMCC en orina en una misma analítica lo cual debe ser explotado para evaluar la exposición a N,N-dimetilformamida en la industria, permitiendo el establecimiento de programas de control biológico que suministren una información completa de la situación higiénica del puesto de trabajo.

Bibliografía

1. A. C. G. I. H. 2001 TLVs and BEIs. Threshold Limit Values for Chemical Substances, Physical Agents and Biological Exposure Indices. A.C.G.I.H., Cincinnati, Oh, U.S.A. (2001)
2. A. C. G. I. H. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. N,N-Dimethylformamide. A.C.G.I.H., 6th edition, Cincinnati, Oh, U.S.A. (1991)
3. DFG Biological Exposure Values for Occupational Toxicants and Carcinogens. Critical Data Evaluation for BAT and EKA Values. Volume 2. VCH Verlaasgesellschaft mbH, Weinheim, Germany (1995)
4. INSHT Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2001-2002. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, Madrid (2001)
5. N.I.O.S.H. Manual of Analytical Methods. Dimethylformamide, NIOSH n°- 2004 N.I.O.S.H, 4th edition, Cincinnati, Oh, U.S.A. (1994)
6. O.S.H.A. Analitical Methods Manual. Part 1. Volume 3. N,N-Dimethylformamide, n°-66. O. S.H.A., Second Edition, Salt Lake City, Utah, U.S.A (1990)

7. LAUWERYS, R. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: Dimetilformamida. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum (1993)
8. W.H.O. Environmental Health Criteria 114. Dimethylformamide. W.H.O., Geneva (1991)
9. WRBITZKY, R; ANGERER, J N,N-dimethylformamide- influence of working conditions and skin penetration on the internal exposure of workers in synthetic textile production. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 71: 309-316 (1998)
10. YANG, J.-S; KIM, E.A. et al. Biological monitoring of occupational exposure to N,N-dimethylformamide-the effects of co-exposure to toluene or dermal exposure. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 73: 463-470 (2000)
11. KÄFFERLEIN, H.U; GÖEN, T. et al. Biological monitoring of workers exposed to N,N-dimethylformamide in the syntetic fibre industry. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 73: 113-120 (2000)
12. KAWAI, T; YAGUSI, T; MIZUNUMA, K. et al. Occupational dimethylformamide exposure, 2. Mono methylformamide excretion in urine after occupational dimethylformamide exposure. *Int. Arch. Occup. Environ Health* 63: 455-460 (1992)
13. MRÁZ, J. Gas chromatographic method for the determination of N-acetyl-S-(N-methylcarbamoyl)cysteine, a metabolite of N,N-dimethylformamide and N-methylformamide in human urine. *J. Chromatogr.* 431: 361-368 (1988).