



**Indicadores biológicos
para la valoración
de la exposición
humana a compuestos
químicos industriales:**

Dimetilformamida

R. Lauwerys



**GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT**

SERIE EINES DE SALUT I TREBALL

TÍTULOS PUBLICADOS

1. Normativa básica sobre los Servicios Médicos de Empresa, 1.^a Ed., 1991; 2.^a Ed., 1993.
2. Sida y puesto de trabajo, 1.^a Ed., 1991; 2.^a Ed., 1992; 3.^a Ed., 1993.
3. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (I).
4. Orientaciones básicas de enfermedades profesionales (II).
5. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Benceno (EUR 8476 EN)**.
6. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Cadmio (EUR 8476 EN)**.
7. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Disolventes Hidrocarburos clorado (EUR 8476 EN)**.
8. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Plomo (EUR 8478 EN)**.
9. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Manganeso (EUR 8476 EN)**.
10. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Titanio (EUR 8476 EN)**.
11. Control biológico humano de una serie de compuestos químicos industriales: **Tolueno (EUR 8476 EN)**.
12. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Acrilonitrilo (EUR 8903 EN)**.
13. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aluminio (EUR 8903 EN)**.
14. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cromo (EUR 8903 EN)**.
15. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobre (EUR 8903 EN)**.
16. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Estireno (EUR 8903 EN)**.
17. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Xileno (EUR 8903 EN)**.
18. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Zinc (EUR 8903 EN)**.
19. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Compuesto alquílicos de plomo (EUR 10704 EN)**.
20. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Dimetilformamida (EUR 10704 EN)**.

**Indicadores
biológicos para la
valoración de la
exposición humana
a los compuestos
químicos
industriales**

Dimetilformamida

Título original de la obra completa:

**Biological indicators for the assessment of human exposure to industrial chemicals
EUR 10704 EN**

Autor:

R. Lauwerys

Editado por:

L. Alessio, A. Berlin, M. Boni,
R. Roi

Comanditario:

Comisión de las Comunidades Europeas

Editor:

Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas

© Comunidades Europeas, Bruselas, Luxemburgo, 1986

ADVERTENCIA:

Ni la Comisión de las Comunidades Europeas ni ninguna persona que actúe en nombre de la Comisión se responsabiliza del uso que pueda hacerse de esta información

Edición en castellano.

Generalitat Valenciana
Conselleria de Sanitat i Consum
Direcció General de Salut Pública

Depósito Legal:

V-4004-1993

Fotocomposición.

Futur Tres, S. A.

Imprime:

M. Selvi, S. A.

Diseño Gráfico:

Antonio Solaz

Índice

Presentación	6
Prólogo	8
Resumen	11
Dimetilformamida	13
● Propiedades físico-químicas	14
Efectos humanos	14
Metabolismo	15
● Factores que afectan al metabolismo de la DMF	19
Indicadores biológicos	21
● DMF en sangre	21
● DMF en aire espirado	22
● Suma de la DMF-OF- y NMF en sangre	22
● Suma de la DMF-OF y NMF en orina	23
● Suma de NFF-OH y F en orina	28
Conclusión	28
Referencias	29

Presentación

Tras la traducción de la obra **Control biológico de una serie de compuestos químicos industriales**, y continuando con la difusión de materiales de apoyo a los profesionales de la prevención en el medio laboral, la Conselleria de Sanitat i Consum de la Generalitat Valenciana, a través de la Direcció General de Salut Pública, edita **Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales**, traducción de la obra en inglés **Biological Indicators for the assessment of human exposure to Industrial chemicals (EUR 10704 EN)** publicada por la Oficina para las Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas.

Como en el caso anterior, la obra se ha dividido en folletos, correspondientes cada uno de ellos a un capítulo del trabajo original.

Prefacio del tercer Volumen

Continuando con la frecuencia anual establecida, nos complace presentar el tercer volumen de las series monográficas sobre "Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales", dirigidas a los médicos de la salud laboral, higienistas industriales y, en general, a todas aquellas personas relacionadas con la prevención en el puesto de trabajo.

El título original del primer volumen de estas series "Control Biológico Humano para una serie de compuestos químicos industriales" se cambió en el segundo volumen, manteniéndose igualmente para las cuatro monografías que componen el tercer volumen: compuestos alquílicos de plomo, dimetilformamida, mercurio y plaguicidas organofosforados.

Como en los volúmenes anteriores, el objetivo de la publicación no se ha limitado a los agentes industriales tóxicos más ampliamente conocidos y utilizados. Se estimó que se deberían considerar también otras sustancias para las que los recientes avances científicos han sugerido la necesidad de comprobar, hasta donde llega la fiabilidad de la valoración de la exposición utilizando los indicadores biológicos en las situaciones reales de la industria.

Uno de los propósitos de estas series es, de hecho, estimular la investigación más a fondo, especialmente la aplicada, teniendo como fin la validación en grupos grandes de trabajadores, las observaciones científicas preliminares, que se obtienen generalmente de los estudios de grupos de sujetos relativamente pequeños y frecuentemente en situaciones de exposición experimental controlada.

La Comisión de la Comunidad Europea ha publicado hasta ahora, incluyendo las de esta serie, 18 monografías. En los dos volúmenes

anteriores se incluyeron 14, sobre acrilonitrilo, aluminio, benceno, cadmio, disolventes hidrocarburos clorados, cromo, cobre, plomo, manganeso, estireno, titanio, tolueno, xileno y cinc.

En la preparación de estas monografías han contribuido científicos muy competentes de los institutos de investigación europeos siguientes: Cattedra di Medicina del Lavoro dell'Università di Parma (Italia), Clínica del Lavoro "L. Devoto" dell'Università di Milano (Italia), Coronel Laboratorium, Universiteit van Amsterdam (Holanda), Institut für Arbeits-und Sozialmedizin der Universität Erlangen-Nürnberg (República Federal Alemana), Unité de Toxicologie Industrielle et Médicale, Université de Louvain, Bruselas (Bélgica).

Para el futuro está programado extender la cooperación a otros institutos e incluir así un amplio número de científicos y expertos.

El volumen 4.^o, ya en curso, incluirá las monografías sobre "Aldrin, Dieldrin y Endrin" por N. J. Van Sittert, Shell Internationale Petroleum (Holanda); "Hidrocarburos Alifáticos no sustituidos", por K. H. Cohz, Instituto Nacional de Salud Laboral Danés, Hellerup (Dinamarca); "Arsénico", por V. Foá, Clinica del Lavoro, Universidad de Milán (Italia); "Vanadio", por K. H. Schaller, Institut für Arbeits-und Sozialmedizin, Universidad de Erlangen-Nürnberg (República Federal Alemana).

Los Editores
(1986)

Los vapores de dimetilformamida (DMF) se absorben por los pulmones y a través de la piel. El contacto directo con soluciones de DMF es una forma frecuente de exposición en la industria.

La DMF ejerce su principal acción tóxica en el hígado y una manifestación precoz de la absorción excesiva es la evolución a la intolerancia al alcohol.

Se ha identificado como metabolito urinario de la DMF la N-hidroxi-metil-N-metilformamida (DMF-OH). La concentración de N-metilformamida (NMF) en la orina de los trabajadores expuestos a DMF es mucho menor que la de DMF-OH. Sin embargo, la DMF-OH se determina también como NMF por cromatografía de gases, junto con la pequeña cantidad de NMF presente en la orina.

Los estudios realizados en los trabajadores han demostrado claramente que para una sustancia como la DMF, que puede entrar en el organismo no sólo por inhalación, sino también a través del contacto con la piel, el control biológico es mucho mejor que el ambiental para valorar la exposición.

El análisis en orina de la DMF-OH+NMF (detectadas ambas como un solo pico de NMF por cromatografía de gases) parece ser generalmente el mejor método para esta determinación. Debido a su corta vida media biológica, se recomienda la toma de muestra de orina al final del período de exposición.

No se puede proponer, por ahora, un valor límite umbral biológico válido, pero se ha señalado que una concentración de DMF-OH+NMF que no exceda de 40 a 50 mg/g de creatinina, en las muestras de orina tomadas al final del turno de trabajo, no está asociada con signos de daño hepático agudo.

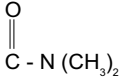
Dimetilformamida

Dimetilformamida

Propiedades físicas y químicas

La dimetilformamida (DMF) es un líquido incoloro a temperatura ambiente. Algunas de sus propiedades químicas y físicas se dan en la Tabla I.

Tabla I. Propiedades físico-químicas de la DMF

Punto de ebullición (760 mmHg): 153 °C
Presión de vapor (25 °C): 3'7 mmHg
Solubilidad en agua: infinita

Fórmula: H - C - N (CH ₃) ₂
Factor de conversión: 1 ppm = 3 mg/m ³

EFFECTOS EN LOS HUMANOS

Los datos de toxicidad de la DMF en humanos son limitados.

El contacto prolongado con la piel puede causar irritación local (Chary, 1974; Martelli, 1960; Potter, 1973, Reini y Urban, 1965).

El órgano diana principal después de la exposición aguda o de larga duración a DMF es el hígado (Potter, 1973-, Reini y Urban, 1965, Tolot et al., 1968). También pueden afectarse la mucosa gástrica y el páncreas (Chary, 1974). Se ha citado náuseas, vómitos, calambres abdominales, pérdida de apetito, hepatomegalia y aumento en la actividad de varias enzimas séricas (GOT, GPT, AP, OCT, γ -GT) en los trabajadores expuestos a DMF durante varios períodos de tiempo.

En el hombre, una primera manifestación de la exposición excesiva es la aparición de la intolerancia al alcohol (Chivers, 1978; Lyle et al., 1979). En los trabajadores expuestos a DMF pueden darse

varios síntomas, tales como palpitaciones, ansiedad, dolor de cabeza, enrojecimiento de la cara y tórax, náuseas y aun vómitos, cuando consumen bebidas alcohólicas durante o después de pocas horas del final de la exposición.

Los datos disponibles sugieren que, aunque se evite el contacto con la piel, la exposición a largo plazo a una concentración ambiental inferior a 10 ppm no conduciría a la presencia de signos biológicos de citolisis hepática (Krivanek et al., 1978; Lauwerys et al., 1980). No obstante, a este nivel de exposición algunos individuos pueden mantener presentes síntomas de intolerancia al alcohol (Lauwerys et al., 1980; Yonemoto y Suzuki, 1980).

No hay datos publicados en humanos sobre la mutagénesis, teratogénesis o carcinogénesis de la DMF.

METABOLISMO

Los datos en los humanos indican que la absorción de la DMF no sólo ocurre a través de la inhalación de los vapores, sino también por el contacto directo de la piel con la forma líquida (Maxfield et al., 1975; Kimmerle y Eben, 1975b; Lauwerys et al., 1980). Hemos encontrado que en trabajadores de una fábrica de fibra acrílica la absorción dérmica fue más importante que la inhalación en la exposición total al disolvente, cuando no se utilizaban equipos de protección personal (Lauwerys et al., 1980).

Los vapores de DMF también pueden absorberse a través de la piel. Maxfield et al. (1975) encontraron que cuando una persona, en situación relativamente inactiva, expone una gran superficie a concentraciones del vapor de alrededor de 10 ppm durante 6 h, la absorción cutánea puede suponer la tercera o cuarta parte de su excreción metabólica total, durante y 24 h después de la exposición.

La DMF se metaboliza rápidamente in vivo. Una fracción prácticamente despreciable de la dosis absorbida se excreta inalterada en la orina y en el tracto gastrointestinal. Hasta hace poco se creía que la biotransformación de la DMF in vivo, en la rata, el perro y el hombre, consistía en una desmetilación progresiva, mediada por la función de la mezcla de oxidasas microsomales, para dar N-metilformamida (NMF) y formamida (F) (Kimmerle y Eben, 1975a, b; Krivanek et al., 1978; Lauwerys et al., 1980; Maxfield et al., 1975; Scailteur et al., 1981; Yonemoto y Suzuki, 1980).

Se ha demostrado recientemente que el metabolito identificado como NMF, por cromatografía de gases (Barnes y Henry, 1974), es principalmente la N-hidroximetil-N-metilformamida (DMF-OH), una carbinolamina estable que se transforma en el inyector del cromatógrafo de gases para dar NMF (Scailteur et al., 1974; Scailteur y Lauwerys, 1948a, b). Por analogía, la N-hidroximetilformamida (NMF-011) se considera ser el metabolito inicialmente descrito como F. Sin embargo, solamente un pequeñísimo porcentaje de la DIMF absorbida se transforma en NMF y F (probablemente menos de un 5%).

En la ruta metabólica de transformación de la DMF en DMF-OH participan radicales hidróxilo. La pequeña cantidad de NMF producida in vivo no parece ser el resultado de una posterior biotransformación de la DMF-OH, sino producida directamente de la DMF (Scailteur y Lauwerys, 1984a, b). La NMF es más tóxica que la DMF y las diferencias de toxicidad entre ambas fueron difíciles de explicar, cuando se pensaba que la NMF representaba el metabolito principal in vivo de la DMF (Kimmerle y Eben, 1975a, b). Los estudios metabólicos (Scailteur et al., 1984; Scailteur y Lauwerys, 1984 a, b) demuestran que después de la administración de la DMF, el metabolito urinario principal es en realidad la DMF-OH y no la NMF, lo que ofrece una explicación lógica a estas discrepancias aparentes, ya que la DMF-OH tiene una menor toxicidad aguda que la NMF (Scailteur y Lauwerys, 1984b).

Kimmerle y Eben (1975b) expusieron a 4 hombres a 26 ± 8 ppm de DMF durante 4 horas y a otros 3 hombres y una mujer a 87 ± 25 ppm de DMF durante el mismo tiempo.

Se determinaron las concentraciones de DMF y sus metabolitos (principalmente la DMF-OH y la NMF-OH como NMF y F, respectivamente) en sangre y orina. La DMF no se pudo detectar en la sangre a las pocas horas después de la exposición, encontrándose solamente 87 ppm en la orina. La DMF-OH (determinada como NMF) se detectó en la orina a las 4 horas de comenzar la exposición, eliminándose la mayor parte en 24 horas.

La eliminación de la NMF-OH (determinada como F) fue más lenta, detectándose en la orina hasta 72 horas después de comenzar la exposición.

Estos mismos autores también expusieron a 4 hombres a 21 ± 4 ppm de DMF durante 4 horas al día en 5 días consecutivos. La concentración de DMF en la sangre disminuyó rápidamente, no detectándose por lo general después de las 4 horas de haber acabado la exposición. La concentración de DMF-OH (determinada como NMF) en sangre, durante la exposición repetida, varía de una persona a otra, no produciéndose acumulación. El análisis de la orina también puso de manifiesto que durante la exposición repetida, aproximadamente a 20 ppm de DMF, no hay acumulación de DMF-OH (determinada como NMF) en el organismo. Durante la exposición, la concentración de DMF-OH en las muestras de orina de 24 h permanece constante (± 30 mg/24 h), no detectándose a las 48 h después de la última exposición.

Los autores proponen determinar la concentración de DMF-OH (medida como NMF) en la orina de 24 horas como método de control rutinario para los trabajadores expuestos a DMF, concluyendo que la excreción por encima de 50 mg/24 horas indica exposiciones que exceden las 20 ppm.

Maxfield et al. (1975) también expusieron voluntarios a DMF (vapores o aplicación directa sobre la piel) midiendo la velocidad de la excreción urinaria de la DMF-OH (determinada como NMF). La concentración del vapor fue de ± 10 ppm para una duración de la exposición de 6 horas. Los 4 voluntarios estaban vestidos con pantalón corto, calcetines y zapatos para proporcionar la máxima superficie para la absorción cutánea; esta sólo tuvo lugar cuando los voluntarios llevaban protección respiratoria, y la absorción a través de los pulmones y la piel cuando no la llevaban. En el caso de la aplicación directa sobre la piel, los sujetos llevaban la protección respiratoria para evitar la inhalación de los vapores, siendo la cantidad de DMF sin diluir aplicada de 0'3 ml.

El tipo de exposición parece determinar la rapidez con que la DMF-OH (medida como NMF) se detecta en cantidades medibles en la orina, siendo más rápida cuando el vapor de la DMF se absorbe a través de los pulmones y la piel, así como cuando la DMF líquida se aplica a la piel, y más lentamente cuando el vapor de la DMF se absorbe solamente a través de la piel. Con la primera forma de exposición, el pico de excreción máxima ocurre en las 5 horas después de comenzar la exposición, mientras que con la última no se alcanza antes de las 15 horas. Generalmente, la DMF-OH (determinada como NMF) había desaparecido de la orina a la mañana siguiente de la exposición dérmica a la DMF líquida y de las muestras tomadas 24 a 26 horas después de comenzar la exposición a los vapores de DMF, con y sin protección respiratoria. Para la exposición a los vapores de DMF a la concentración del TLV (30 mg/m^3 o 10 ppm), la absorción a través de los pulmones representa la mayoría (61% a 86%) del total de los metabolitos excretados durante el intervalo de las 24 horas siguientes a la exposición. Sin embargo, la exposición de grandes superficies de la piel a esta concentración de los vapores de DMF, puede dar lugar a la absorción de cantidades significativas de este compuesto.

Sólo una pequeña cantidad de DMF inhalada o en contacto con la piel puede recuperarse en la orina como DMF-OH (determinada como NMF). En las experiencias realizadas por estos autores, la dosis estimada recuperada variaba desde 05% a 2%, concluyendo que la cantidad de metabolito en las muestras de orina puntuales, cuando se toman a un tiempo determinado en relación con el día de trabajo, puede servir de control de sobreexposición a DMF.

Según sus datos, la cantidad total de DMF-OH (determinada como NMF) excretada en la orina, después de 6 horas de exposición a 10 ppm de DMF, está por debajo de los 5mg. Resultados similares obtuvieron Krivanek et al. (1978), con la exposición de 8 sujetos a los vapores de DMF a una concentración media de 18 ppm durante 6 horas/día en 5 días consecutivos. La cantidad de DMF-OH (determinada como NMF) excretada en cada intervalo de 24 horas, después de comenzar la exposición, ascendió aproximadamente a 2'5 mg.

En resumen, los estudios realizados en voluntarios indican que la DMF-OH (determinada como NMF) aparece rápidamente en la orina de los humanos expuestos a DMF, siendo su vida media biológica corta, probablemente alrededor de 12 horas. Hay que hacer notar que los datos cuantitativos obtenidos por Kimmerle y Eben (1975b) y Maxfield et al. (Maxfield et al., 1975; Krivanek et al., 1978) no son coincidentes, ya que los valores dados por estos últimos investigadores parecen ser aproximadamente 5 veces más bajos que los obtenidos por Kimmerle y Eben (1975b).

Factores que afectan al metabolismo de la DMF

Eben y Kimmerle (1976) estudiaron las interacciones metabólicas entre la DMF y el etanol en ratas, perros y el hombre.

En las ratas y en los perros se observó una biotransformación retardada de la DMF cuando se administraba oralmente etanol (2'0

g/Kg) antes de la exposición aguda a los vapores de DMF (ratas: 209, 104 y 87 ppm durante 2 horas; perros: 210-240 ppm durante 2 horas). En estas condiciones, la concentración de DMF en sangre fue de 2 a 6 veces más elevada en los animales pretratados con etanol que en los controles. La administración oral en ratas a dosis más bajas de etanol (0.2 g/Kg) no influían en el metabolismo de la DMF.

También se inhibía la biotransformación de la DMF durante la exposición repetida a este compuesto (200 ppm 2 h/día en 5 días consecutivos) y a etanol (2.0 g/kg perros, una vez al día durante 5 días consecutivos). Estos autores encontraron además que en los animales la oxidación del etanol estaba también influida por la DMF.

Asimismo intentaron confirmar esta interacción en los voluntarios, exponiendo a 4 personas a 50-80 ppm de DMF, sin etanol, durante 2 horas o con la administración previa de etanol (19 g/persona). La concentración de DMF-OH (determinada como NMF), comparativamente más baja en sangre después de la administración de etanol, indicó que este compuesto también podía influir el metabolismo de la DMF en el hombre. La comparación de las concentraciones de etanol y acetaldehído en la sangre después de la administración de etanol, con o sin exposición a DMF (82 ± 20 ppm durante 2 horas), no condujo a resultados definitivos, ya que en ambas condiciones no se detectó acetaldehído en la sangre.

Sin embargo, hemos indicado anteriormente que un efecto parecido al del antabus de la DMF se observa con frecuencia en los trabajadores expuestos a este disolvente, debido probablemente a una inhibición de la alcohol deshidrogenasa por la DMF (Sharkawi, 1979).

INDICADORES BIOLÓGICOS

Se pueden considerar varios parámetros biológicos para evaluar la exposición a la dimetilformamida, tales como:

- DMF en sangre.
- DMF en aire espirado.
- La suma de la N-hidroximetil-N-metilformamida (DMF-01-1) y la N-metilformamida (NMF) en sangre. Ambos metabolitos se determinan como NMF por cromatografía de gases.
- La suma de la DMF-OH y NMF en orina, determinándose ambas como NMF.
- La suma de la N-hidroximetilformamida (NMF-OH) y formamida (F) en orina, midiéndose ambas como F.

DMF en sangre

La DMF se puede determinar en sangre (Kimmerle y Eben, 1975a). De los datos publicados por Kimmerle y Eben (1975b), parece que la concentración de DMF en sangre aumenta continuamente durante la exposición, desapareciendo rápidamente al final de la misma.

Al final de una exposición de 4 horas a concentraciones ambientales medias de 21 y 87 ppm, la concentración media de DMF en sangre ascendió aproximadamente a 0'3 y 1'4 mg/100 ml, respectivamente.

El tiempo de la toma de muestra es muy crítico, limitando la utilidad de este ensayo en el control de rutina de los trabajadores.

DMF en aire espirado

Cuando se previene el contacto de la DMF con la piel, durante la exposición existe una correlación significativa entre la concentración ambiental y la de la DMF en el aire alveolar. Según Brugnone et al. (1980) la concentración alveolar tiene un valor medio de 3 mg/m³ cuando la concentración ambiental de DMF es de 10 mg/m³.

Suma de la DMF-OH y NMF en sangre

Como se ha indicado anteriormente, la DMF-OH representa el principal metabolito oxidado de la DMF, siendo la NMF el metabolito minoritario. El método de cromatografía de gases, desarrollado inicialmente para la determinación de la NMF, mide ambas, la NMF y la DMF-OH, que se desmetila a NMF en el inyector del cromatógrafo.

A diferencia de la DMF, el nivel de la DMF-OH en sangre (determinada como NMF) parece permanecer bastante constante pocas horas después del final de la exposición (Kimmerle y Eben, 1975b).

Los únicos datos disponibles relacionados con la concentración de la DMF-OH (+NMF) en sangre y la exposición de la DMF, son los de Kimmerle y Eben (1975b), basados en 4 voluntarios expuestos a los vapores de la DMF a concentraciones en el rango de 21 a 87 ppm. Al final de la exposición, la DMF-OH (+NMF) en sangre alcanzó un valor medio de 0'2 mg/100 ml (21 ppm) y de 0'6 mg/100 ml (87 ppm).

Se necesitan más datos de las experiencias con los humanos para evaluar la relación de este parámetro con la intensidad de la exposición.

Suma de la DMF-OH y la NMF en orina

En los trabajadores expuestos a DMF, la DMF-OH constituye el principal metabolito urinario, estando presente solamente trazas de la NMF Sin embargo, con la técnica de cromatografía de gases utilizada para el análisis de orina, no se puede distinguir entre ambos metabolitos, ya que la DMF-OH se desmetila a NMF a temperatura elevada, según se ha dicho anteriormente.

Los datos existentes, tanto de voluntarios como de trabajadores expuestos, han demostrado que el análisis en orina de la DMF-OH (+NIF) es útil para controlar la exposición a la DMF Sin embargo, los resultados que podían permitir relacionar la exposición a la DMF y la cantidad de metabolitos (DMFOH+NMF) excretados son todavía muy limitados.

Además, los resultados de Maxfield et al. (1975) indican que la variación individual en la excreción de los metabolitos es elevada, probablemente como consecuencia de las diferencias en la cantidad real absorbida y también a factores tales como la velocidad de metabolización y/o el aclaramiento renal,

Ya se ha indicado que según los datos de Maxfield et al. (1975), basados solamente en 4 voluntarios, la cantidad total de DMF-OH+NMF excretada en la orina después de 6 horas de exposición a 10 ppm de vapores de DMF, son por término medio inferiores a 5 mg (rango de 2 a 5.75 mg).

Los resultados obtenidos por Kimmerle y Eben (1975b) en 4 voluntarios se resumen en la Tabla II.

Catenacci et al. (1980), Yonemoto y Suzuki (1980) y Wicarova y Dadah (1980) estudiaron a los trabajadores expuestos a la dimetilformamida, encontrando una relación entre la concentración

Tabla II. Excreción urinaria de la DMF-OH+NMF en 4 voluntarios expuestos a los vapores de DMF

Exposición	mg DMF-OH+NMF excretada en las 24 horas después de comenzar la exposición			
	Sujeto 1	Sujeto 2	Sujeto 3	Sujeto 4
26 ppm 4h	26	21	27	22
87 ppm 4h	94	90	111	95
21 ppm 4h (5 días consecutivos)	De 25 a 30 mg por término medio de cada periodo de 24 h (4 sujetos)			

ambiental de este disolvente y la cantidad de DMF-OH+NMF (ambas determinadas como NMF) excretadas en 24 horas. Sin embargo, sus resultados cuantitativos son muy diferentes ya que para una exposición a 10 ppm de DMF, el primer grupo de autores encontró una excreción de 12-15 mg de DMF-OH+NMF en las 24 horas, mientras que Yonemoto y Suzuki (1980) y Wicarova y Dadah (1981) obtuvieron una excreción media de 5 y 6 mg de DMF-OH-NMF en las 24 horas, respectivamente, para el mismo nivel de exposición.

Esta discrepancia puede explicarse por las diferencias en la absorción percutánea de la DMF y el consumo de alcohol, que interfiere el metabolismo de la DMF.

Lauwerys et al. (1980) llevaron a cabo un estudio en los puestos de trabajo de una fábrica de fibra acrílica, determinando la concentración de los vapores de DMF con muestreadores ambientales estáticos en diferentes puestos de trabajo durante una semana, estimando el tiempo que cada trabajador permanecía en los distintos puestos en cada jornada laboral, calculándose la exposición integrada (concentración x tiempo) para cada día y trabajador. Hay que tener en cuenta también que durante algunas operaciones se produjo contacto con la piel y por lo tanto la concentración ambiental no reflejaba necesariamente la exposición total. Las muestras de orina se tomaron inmediatamente antes y después del turno de trabajo durante 5 ó 6 días consecutivos, confirmándose varias de las observaciones hechas anteriormente en los voluntarios:

1. La suma de la DMF-OH+NMF (determinadas ambas como NMF) en orina es un parámetro biológico sensible a la exposición. La presencia de los metabolitos (principalmente la DMF-OH) en orina puede detectarse fácilmente aun cuando la concentración media ambiental de la DMF sea inferior a 30 mg/m^3 , que es el TLV actual de la ACGIH (exposición integrada = 180 mg.h.m^3).

2. El metabolismo de la DMF absorbida es bastante rápido: la concentración de la DMF-OH+NMF en orina es mayor generalmente al final del turno que en la mañana del día siguiente.
3. Para un grupo de trabajadores la suma de la DMFOH+NMF, en la orina al final del turno de trabajo parece reflejar la intensidad de la exposición del mismo día.

Considerando a un grupo de trabajadores (N=116) de forma individual se encontró una correlación muy baja entre la exposición integrada y la concentración de la DMF-OH+NMF (expresada en mg/g de creatinina) en la orina recogida al final del turno de trabajo ($r = 0'24$; $P < 0'01$) o antes ($r = 0'16$; $P > 0'05$) de reanudar el trabajo del día siguiente (es decir, ± 16 horas después de finalizar el trabajo).

Esto puede deberse a las variaciones individuales en el metabolismo (principalmente la velocidad de excreción) o también a un error en la estimación de la exposición total, ya que se sabe que en este tipo de industria el contacto de la DMF con la piel es una vía importante de absorción. Esto se demostró claramente comparando la excreción urinaria de la DMF-OH+NMF (determinadas ambas como NMF por cromatografía de gases) en los trabajadores que utilizaban diferentes medios de protección (Fig. 1). La concentración de metabolito en la orina tomada al final de un día en que los trabajadores iban equipados con máscaras de protección respiratoria pero sin protección dérmica (primer día de la tercera semana en la Fig. 1) fue aproximadamente tres veces más elevada que durante el período en que solamente se protegían la piel con guantes (Fig. 1).

Los resultados del estudio de la salud de estos trabajadores sugirieron también que una concentración de DMF-OH+NMF (determinadas ambas como NMF por cromatografía de gases) en las muestras de orina tomadas al final del turno de trabajo, no excedien-

do de 40 a 50 mg/g creatinina, no se asocia con signos de daño hepático agudo (Lauwerys et al., 1980). Sin embargo, una concentración de este orden puede asociarse con los signos de intolerancia al alcohol. Estos resultados demuestran también muy claramente que para una sustancia como la DMF, que puede penetrar en el organismo no sólo por inhalación sino también a través de la piel, el control biológico es mucho mejor que el ambiental para valorar la exposición.

Dixon et al. (1983) observaron una variación estacional en la concentración urinaria de la DMF-OH+NMF (determinadas ambas como NMF) en los trabajadores expuestos a DMF. Este cambio se atribuyó a las diferencias estacionales en el volumen de orina. Los volúmenes urinarios de 24 horas fueron por término medio un 13% más bajos con tiempo cálido que con frío.

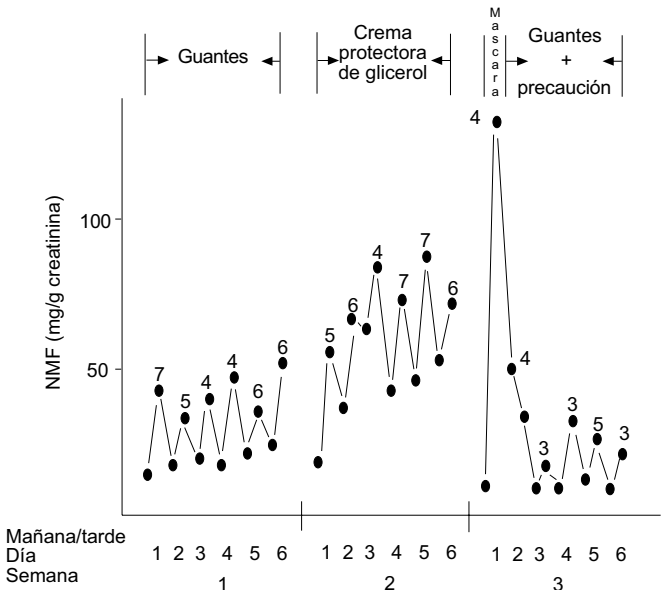


Figura 1.- Excreción urinaria de la DMF-OH+NMF (determinadas ambas como NMF por cromatografía de gases) en trabajadores utilizando diferentes medios de protección.

Suma de NMF-OH y F en orina

Las experiencias con voluntarios expuestos a los vapores de DMF (Kimmerle y Eben, 1975b) sugieren que la excreción de la NMF-OH+F (determinadas como F) en orina es dosisdependiente, estando, sin embargo, ligeramente retardada. La concentración más elevada se encontró entre las 4 y las 20 horas después del final de la experiencia. Sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la concentración de NMFOH+F es también menor que la de la DMF-OH+NMF.

CONCLUSIONES

Ya que en la actividad industrial la piel representa una vía de entrada importante, cuando no la mayor, de la DMF en el organismo, la posibilidad de valorar la exposición a este disolvente por un método biológico es obvia, representando la única aproximación para estimar la absorción total.

Entre las pruebas biológicas que se han considerado para evaluar la intensidad de la exposición a la DMF, la determinación de la DMF-OH+NMF (valoradas ambas como NMF por cromatografía de gases) en orina parece ser la más práctica.

Barnes, J. R., and Henry N. W. III (1974): "The determination of N-methylformamide and N-methylacetamide in urine". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* (February) 84-87.

Brugnone, F.; Perbellini, L.; Gaffuri, E. (1980): "N-N-dimethylformamide concentration in environmental and alveolar air in an artificial leather factory". *Brit J Ind. Med.*, 37, 185-188.

Catenacci, G.; Ghittori, S.; Cottica, D. et al. (1980): "Occupational exposure to dimethylformamide and urinary excretion of monomethylformamide". *G. Ital. Med. Lav.*, 2, 53-60 (en italiano).

Chary, S. (1974): "Dimethylformamide, a cause of acute pancreatitis?" *Lancet*, 2, 356.

Chivers, C. P. (1978): "Dusulfiram effect from inhalation of dimethylformamide". *Lancet*, 1. 331.

Dixon, S. W.; Graepel, G. J.; Looney, W. C. (1983): "Seasonal effect on concentration of monomethylformamide in urine samples". *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.*, 44, 273-275.

Eben, A.; Kimmerle, G. (1976): "Metabolism studies on N,N-dimethylformamide. III. Studies about the influence of ethanol in persons and laboratory animals". *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 36. 243-261.

Kimmerle, G., and Eben, A. (1975a): "Metabolism studies of N, N - dimethylformamide. I. Studies in rats and dogs". *Int. Arch. Arbeitsmed.*, 34.109-126.

Kimmerle, G., and Eben, A. (1975b): "Metabolism studies of N,N-dimethylformamide. II. Studies in persons". *Int Arch. Arbeitsmed.*, 34, 127-136.

Krivanek, N. D.; McLaughlin, M., Fayerweather, W. E. (1978): "Monomethylformamide levels in human urine after repetitive exposure to dimethylformamide vapor". *J. Occup. Med.*, 20, 179-182.

Lauwerys, R.; Kivits, A.; Lhoir, M.; Rigolet, P.; Houbeau, D.; Buchet, J. P.; Roels, H. A. (1980): "Biological surveillance of workers exposed to dimethylformamide and the influence of skin protection on its percutaneous absorption". *Int Arch. Occup. Environ. Health.*, 45, 189-203.

Lyle, W.H; Spence, T. W. M.; McKinneley, W. M.; Duckers, K. (1979): "Dimethylformamide and alcohol intolerance". *Brit. J Ind. Med.*, 36.63-66.

Martelli, D. (1960): "Tossicologia della dimethylformamide". *Med. Lavoro*, 51. 123-127.

Maxfield, M. E.; Barnes, J. K.; Azara, A.; Trochimowicz, H. T. (1975): "Urinary excretion of metabolite following experimental human exposure to DMF and DMAC". *J. Occup. Med.*, 17, 506-511.

Potter, H. (1973): "Dimethylformamide induced abdominal pain and liver injury", *Arch, Environ. Health*, 27, 340-341.

Reinl, W.; Urban, H. J. (1965): "Erkrankungen durch Dimethylformamid". *Archiv Gewerbepath. Gewerbehyg.*, 21, 333-346.

Scailteur, V.; Buchet, J. P., Lauwerys, R. (1981): "The relationship between dimethylformamide metabolism and toxicity". En: Brown, S. S.; Davies, D. S. (eds.): *Organ directed toxicity, chemicals indices and mechanisms*. Pergamon Press, Oxford, 169-174.

Scailteur, V.; De Hoffmann, E.; Buchet, J. P.; Lauwerys, R. (1984): "Study on in vivo and in vitro metabolism of dimethylformamide in male and female rats". *Toxicology*, 29, 221-234.

Scailteur, V.; Lauwerys, R. (1984): In vivo and in vitro oxidative biotransformation of dimethylformamide in rat". *Chem. Biol. Interactions*, 50, 327-327.

Scailteur, V., Lauwerys, R. (1984). In vivo metabolism of dimethylformamide and relationship to toxicity in the male rat". *Arch. Toxicol.*, 56, 87-91.

Sharkawi, M. (1979): Inhibition of alcohol dehydrogenase by methylformamide and dimethylsulfoxide". *Tox. Lett.*, 4, 493-497.

Tolot, F.; Arcadio, F.; Lenglet, J. P.; Roche, L. (1968): "Intoxication par la diméthylformamide". *Arch. Mal. Prof.*, 29, 714-717

Wicarova, O.; Dadah, O. (1981): "N-methylformamide levels in urine of persons exposed to dimethylformamide vapours". *Prac. Lek.*, 33, 42 (en checoslovaque).

Yonemoto, J.; Suzuki, S. (1980): "Relation of exposure to dimethylformamide vapour and the metabolite, methylformamide, in urine of workers". *Int Arch. Occup. Environ. Health*, 46, 156-165.

EN PREPARACIÓN

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Mercurio (EUR 10704 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas organofosforados (EUR 10704 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aldrín y Dieldrín (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Arsénico (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Cobalto (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Endrín (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Vanadio (EUR 11135 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Aminas aromáticas (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Compuestos nitrogenados aromáticos (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Plaguicidas Carbamatos (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Níquel (EUR 11478 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Berilio (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Monóxido de carbono (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Etilbenceno, Metilestireno, Isopropilbenceno (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Anestésicos por inhalación (EUR 12174 EN)**.

Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: **Selenio (EUR 12174 EN)**.

El control biológico es una de las formas más prometedoras para llevar a cabo un programa eficaz de la prevención de los efectos potencialmente tóxicos de los compuestos químicos en el ambiente laboral. Su característica más interesante consiste en la posibilidad de predecir las enfermedades de origen toxicológico en su fase inicial por medio de la determinación de los indicadores de dosis y efectos.

Se da una descripción del tipo y características de los indicadores para los compuestos químicos industriales tales como mercurio, plomo alquílico, DMF y plaguicidas. Se analizan las limitaciones y dificultades inherentes al control biológico, indicando los objetivos para investigaciones adicionales en este campo.

(De la edición en inglés)