

CIANAMIDA DE HIDRÓGENO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA CIANAMIDA DE HIDRÓGENO

DLEP 23

2007

VLA-ED: 1 mg/m³ (0,58 ppm)

VLA-EC: –

Notación: vía dérmica, Sen

Sinónimos: amidocianógeno, carbimida, carbamonitrilo, cianoamina, N-cianoamina, cianogenamida, cianamida, carbodiimida.

Nº CAS: 420-04-2

Nº EINECS: 615-013-00-2

Nº CE: 206-992-3

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A temperatura ambiente, la cianamida es un sólido cristalino, aunque delicuescente y combustible. A menudo se almacena como solución líquida al 25% pero puede sufrir, por la evaporación de las disoluciones acuosas hasta su desecado, polimerización explosiva.

La descomposición, que comienza a 122 °C, produce diciandiamida (vía dimerización), ácido cianhídrico, óxidos de nitrógeno y monóxido de carbono.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 1 mg/m³ = 0,58ppm

1 ppm = 1,72 mg/m³

Peso molecular: 42,04

Fórmula molecular: CH₂N₂

Solubilidad: soluble en agua (78g/100ml), alcoholes, éteres, cetonas, pero es menos soluble en benceno y en hidrocarburos halogenados.

Punto de fusión: 44 °C

Punto de ebullición: 127 °C

Presión de vapor: –

Densidad: 1,28 g/ml (con respecto al agua)

Límite de explosividad: –

Umbral de olor: –

USOS MÁS FRECUENTES

La cianamida se utiliza en diversas síntesis químicas, incluyendo su uso como agente intermedio de la dicianodiamida en la producción de melaminas, como fumigante, en limpieza de metales y refinado de minerales, y en la producción de caucho sintético. La cianamida y su sal de calcio se han empleado como agente terapéutico por su efecto similar al antabuse (disulfiram) en el tratamiento del alcoholismo. Su efecto consiste en inhibir la aldehído deshidrogenasa, lo que conduce a un elevado nivel de acetaldehídos tras la ingesta de alcohol (De Master et al., 1983; Piera et al., 1993).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La cianamida se puede absorber a través de los pulmones, el tracto digestivo y la piel tanto en animales de laboratorio como en seres humanos. La principal ruta de eliminación es la excreción urinaria. Tras su administración por vía oral, utilizando como marcador el ¹⁴C, en seres humanos, se eliminó hasta un 40% a las 48 horas, hasta un 87% a las 27 horas en perros y hasta un 95% a las 168 horas en ratas. Su principal metabolito en animales y personas es la N-acetilcianamida (Shirota et al., 1984). Un estudio comparativo in vitro de penetración cutánea en piel humana y de rata (SKW) indica una considerable absorción de la cianamida (26-80%). En un estudio de absorción cutánea en ratas macho (documentos SKW), la cantidad total de cianamida con ¹⁴C-hidrógeno absorbida varió entre un 2% y un 11%, dependiendo de la dosis aplicada.

Para la toxicidad aguda se ha descrito un LC₅₀ >1.000 mg/m³ en ratas tras su exposición a cianamida durante cuatro horas (SKW).

A partir de los estudios en animales, se ha calculado un LD₅₀ por vía oral de

125 mg/kg de peso corporal (Budavari et al., 1989). Esto fue corroborado por otros estudios en ratas (SKW), donde el LD₅₀ osciló entre 100 y 223 mg/kg.

Tras la aplicación cutánea, el LD₅₀ en conejos se situó entre 742 y 3.200 mg/kg de peso corporal (SKW).

Para la administración por vía intravenosa se ha descrito un valor de LD₅₀ de 56 mg/kg de peso corporal (Izmerov, 1982).

En un estudio de dos semanas con ratas (SKW) expuestas durante 6 horas/día, 5 días/semana a 1.484, 2.629 y 7.991 mg/m³, no se detectaron signos de irritación del tracto respiratorio; no se llevaron a cabo estudios histopatológicos del tracto respiratorio.

Los estudios de irritación cutánea aguda efectuados con un 50% de cianamida en solución acuosa sobre piel raspada o intacta durante cuatro horas, bajo condiciones de oclusión (SKW), mostraron eritemas y edemas de leves a graves, así como casos de necrosis. Bajo condiciones de semi-oclusión y sobre piel intacta, se observaron eritemas de leves a moderados y edemas leves.

Tras la aplicación de 0,1 ml de cianamida al 50% en solución acuosa en el saco conjuntival de conejos blancos de Nueva Zelanda (SKW), la irritación de ojos resultó obvia ya que se evidenciaba un ligero enrojecimiento, inflamación de leve a moderada, opacidad de la córnea e iritis leve.

En numerosos estudios se reportan casos de sensibilización cutánea en seres humanos, que se corroboraron en un estudio con parches de 0,01% a 5% de cianamida. En un estudio llevado a cabo en una fábrica de producción de cianamida cálcica y en sus zonas circundantes de SKW Trostberg AG, tras los ensayos realizados a 29 trabajadores con parches

de 0,5% de cianamida, no mostraban signo alguno de sensibilización cutánea (Mertschenk et al., 1991). Se detectaron reacciones de la piel que, presumiblemente, podían indicar reacciones alérgicas a la cianamida en seres humanos tras contacto con cianamida o con su sal de calcio, si bien no se dispuso de información detallada de diagnóstico. Se ha descrito un resultado positivo en un ensayo de estimulación farmacológica de linfocitos, y en un ensayo con parche en un hombre de 64 años tras tratamiento con cianamida por alcoholismo (DFG 2002).

Los estudios realizados con *Cavia porcellus* (Cobaya) dieron resultado positivo en una prueba de maximización (concentración de inducción: 1% intradérmica, 10% en agua o 5% por vía tópica en Vaselina; concentración de prueba: 1% y 2,5% en Vaselina), (SKW). Sin embargo, en una prueba de Buehler, la cianamida al 20% no indujo sensibilidad en los *Cavia porcellus* (Cobaya), (SKW). No hay pruebas que sugieran que la cianamida tiene potencial de sensibilización respiratoria.

Toxicidad tras exposición repetida:

En estudios de inhalación se expuso a 5 - 8 ratas a concentraciones de cianamida en aerosol de 1.484, 2.629 o 7.991 mg/m³ durante 6 horas/día, 5 días/semana y durante dos semanas (SKW). No se produjo mortalidad ni signos clínicos. El peso corporal disminuyó en función de la dosis y el tiempo, mientras que el consumo de alimentos se vio ligeramente reducido sólo entre las hembras. Los pesos relativos de los órganos (cerebro, riñón, gónadas, hígado y corazón) aumentaron para la dosis de 1.484 mg/m³ pero sin evidencias histopatológicas concomitantes a este nivel de dosis. A 7.991 mg/m³ la observación al microscopio reveló microcavidades en el cerebro, inflamación nebulosa en el hígado,

minúsculas zonas con edema en el miocardio y bronquiectasis. La fiabilidad de este estudio es algo limitada dado que no se efectuaron estudios histopatológicos del tracto respiratorio superior y falta información sobre el tamaño y distribución de las partículas.

Existen diversos estudios subcrónicos y crónicos de administración por vía oral en perros, ratas y ratones, donde el perro parece ser la especie más sensible (DFG 2002). En un estudio con Beagles tratados con 50% de cianamida en agua durante 52 semanas (SKW), se determinó un NOAEL de 0,2 mg/kg de peso corporal y día. Este estudio se realizó conforme a GLP (buenas prácticas de laboratorio). Grupos de cuatro perros de cada sexo fueron tratados con 0, 0,1, 0,5 o 2,5 mg de cianamida/kg de peso corporal/día durante dos semanas. A continuación, se aumentaron los niveles de dosis en un factor 2 durante las 50 semanas restantes, alcanzando por tanto niveles de dosis de 0,2, 1 o 5 mg de cianamida/kg de peso corporal/día. No hubo mortalidad en el transcurso del estudio. Los animales de la dosis más alta (5 mg/kg de peso corporal/día) mostraron signos de temblores, mayor segregación de saliva (observada también en una perra hembra del grupo de la dosis intermedia) y disminución de la ganancia de peso corporal. Asimismo, los análisis hematológicos y clínico químicos mostraron una disminución de la concentración media de hemoglobina celular (en machos y hembras), albúmina (en machos y hembras), tiroxina (en machos y hembras), aspartato/alanina amino transferasa (en machos y hembras), neutrófilos (en machos), hemoglobina (en hembras), urea en suero (en hembras), creatinina (en hembras), glucosa (en hembras), calcio (en hembras) y valores mayores para monocitos (en machos y hembras), linfocitos (en machos y hembras), globulina (en

machos y hembras) y fosfato inorgánico (en machos). A 1 mg/kg de peso corporal/día y dosis superiores, se observaron disminución del volumen celular medio (en machos y hembras), trombocitos (en machos), hemoglobina celular media (en hembras), así como valores superiores de colesterol (en machos y hembras) y leucocitos (en machos). El examen histopatológico reveló una mayor hematopoyesis en el bazo (en machos), áreas pálidas en el bazo (en hembras), pigmentación de las células de Kupffer (en machos y hembras), cálculos microscópicos en la vesícula biliar (en machos y hembras), atrofia del timo (en machos), mayor peso relativo de tiroides y menor recuento espermático inmaduro, inflamación crónica de testículos a 5 mg/kg de peso corporal/día.

En seres humanos, se sometió a un grupo de alcohólicos crónicos a un tratamiento diario con 20 mg (aproximadamente 0,3 mg/kg de peso corporal/día) de cianamida mostrando una leve reacción antialcohólica de sobreactividad parasimpática transitoria. A mayores dosis, se han detectado niveles elevados de enzimas de hígado e inclusiones hepatocelulares con opacidad en vidrio esmerilado. Existen diversos informes sobre el uso terapéutico de la cianamida en alcohólicos (Villegas, 1984; Vázquez et al., 1983; Vázquez y Cervera, 1980; Bruguera et al., 1986; Thomson y Reinicke, 1981; Yokoyama et al., 1995). El principio terapéutico consiste en provocar aversión al consumo de alcohol por los aumentos en los niveles de acetaldehído debidos a la inhibición de la actividad de la acetaldehído-dehidrogenasa. Los síntomas consisten en vasodilatación caracterizada por enrojecimiento facial, cefaleas, náusea, hipotensión y vértigo (Hathaway et al., 1991). En estos informes se han empleado dosis diarias de entre 20 y 180 mg. (0,3 - 2,5 mg/kg). La evaluación de los efectos hepáticos observados se ve dificultada por el con-

sumo de alcohol. Sin embargo, Villegas (1984), que trató a 33 alcohólicos con dosis diarias de entre 120 y 180 mg durante un año, describió una mejoría en la función hepática y lo atribuyó a la reducción en el consumo de alcohol. Las investigaciones de Yokoyama et al. (1995) con 29 alcohólicos tratados con cianamida y que consumieron alcohol durante los intervalos sin tratamiento, revelaron inclusiones hepatocelulares con opacidad en vidrio esmerilado que persistieron en cuatro de los alcohólicos durante 1-4 años después del tratamiento con cianamida. Su conclusión fue que el tratamiento con cianamida potenció las disfunciones hepáticas inducidas por el alcohol. En general, los tratamientos a largo plazo con dosis diarias de 0,3-2,5 mg/kg han provocado una reacción antialcohólica en unos pocos sujetos y pueden provocar efectos hepatotóxicos en alcohólicos. No está claro si ello se debe a los altos niveles de acetaldehído o a la propia cianamida y/o a sus metabolitos (Mukasa et al., 1964; Moreno et al., 1984; Yokoyama et al., 1995). No obstante, los estudios en animales sin tratamiento concomitante con alcohol mostraron también hepatocitos histopatológicos con opacidades en vidrio esmerilado y niveles alterados de enzimas de hígado en el suero tras la administración de cianamida por vía intraperitoneal y oral (Valerdiz y Vázquez, 1989; Iodate y Vázquez, 1992; Guillen y Vázquez, 1984). Todo ello sugiere que la cianamida y/o sus metabolitos pueden producir cierto grado de hepatotoxicidad, tanto en animales de laboratorio como en seres humanos.

Los estudios en ratas han permitido establecer los niveles de inhibición de la actividad de dehidrogenasa de aldehído y el aumento concomitante de la producción de acetaldehídos por causa de la cianamida, con relación a su uso en el tratamiento del alcoholismo (De Master et al., 1983; Piera et al., 1993).

En un estudio de ámbito muy limitado sobre las funciones endocrinas de 21 trabajadores dedicados a la producción de cianamida cálcica, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de tiroxina, tri-yodotironina, tiroglobulina, tirotropina, testosterona, FSH y LH en comparación con los niveles de nueve sujetos control (Mertschenk et al., 1993). No se apreciaron signos de toxicidad tras la exposición profesional de seres humanos al fertilizante "Kalkstickstoff" (60% de cianamida cálcica, 15% de óxido de calcio, 10% de carbono y sales de calcio, silicatos, óxidos de aluminio, hierro y magnesio), (Schiele et al., 1981), si bien hubo casos de granjeros expuestos a concentraciones desconocidas de este fertilizante en el campo, con pautas conocidas o dudosas de consumo de alcohol antes o después del trabajo, donde se produjeron casos de mortalidad y síntomas vegetativos (DFG, 1993). Dada la ausencia de datos sobre concentraciones de exposición, de exposición combinada y a las limitaciones metodológicas de los estudios, no resultan útiles en esta evaluación.

Toxicidad reproductiva:

Se realizó un estudio de fertilidad y reproducción en dos generaciones de ratas con niveles de dosis de 0, 2, 7 y 25 mg de cianamida/kg de peso corporal/día/sexo. La exposición comenzó 70 días antes del apareamiento para los machos y 15 días antes del apareamiento para las hembras. A los niveles más altos de dosis, las hembras tenían menores pesos corporales, y decreció también el número de neonatos vivos, de implantaciones y de cuerpos lúteos. Los machos mostraron atrofia testicular bilateral y una menor fertilidad para la dosis más alta. El efecto sobre la tasa de fertilidad lo relacionaron los autores con el efecto de la cianamida en los machos. No se observaron efectos sobre

el desarrollo en la generación F₁; sin embargo, el número de hembras F₁ preñadas disminuyó pasando de 20 en el grupo de control a seis en el grupo de 25 mg/kg de peso corporal/día. El NOAEL en este estudio fue de 7 mg/kg de peso corporal/día; aunque se detectó una disminución en el peso relativo de la próstata para este nivel de dosis, se trató del único resultado obtenido y, por sí solo, se consideró poco significativo desde el punto de vista toxicológico (Valles et al., 1987).

En un estudio de toxicidad en el desarrollo (SKW), se trató a ratas con niveles de dosis de 0, 5, 15 y 45 mg de cianamida/kg de peso corporal/día desde el día 6 hasta el 15 de gestación. Se redujeron significativamente el peso corporal de la madre y su consumo de alimentos en los dos grupos de dosis más altas. Se observó toxicidad en el desarrollo (menores pesos fetales, hernias de diafragma) para el grupo de 45 mg/kg de peso corporal. Los efectos en el desarrollo no fueron apreciables para los grupos de 5 o 15 mg/kg de peso corporal/día, y por ello se consideró que el nivel de efectos no embriotóxicos ni fetotóxicos es el de 15 mg de cianamida/kg de peso corporal/día.

En otro estudio de toxicidad en el desarrollo (SKW) se administró a conejos blancos de Nueva Zelanda niveles de dosis de 2, 5, 9 o 17,6 mg de cianamida/kg de peso corporal/día desde el día 6 hasta el 19 de gestación. En el grupo de dosis más alta se observó una pérdida moderada de peso corporal maternal. Los efectos en el desarrollo ocurrieron a 5,9 mg/kg de peso corporal/día (anomalías oculares leves) y a dosis mayores (aumento en el número de reabsorciones tempranas y fetos muertos, menores pesos medios fetales, número relativamente alto de fetos pequeños, mayor incidencia de diversas

anomalías leves). Por lo tanto, el NOAEL de toxicidad maternal fue de 5,9 mg de cianamida/kg de peso corporal/día y el nivel de efectos no embriotóxicos ni fetotóxicos es de 2 mg de cianamida/kg de peso corporal/día.

Genotoxicidad:

Se ha investigado la mutagénesis en *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA153J, TA1537 y TA1538) y en *Escherichia coli*. No hubo aumentos en la actividad mutagénica con o sin activación metabólica (DFG, 2002). No aumentó el número de rupturas en las cadenas de ADN en hepatocitos de rata tras el tratamiento con cianamida (Sina et al., 1983) ni tampoco fue clastogénico en el ensayo de micronúcleo en ratones (Menargues et al., 1984).

Carcinogénesis:

En un ensayo biológico del National Cancer Institute (NCI) [Instituto Nacional del Cáncer] sobre cáncer, se administró cianamida cálcica (que se descompone rápidamente en cianamida) en la dieta, a ratas F344 y ratones B6C3F1 durante 100 semanas. Se detectaron aumentos en la incidencia de hemangiosarcomas para los ratones macho [control 1/20 (5%), dosis baja 2/50 (4%), dosis alta 10/50 (20%), control histórico 13/323 (4%)] y de linfomas o leucemia entre ratones hembra [control 1/20 (5%), dosis baja 11/46 (24%), dosis alta 18/50 (36%), control histórico 67/324 (21%)]. Dado que ni la incidencia de hemangiosarcomas en ratones macho ni la incidencia de linfomas o leucemia en ratones hembra se podía relacionar claramente con la administración del producto químico de ensayo, los autores llegaron a la conclusión de que, bajo las condiciones de esta prueba biológica, la sustancia en cuestión no era cancerígena para las ratas F344 ni para los ratones B6C3F1. (National Cancer Institute, 1979).

En un estudio de carcinogénesis (SKW), 60 ratones machos y hembras CD-1 por

grupo recibieron cianamida en el agua a concentraciones de 0, 70, 200 o 600 ppm durante 104 semanas. La ingesta de la sustancia se calculó, para la dosis menor, en 8,4 - 12,9 y 11,0 - 16,4 mg/kg de peso corporal/día; para la dosis media, en 24,3 - 34,7 y 26,8 - 43,5 mg/kg de peso corporal/día; y para la dosis alta, en 59,1 - 92,2 y 77,9 - 124,2 mg/kg de peso corporal/día para machos y hembras, respectivamente. En las hembras se produjo un ligero aumento de morbilidad y mortalidad en los grupos de dosis media y alta, comparados con el grupo de control; este aumento fue estadísticamente significativo en el grupo de dosis alta. La ganancia de peso corporal se redujo durante las primeras 6 semanas en todos los grupos de machos sometidos a tratamiento, y en los grupos de dosis media y alta de hembras. Entre las hembras, se detectó una tendencia estadísticamente significativa en el aumento de la incidencia del tumor celular de zona granulosa-theca: 3/60 (control), 1/60 (dosis baja), 6/60 (dosis media), 8/58 (dosis alta); este resultado requiere una mayor aclaración.

En un estudio de análisis de la incidencia de cáncer y mortalidad entre 790 trabajadores destinados a la producción de carburo de calcio, no se apreciaron aumentos en la incidencia de cáncer dentro del subconjunto de 117 trabajadores que se dedicaron a la producción de cianamida y diciandiamida durante al menos 18 meses entre 1953 y 1970. No se facilitaron datos sobre exposición (Kjuus et al., 1986).

RECOMENDACIÓN

No se dispone de datos fiables con respecto a la irritación de piel, ojos y tracto respiratorio. De forma sistémica, la cianamida provoca efectos relacionados con su capacidad para inhibir la actividad de la aldehído-deshidrogenasa, lo

que produce una acumulación de acetaldéhdos en presencia concomitante de alcohol. Puede también producir efectos tóxicos en el hígado y en otros órganos, probablemente a través de sus metabolitos.

Para establecer el límite de exposición profesional se ha tenido en cuenta el NOAEL de 0,2 mg de cianamida por kilo de peso corporal y día, para los efectos sistémicos detectados en un estudio de 52 semanas por vía oral en cachorros de Beagle. Esta dosis corresponde en seres humanos a una exposición profesional con concentraciones de 1,4 mg/m³ durante 8 horas al día, suponiendo una retención y absorción del 100% del material inhalado, un volumen respirado de 10 m³ en 8 horas y un peso corporal de 70 kg. Teniendo todo ello en

cuenta, junto con la información sobre el uso terapéutico de la cianamida, con administración a dosis diarias de entre 0,3 y 2,5 mg/kg de peso corporal, se recomienda un VLA-ED de 1,0 mg/m³ para la cianamida. No hay motivos toxicológicos para fijar un determinado nivel de VLA-EC.

Dado que hay pruebas de absorción cutánea significativa, se recomienda el uso de la notación "Vía dérmica".

Los informes sobre sensibilidad tras el contacto cutáneo y las reacciones positivas en los ensayos con parches en seres humanos, corroborados por los resultados positivos obtenidos en animales, indican que la cianamida ha de reconocerse como sensibilizante cutáneo. Por lo que se recomienda el uso de la notación "Sen".

BIBLIOGRAFÍA

Bruguera, M., Lamar, C., Bemmet M., Rodes, J. (1986). Hepatic disease associated with ground-glass inclusions in hepatocytes after cyanamide therapy. Arch. Pathol. Lab. Med. 110: 906-910.

Budavari, S. ed. (1989). The Merck Index. An Encyclopedia of Chemicals and Drugs. 11th ed. Rahway New Jersey, USA: Merck & Co. Inc.

De Master, E.G., Nagasawa, H.T., Shirota, F.N. (1983). Metabolic activation of cyanamide to an inhibitor of aldehyde dehydrogenase in vitro. Pharmacol. Biochem. Behav. 18.Suppl 1: 273-277.

DFG (2002) Cyanamid. Greim H. (ed.). Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 35. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim.

DFG (1993) Calcium cyanamide. Greim H. (ed.) Occupational Toxicants. Critical

data evaluation for MAK values and classification of carcinogens, Vol. 5, VCH, Weinheim.

DFG (1997) Calciumcyanamid. Greim H. (ed.) Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 25. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim.

Guillén, J.F., Vázquez, J.J. (1984) Cyanamide-induced liver cell injury. Experimental study in the rat. Lab. Invest. 50: 385-393.

Hathaway, G.J., Proctor, N.H., Hughes, J.P. and Fischman, M.L. (1991). Proctor and Hughes' chemical hazards of the workplace. 3rd ed. New York, NY: Van Nostrand Reinhold.

Iodate, M.A., Vázquez, J.J. (1992). Regression mechanism of cyanamide-induced inclusion bodies in the rat: a useful experimental pattern to study the a-glycogen metabolism of hepatocytes. Int. J. Exp. Pathol 73: 699-708.

- Izmerov, N.F. (1982). Toxicometric Parameters of Industrial Toxic Chemicals. Under Single Exposure. Moscú: Centre of International Projects. GKNT.
- Kjuus, H., Andersen, A., Langord, S. (1986). Incidence of cancer among workers producing calcium carbide. *Br. J. Ind. Med.*
- Menargues, A., Obach, R., Valles, J.M. (1984). An evaluation of the mutagenic potential of cyanamide using the micronucleus test. *Mutat. Res.* 136: 127-129.
- Mertschenk, B., Bornemann, W., Rust, U., Schneider, J.C., Wittmann, H., Gloxhuber, C., (1991) Arbeitsmedizinische Untersuchungen an Kollektiven von Beschäftigten einer Kalkstickstoffabrik. *Zentralbl Arbeitsmed Arbeitsschutz* 41: 107-119.
- Mertschenk, B., Bornemann, W., Pickardt, C.R., Rust, D., Schneider, J.C., Gloxhuber, C. (1993) Examinations on endocrine functions in employees from a calcium cyanamide production plant. *Zbl. Arbeitsmed* 1993; 42: 54-258.
- Moreno, A., Vázquez, J.J., Ruiz del Árbol, L., Guillén, F.J., Colina, F. (1984). Structural hepatic changes associated with cyanamide treatment: Cholangiolar proliferation, fibrosis and cirrhosis. *Liver* 1984; 4: 5-21.
- Mukasa, H., Ichihara, T., Eto, A. (1964). A new treatment of alcoholism with cyanamide. *Kurume Med. J.* 11: 96-101.
- National Cancer Institute (1979). Bioassay of Calcium Cyanamide for Possible Carcinogenicity. Maryland: National Cancer Institute. Technical Report Series No. 163.
- Piera, J. P., Obach, R., Sagrista, M.L., Bozal, J. (1993). Inhibition of rat hepatic mitochondrial aldehyde dehydrogenase isozymes by repeated cyanamide administration: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Biopharm Drug Dispos* 1993; 14: 419, 428.
- Schiele, R., Söll F., Weltle, D., Valentin, H. (1981). Field study of workers with long-term exposure to calcium cyanamide. *Zbl Bakt Hvg., 1. Abt . Orig. B.* 173: 13-28.
- Shirota, F. N., Nagasawa, H.T., Kwon, C.H., DeMaster E.G. (1984). N-Acetyl-cyanamide, the major urinary metabolite of cyanamide in rat, rabbit, dog and man. *Drug Metabol. Dispos.* 1984; 12: 337-344.
- Sina, J. F., Bean, C.L., Dysart, G.R., Taylor, V.I., Bradley M. O. (1983). Evaluation of the alkaline elution/rat hepatic assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res.* 1983; 113: 357-391.
- SKW. Este informe se basa en los documentos de directrices sobre cianamida (DFG 2002) y cianamida cálcica (DFG 1993, 1997) de la Comisión Alemana de Investigación de Riesgos para la Salud de los Compuestos Químicos en el Lugar de Trabajo, del Deutsche Forschungsgemeinschaft. En dichos documentos se citan numerosos informes no publicados, financiados por SKW Trostberg (SKW), que se pusieron a disposición de la Comisión Alemana.
- Thomson, P., Reinicke, V. (1981). Ground glass inclusions in liver cells in an alcoholic treated with cyanamide (Dipsan). *Liver* 1: 67-73.
- Valérdiz, S., Vázquez, J.J. (1989). Cyanamide and its calcium form: do they differ with respect to their action on the liver cell?. *Experimental study in the rat. Appl. Pathol.* 7: 344-349.
- Valles, J., Obach, R., Menargues, A., Valles, J.M., Rives, A. (1987). A two-generation reproduction-fertility study of cyanamide in the rat. *Pharmacol Toxicol* 1987, 61: 20-25.
- Vázquez, J.J., Cervera, S. (1980). Cyanamide-induced liver injury in alcoholics. *Lancet* 1: 361-362.
- Vázquez, J.J., De Otazu, R.D., Guillen, F.J., Zozaya, J., Pardo, F.J. (1983). Hepatitis

induced by drugs used as alcohol aversion therapy. *Diag. Histopathol.* 6: 29-37.

Villegas, J.B. (1984). Función hepática en pacientes alcohólicos tratados con cianamida. *Actas Luso Esp. Neurol Psiquiatr.* 12: 223-225.

Yokohama, A., Sato, S., Maruyama, K., Nakano, M., Takahashi, H., Okuyama, K., Takagi, S., Takagi, T., Yokohama, T., Hayashida, M., Ishji, H. (1995). Cyanamide-associated alcoholic liver disease: a sequential histology evaluation. *Alcoholism* 1995; 19: 1307-1311.