

CIANUROS

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CIANURO DE HIDRÓGENO, CIANURO DE POTASIO Y CIANURO DE SODIO

DLEP 125

2019

VLA-ED®: 1 mg/m³

VLA-EC®: 5 mg/m³

Notación: vía dérmica

Cianuro de hidrógeno (HCN)

Sinónimos: ácido cianhídrico, ácido prúsico, metanonitrilo, formonitrilo

Nº CAS: 74-90-8

Nº CE: 200-821-6

Cianuro de potasio (KCN)

Sinónimos: sal de potasio del ácido cianhídrico

Nº CAS: 151-50-8

Nº CE: 205-792-3

Cianuro de sodio (NaCN)

Sinónimos: sal sódica del ácido cianhídrico

Nº CAS: 143-33-9

Nº CE: 205-599-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El HCN es un líquido incoloro o un gas incoloro con olor característico a almendras amargas. El gas y el líquido son miscibles con agua y solubles en etanol y éter. El umbral

de olor es de 1-5 ppm (1-6 mg/m³, personas sensibles al olor). Muchas personas no pueden percibir el olor en absoluto.

El KCN y el NaCN en condiciones ambientales son sólidos cristalinos blancos, con un ligero olor a HCN. El KCN es fácilmente soluble en agua, amoníaco y formamida y ligeramente soluble en etanol y dimetilformamida. El NaCN es fácilmente soluble en agua, amoníaco y ligeramente soluble en formamida, etanol, dimetilformamida, metanol, furfural y éter.

Las principales propiedades físico-químicas se muestran en la tabla 1.

	Cianuro de Hidrógeno (HCN)	Cianuro de Potasio (KCN)	Cianuro de Sodio (NaCN)
Peso molecular	27,03	65,1	49,01
Fórmula molecular	HCN	KCN	NaCN
Fórmula estructural	H-C≡N	K-C≡N	Na-C≡N
Punto de fusión	-13°C	634°C	563,7°C
Punto de ebullición	26°C	1625°C	1496°C
Presión de vapor	82,6 kPa a 20°C		
Densidad		1,52 g/cm ³	1,6 g/cm ³
Umbral de olor	1-5 ppm		
Solubilidad en agua	miscible	71,6 g/100ml	58 g/100ml
Punto de inflamación	-18°C		
Límites explosividad % en volumen en aire	5,6 - 40,0		

Tabla 1. Propiedades físico-químicas del cianuro de hidrógeno, el cianuro de potasio y el cianuro de sodio.

USOS MÁS FRECUENTES

Los glicósidos cianogénicos se encuentran naturalmente en una variedad de especies vegetales, como la yuca, las almendras amargas y los huesos de las frutas de hueso (Health Council of the Netherlands, 2002).

Los principales usos del cianuro de hidrógeno son la fumigación de buques, edificios, huertos y diversos alimentos; en galvanoplastia; para la producción de agentes quelantes, tales como EDTA, y en procesos de tratamiento de metales. También tiene muchos usos como intermediario químico.

El NaCN y el KCN se utilizan en la extracción y recuperación de oro y plata de minerales, el tratamiento térmico de metales y galvanoplastia. Además, sirven como precursores en la síntesis química.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

El HCN se absorbe fácilmente y en gran medida después de la exposición inhalatoria, dérmica y oral (Landahl *et ál.*, 1950; ATSDR, 1997). Se supone que las sales de cianuro NaCN y KCN son fáciles y completamente absorbidas por los seres humanos después de la exposición por inhalación, cuando el diámetro aerodinámico del aerosol líquido o sólido esté dentro del intervalo inhalable. La absorción dérmica de NaCN y KCN depende de las condiciones de la piel y la presencia de humedad. Las sales en forma disueltas o la exposición de la piel humedecida a los polvos secos de las sales resultarán en una absorción sustancial, caracterizada por una constante de permeabilidad de $3,5 \times 10^{-4}$ cm/h (Health Council of the Netherlands, 2002; Ballantyne y Mars, 1987).

Gettler y Baine (1938) trataron a tres perros con KCN por sonda y determinaron la cantidad de cianuro presente en el estómago y los intestinos tras la muerte de los perros. De dosis totales de 100 y 50 mg, se recuperaron en el estómago y los intestinos 83,4 y 38 mg, respectivamente. Los autores concluyeron que el 16,6% y el 24% de la dosis administrada había sido absorbida antes de que los perros murieran. Un valor similar (45,5%) fue encontrado por Crawley y Goddard

(1977) por un período de 24 h basado en la excreción urinaria, mientras que el porcentaje fue de 94,7%, cuando la orina se recogió durante un período de 8-14 días. Leuschner *et ál.* (1991) suministraron a las ratas agua potable con cianuro durante 13 semanas. Se calculó que las dosis diarias eran de aproximadamente 0, 40, 80 y 140-160 mg/kg de peso corporal. Alrededor del 11% de la dosis diaria se excretó a través de la orina como tiocianato.

Después de la exposición oral a niveles letales de HCN, NaCN o KCN para seres humanos y animales, el cianuro se encuentra en muchos tejidos y en la sangre. En humanos, la concentración principal de cianuro se halla en el contenido estomacal, seguido por el bazo, la sangre, el hígado, el cerebro y el riñón (Ansell y Lewis, 1970). En ratas, tras la exposición oral e inhalatoria, se obtuvieron concentraciones relativamente elevadas en el hígado, los pulmones, los riñones, el cerebro y la sangre (Yamamoto *et ál.*, 1982). Las concentraciones de cianuro en el hígado son mucho mayores tras la exposición oral que por la exposición dérmica; esto puede atribuirse al transporte primario de cianuro al hígado a través de la vena porta después de la exposición oral (Ballantyne, 1983a).

Se ha observado una clara dependencia de la distribución según la especie (conejo, cerdo, rata, mono y oveja). Se observaron concentraciones relativas muy altas en hígado en ovejas y muy bajas en ratas (Ballantyne, 1983a). No se dispone de información sobre la distribución a niveles bajos de exposición, inferiores a los letales.

El cianuro se metaboliza en mamíferos por una ruta principal y varias rutas minoritarias (véanse figuras 1 y 2). La vía principal de metabolismo para el HCN y los cianuros es la detoxificación en el hígado por la enzima mitocondrial rodanasa (EC 2.8.1.1), que cataliza la transferencia del azufre del tiosulfato al ion cianuro para formar tiocianato (Ansell y Lewis, 1970). Alrededor del 80% del cianuro es detoxificado por esta vía.

La actividad de rodanasa en el suero de 31 seres humanos sanos varía de 11,4 a 36,1 U/L en varones y de <7,6 a 47,5 U/L en mujeres, con una media general de 20,9 U/L. La actividad de la rodanasa se ha detectado en prácticamente todos los tejidos de los mamíferos. En particular, existe una alta actividad en el hígado y los riñones (Drawbaugh y Marss, 1987). La capacidad del cuerpo para detoxificar el cianuro por transulfuración no está limitada por la actividad de la rodanasa (Wood, 1975). En 1948, Himwich y Saunders determinaron que la cantidad de rodanasa en hígado y músculos del perro era suficiente para la desintoxicación de 243 y 117 mg/min, respectivamente. Además, se ha demostrado que la desintoxicación está limitada por la disponibilidad de azufre en lugar de por la actividad de la rodanasa (Isom y Johnson, 1987, Bhatt y Linnell, 1987).

En humanos, después de la inyección intravenosa, aproximadamente 1,0 mg/kg/h se puede detoxificar sin medidas terapéuticas (EPA, 1992). Dekant *et ál.* (2001) y Schulz *et ál.* (1982) dan una cifra de 0,1 mg/kg/h como capacidad de desintoxicación en el hombre.

Se han identificado las siguientes vías de biotransformación minoritarias para el cianuro:

- Reacción espontánea con cistina a cisteína y β -tiocianoalanina, cuyo compuesto se tautomeriza en ácido 2-iminotiazolidin-4-carboxílico y ácido 2-aminotiazolidin-4-carboxílico.
- Reacción espontánea con hidroxocobalamina para formar cianocobalamina.
- Reacción espontánea con metahemoglobina para formar ciano-metamoglobina.
- Entrada en el grupo metabólico de los compuestos mono-carbonados.
- Oxidación vía cianato a dióxido de carbono (sólo demostrado *in vitro*).

La excreción urinaria de tiocianato es la vía de eliminación más importante en seres humanos y en animales de experimentación, pero se tarda varios días en eliminar una sola dosis relativamente alta de cianuro del cuerpo. Después de la exposición por inhalación, un pequeño porcentaje de cianuro se excreta por exhalación, dentro de las primeras horas después de la exposición. El material exhalado consta en gran parte (85%-90%) de dióxido de carbono.

El principio activo en los tres compuestos es el ion cianuro. Reacciona con el hierro trivalente en la enzima citocromo C oxidasa para dar un complejo relativamente estable. Esto inhibe la enzima y bloquea el último paso en la fosforilación oxidativa. El resultado es una deficiencia mitocondrial de ATP y muerte de células. Los tejidos especialmente sensibles son el

SNC y el corazón. El cianuro puede formar complejos reversibles con iones

metálicos y así inhibir muchas otras metaloenzimas (Greim, 2001).

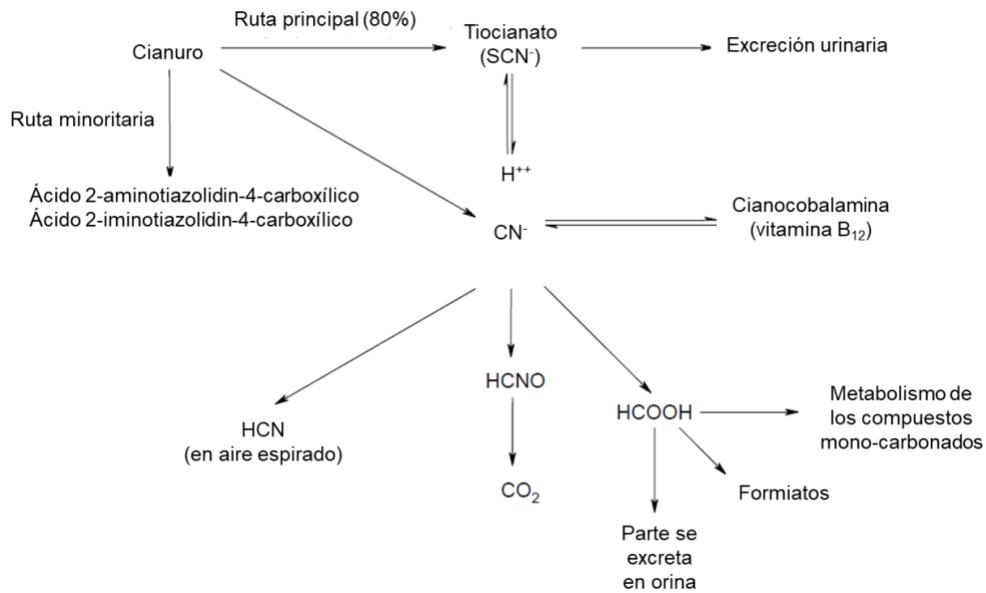


Figura 1. Procesos básicos involucrados en el metabolismo del cianuro en mamíferos (ATSDR, 1997).

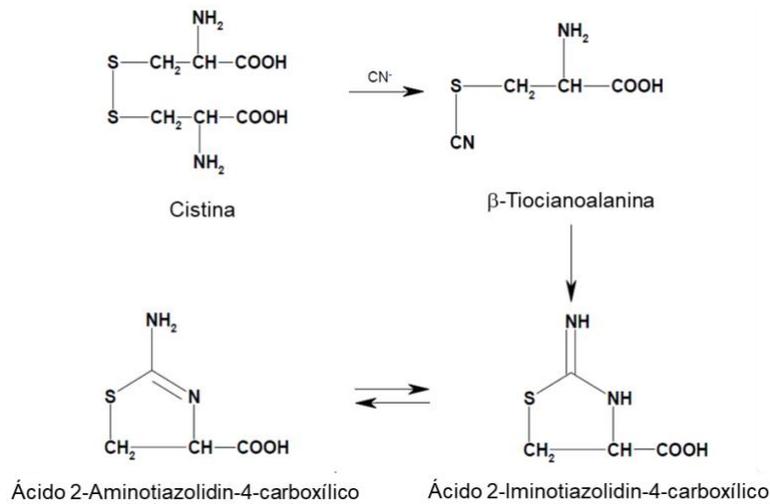


Figura 2. Ruta minoritaria para la eliminación de cianuro del cuerpo (ATSDR, 1997).

Toxicidad aguda

Estudios en humanos

La vía principal de exposición en el trabajo es por inhalación y, para el HCN, la absorción a través de la piel (US-NIOSH, 1997). Los síntomas observados de envenenamiento por cianuro son: ansiedad y excitación, respiración rápida, debilidad, dolor de cabeza (pulsación), sensación de constricción en el pecho, rubor facial, disnea, náuseas, vómitos, diarrea, mareos, somnolencia, confusión, convulsiones, incontinencia de orina y heces, coma e irregularidades respiratorias. Las complicaciones del envenenamiento agudo por cianuro son rabdomiólisis, edema cerebral difuso, cambios degenerativos del sistema nervioso central y edema pulmonar.

Hay casos descritos de toxicidad aguda de KCN y NaCN en humanos, por intoxicación deliberada o por accidente. Los síntomas en estos casos son: ansiedad y excitación, respiración rápida, debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, entre otros. Además, en caso de intoxicación aguda, las complicaciones son rabdomiólisis, edema cerebral difuso, cambios degenerativos en el SNC y edema pulmonar.

La relación dosis-respuesta tiene una pendiente muy pronunciada. En la tabla 2 se recogen los efectos agudos del HCN en humanos. Estos datos proceden de exposiciones accidentales, producidas, por ejemplo, durante la acidificación de soluciones con cianuros, proceso que libera HCN.

EFEECTO	DOSIS
Muerte inmediata	300 mg/m ₃ (270 ppm)
Muerte después de 10 min.	200 mg/m ₃ (181 ppm)
Muerte después de 30 min.	150 mg/m ₃ (135 ppm)
Muerte después de 30-60 min. (o peligroso para la vida)	120-150 mg/m ₃ (110-135 ppm)
Tolerado durante 20-60 min. (sin efectos inmediatos o tardíos)	50-60 mg/m ₃ (45-54 ppm)
Síntomas ligeros después de varias horas	20-40 mg/m ₃ (18-36 ppm)

Tabla 2. Dosis-respuesta en humanos por inhalación de HCN (Health Council of the Netherlands, 2002).

Estudios en animales

HCN es un compuesto muy tóxico por inhalación. Los estudios de inhalación proporcionaron una CL₅₀ aproximada de 166 mg/m₃/30 min. en ratón, 151-173 mg/m₃/30 min. en rata y 208 mg/m₃/35 min. para conejos (Ballantyne, 1987; ATSDR, 1997).

La DL₅₀ oral de HCN en rata es de 3,62-4,21 mg/kg, de KCN es de 7,48-10,00 mg/kg y de NaCN es de 5,00-5,72 mg/kg. Los valores para ratones (8,50 mg/kg, KCN) y conejos (2,49 mg/kg de HCN, 5,11 mg/kg de NaCN y 5,82 mg/kg de KCN) están en el mismo intervalo.

La letalidad del HCN para conejos después de la exposición dérmica (2,34 mg/kg) parece ser ligeramente mayor que la del NaCN (11,28 mg/kg) y KCN (14,29 mg/kg), especialmente en caso de piel desgastada. Para la piel intacta,

estas cifras son: HCN: 6,90 mg/kg; NaCN: 14,63 mg/kg y KCN: 22,33 mg/kg (Ballantyne, 1994).

La exposición aguda al cianuro conduce a la acidosis, concentraciones reducidas de dióxido de carbono, aumento de la concentración de oxígeno, aumento del catabolismo a través de la ruta de la pentosa fosfato, reducción del catabolismo a través de la vía de Embden-Meyerhof y al ciclo de citrato y al aumento de la glucosa y fosfatos inorgánicos en la sangre (Greim, 2001).

Los efectos clínicos fueron: disnea, respiración irregular, superficial y jadeante, ataxia, temblores, espasmos retrocólicos, espasmos tónicos, pérdida de conciencia, convulsiones y asfixia.

Irritación

Estudios en humanos

El contacto de la piel con HCN o soluciones de las sales puede provocar dermatitis y erupciones cutáneas según la *Environmental Protection Agency* (US-EPA, 1992). Se observó irritación nasal y ulceración septal en los trabajadores de galvanoplastia expuestos a concentraciones de cianuro superiores a 5 mg/m³ (ACGIH, 1996).

Estudios en animales

No se han realizado estudios de irritación con cianuros. Se han observado signos claros de irritación ocular cuando los animales fueron expuestos para estudiar la toxicidad aguda de HCN, NaCN o KCN (Ballantyne, 1983b; Ballantyne, 1988).

En ratones expuestos a 22-112 mg/m³ de HCN se encontró evidencia de irritación respiratoria analizando la velocidad y el patrón de respiración (Matijak-Schaper *et ál.*, 1982).

Sensibilización

No se dispone de datos sobre sensibilización para HCN, KCN o NaCN.

Toxicidad por dosis repetidas

Estudios en humanos

Las observaciones de casos en el lugar de trabajo indican que la exposición a cianuro (sin detalles de las concentraciones disponibles) produce un aumento de la tiroides (bocio) y una amplia gama de síntomas neurotóxicos (alteraciones visuales, convulsiones, parestias) que desaparecen al dejar de trabajar con cianuro. Hay discusiones en la bibliografía acerca de si realmente estas son consecuencia de la exposición repetida o si los síntomas se relacionan con intoxicaciones agudas. Se han observado algunos casos de bocio. También hay informes de síntomas gastrointestinales y cambios en la piel, que probablemente pueden atribuirse al efecto irritante de los cianuros (Ballantyne y Mars 1987; Hardy *et ál.*, 1950; Sandberg, 1967).

Solo se dispone de dos estudios epidemiológicos con datos suficientes sobre la exposición y un cuestionario médico adecuado. En una investigación epidemiológica (36 trabajadores varones de las secciones de galvanoplastia de tres fábricas - concentraciones de cianuro en la zona respiratoria media de 7,3 - 11,6 mg/m³ - y 20 trabajadores de control de

sexo masculino, 22 de los trabajadores habían estado empleados durante más de 5 años en las fábricas), se encontraron tiroides aumentadas en 20 sujetos expuestos que apuntaban a la goitrogenicidad. Otros hallazgos fueron: niveles elevados de tiocianato en la orina (5 mg frente a 0,11 mg en los controles), niveles más altos de hemoglobina y recuentos de linfocitos y punteado basófilo. Todas las personas investigadas eran no fumadores, y no hubo evidencia de consumo de alimentos que se sabe contribuyen a una concentración elevada de tiocianato en la orina. La frecuencia de dolores de cabeza, debilidad y cambios en los sentidos del gusto y olfato aumentó significativamente después de una exposición crónica a concentraciones ambientales de 4,7 a 13,9 mg/m³ CN- (El Ghawabi *et ál.*, 1975). Aunque no se hizo distinción en el estudio entre síntomas agudos y crónicos, se puede concluir que los sujetos del grupo expuesto muestran una incidencia claramente mayor de varios síntomas asociados con la exposición a cianuro en comparación con los controles. Aunque el estudio no permite una atribución definitiva de estos síntomas a la exposición real al cianuro, una relación causal entre exposición y síntomas se considera muy probable.

La elevada incidencia de agrandamiento de la tiroides en el grupo expuesto apunta a la goitrogenicidad por el tiocianato formado a partir de cianuro. El hecho de que la exposición conduzca efectivamente a la exposición al tiocianato queda claramente demostrado por la correlación lineal entre la exposición a cianuro y la excreción de tiocianato en orina. Se sabe que el tiocianato interfiere

con la captación de yodo por la glándula tiroidea y, como resultado, puede producir un agrandamiento de la tiroides (Cliff *et ál.*, 1986 y Knudsen *et ál.*, 2000, 2002). Como no se proporciona información sobre la exposición dérmica y oral, el estudio no permite conclusiones directas sobre la relación cuantitativa entre la exposición respiratoria y los efectos. Si se supone que la exposición dérmica y oral es insignificante en comparación con la exposición respiratoria, parece justificado asumir que los efectos observados están asociados con exposiciones a 4,2 a 12,4 ppm (4,7-13,9 mg/m³). Sin embargo, en vista de la rápida y eficaz penetración dérmica del HCN y sus sales simples, esta forma de exposición no puede ser ignorada.

El segundo estudio se llevó a cabo en una instalación de recuperación de plata. Siete meses después del cierre de esta fábrica (los niveles de exposición eran por lo menos >17 mg/m³ CN-) 36 trabajadores fueron entrevistados y examinados físicamente. Se encontró una alta prevalencia de varios síntomas residuales (por ejemplo, erupción, sabor a almendra y dolor de cabeza). Los niveles medios de vitamina B₁₂ en suero y de folato en suero disminuyeron significativamente, los niveles séricos de triyodotironina y hormona estimulante del tiroides se incrementaron ligeramente, pero no se encontraron anomalías palpables de la tiroides (Blanc *et ál.*, 1985). Aunque los autores afirman que los síntomas observados están relacionados con el envenenamiento crónico por cianuro, no se puede descartar que los síntomas estén relacionados con intoxicaciones agudas en lugar de una exposición repetida.

Estudios en animales

Inhalación

Se realizaron tres estudios por inhalación, uno con perros y dos con conejos. El estudio canino se ocupó principalmente de los efectos histológicos en el cerebro después de exposiciones cortas (12,5 minutos) a una concentración (50 mg/m³ HCN), lo que dio lugar a signos manifiestos de toxicidad aguda (Valade, 1952). Los períodos entre las exposiciones fueron lo suficientemente largos para permitir una recuperación de estos efectos agudos para nueve de los 12 perros; tres de ellos murieron durante el estudio. Se observó un daño histológico severo en el cerebro. Este estudio muestra que la exposición por vía respiratoria y repetida a niveles de dosis tóxicos puede conducir a daño cerebral severo. Los estudios con conejos se llevaron a cabo a dosis 100 veces menores (0,5 mg/m³ HCN) con una exposición continuada durante 4 semanas. Estos estudios estaban dirigidos a la observación de posibles efectos histológicos en el corazón, el pulmón y las arterias adyacentes. No se encontraron efectos (Hugod, 1979; US-EPA, 1992).

Oral

Los estudios de toxicidad oral por dosis repetidas (hasta 13 semanas) revelaron efectos sobre la tiroides (Jackson, 1988; Philbrick *et ál.*, 1979), el sistema nervioso central y el comportamiento (Jackson, 1988; Philbrick *et ál.*, 1979), el metabolismo de la glucosa (Jackson, 1988) y los órganos reproductores masculinos (NTP, 1993). Los efectos sobre el comportamiento de los cerdos (disminución

del comportamiento de dominancia, lucha y agresión) ya se encontraron en la dosis más baja aplicada (0,4 mg KCN /kg/día).

En dos estudios limitados se observaron efectos sobre el metabolismo del selenio, la actividad de la glutatión peroxidasa (Beilstein *et ál.*, 1984) y la actividad AT-Pasa (Okolie *et ál.*, 1994). No existen estudios específicos a largo plazo, realizados de acuerdo con las directrices de la OCDE, sobre los posibles efectos crónicos o carcinógenos del HCN u otros cianuros. Sólo se ha encontrado un estudio de toxicidad oral a largo plazo (2 años) con ratas (Howard y Hanzal, 1955). Este estudio resultó en un NOAEL oral de más de 3,5 mg /kg/día para un conjunto restringido de criterios de valoración.

Otras Rutas

En dos estudios, los animales experimentales se trataron parenteralmente (intraperitoneal y subcutánea) (Gallagher *et ál.*, 1976; Kanthasamy *et ál.*, 1994). Los efectos fueron: un contenido reducido de cobre en el hígado, una reducción en la unión de nucleótidos de adenina, un número reducido de células positivas a tirosina-hidroxilasa en el cerebro y un comportamiento alterado. No se han encontrado estudios cutáneos de dosis repetidas.

Genotoxicidad

Se han realizado ensayos de Salmone-lla/fracción microsomal con las cepas habituales de *Salmonella* (TA1535, TA1538, TA98, TA100, TA97, TA102).

Los efectos positivos solo se obtuvieron en un estudio, cuando el HCN fue probado con la cepa TA 100 en ausencia de activación metabólica, mientras que las otras cepas empleadas dieron resultados negativos. El KCN dio un resultado negativo en dos estudios, cuando se ensayaron con la cepa TA 100 y otras cepas. Se obtuvieron resultados negativos en una prueba de reparación de ADN con las cepas de *Escherichia coli* WP67, CM871 y WP2, y un ensayo rec con la cepa M45 de *Bacillus subtilis* (Health Council of the Netherlands, 2002).

NaCN no indujo roturas de la cadena de ADN en células de linfoma de ratón cultivadas sin activación metabólica (Garberg *et al.*, 1988). KCN no indujo la síntesis de ADN testicular en ratones (Health Council of the Netherlands, 2002). KCN causó rotura de la doble cadena de ADN en células epiteliales de pulmón humano sólo a concentraciones que eran tóxicas y que provocaron una reducción de más del 40% en la supervivencia (Vock *et al.*, 1998).

Un estudio de mutagenicidad *in vivo* en hámsteres chinos no mostró propiedades mutagénicas en relación con lesiones en los cromosomas (Leuschner, 1983b).

En resumen, estos datos sugieren la ausencia de propiedades genotóxicas para los tres cianuros.

Carcinogenicidad

No se observaron efectos en un estudio oral con ratas que duró 2 años en el que se investigó un intervalo bastante restringido de criterios de valoración. La dosis más alta aplicada fue de 3,5 mg HCN/kg/día. Sin embargo, la puesta en

marcha experimental de este estudio (solo 10 machos y 10 hembras por grupo, alimentación gaseada con HCN se dio cada 2 días) impide una conclusión definitiva sobre la carcinogenicidad.

Toxicidad para la reproducción

En un estudio de 13 semanas con ratas, la administración oral a través del agua potable $\geq 0,3$ mg/kg de NaCN llevó a cambios en algunos parámetros reproductivos en ratas y ratones machos. En ratas, el peso de la cauda epididimal se redujo significativamente después de dosis de NaCN $\geq 0,3$ mg/kg. Con concentraciones ≥ 25 mg/kg de NaCN, hubo reducciones significativas en los pesos de todo el epidídimo y de los testículos y en el número de espermátidas en los testículos. Sin embargo, el recuento de espermatozoides en el epidídimo no disminuyó. En ratones los pesos del epidídimo y la cauda epididimal se redujeron a 45,9 mg/kg (NTP, 1993). Los autores consideran que las reducciones observadas no son biológicamente relevantes para las especies de roedores, pero señalaron que los seres humanos son relativamente más sensibles a tales cambios en los parámetros reproductivos.

En ratas hembra a $\geq 8,2$ mg/kg, hubo simplemente leves cambios en las etapas del ciclo, es decir, el proestro fue más largo y el estro más corto.

Hámsteres dorados preñadas, expuestas subcutáneamente a NaCN (utilizando minibombas osmóticas) a dosis que oscilaban entre 6,17-6,35 mg/kg/h (la dosis total ascendía a 30-40 veces la DL₅₀ subcutánea), desarrollaron efectos em-

briotóxicos y teratogénicos graves tales como los efectos del tubo neural (exencefalia, encefalocele, no cierre), microftalmia, hidropericardio, cola torcida, reducción de la longitud céfalo-caudal y aumento del porcentaje de reabsorción. Se observó toxicidad materna leve (pérdida de peso de hasta 16%, hipotermia, salivación, ataxia y disnea) (Doherty *et al.*, 1982).

Ninguna de las ratas hembras que recibieron 5 o 10 g de KCN/kg/día durante 13 semanas quedó embarazada en comparación con 9/10 animales de control (Olusi *et al.*, 1979).

Ratas hembras fueron tratadas con aproximadamente 125 mg KCN /kg/día en su dieta de yuca durante el apareamiento, el embarazo y la lactancia. El cianuro no mostró efectos sobre los parámetros de reproducción.

El tratamiento de las crías durante 28 días después del destete mostró una reducción significativa en el crecimiento y el consumo de alimento (Tewe y Maner, 1981a).

En otro estudio, Tewe y Maner (1981b) alimentaron cerdas preñadas (un día después de la cría hasta el parto) con dietas que contenían 30, 277 o 521 mg de CN/kg de pienso. Este tratamiento no tuvo efectos significativos sobre el rendimiento reproductivo en términos de tamaño de la camada al nacer, tamaño de la camada al destete, peso al nacer de los lechones y ganancia de peso corporal durante la gestación. Los fetos del grupo de dosis alta mostraron pesos reducidos relativos de corazón y bazo, mientras que se encontró una reducción

del peso relativo de tiroides en fetos del grupo de dosis media.

Basándose en los datos disponibles, se puede concluir que el cianuro es embriotóxico y teratogénico en dosis tóxicas para la madre. A dosis no tóxicas para la madre, el cianuro no afecta al rendimiento reproductivo de ratas y cerdos, aunque los estudios no permiten un juicio completo de posibles propiedades teratogénicas.

RECOMENDACIÓN

La toxicidad aguda en seres humanos muestra una relación dosis-respuesta bastante pronunciada: mientras que la exposición durante varias horas a 20 mg/m³ de HCN sólo produce efectos leves, la exposición a concentraciones mayores de 120 mg/m³ de HCN puede ser mortal. Varios efectos respiratorios, cardiovasculares y neurológicos manifiestos se observaron en animales a niveles (casi) letales. Sin embargo, los estudios en animales no permiten el establecimiento de una relación dosis-respuesta. La capacidad de desintoxicación de cianuro de los seres humanos se da de 0,1 hasta 1,0 mg/kg/hora. Basándose en la cifra más baja, la cantidad de cianuro que se puede desintoxicar por turno es de 56 mg o 0,8 mg/kg/día.

No hay evidencia de carcinogenicidad o efectos sobre la reproducción. El único estudio de toxicidad oral a largo plazo (2 años) en ratas no reveló efectos del HCN hasta aproximadamente 3,5 mg/kg/día en un conjunto bastante restringido de criterios de valoración. Este estudio se

considera inadecuado para servir de base para un valor límite profesional para los efectos de la exposición a largo plazo.

El estudio epidemiológico de El Ghawabi *et ál.* (1975) sobre la exposición crónica de los trabajadores al cianuro en las industrias de galvanoplastia se considera aceptable para derivar un valor límite para la exposición a largo plazo. En este estudio, con concentraciones en la zona respiratoria de 4,7 a 13,9 mg/m³ de cianuro, se observaron cefaleas, debilidad, mareos, irritación de la garganta, vómitos, disnea, lagrimeo, salivación, alteraciones acomodativas y psicosis. Aunque no se pudo establecer la dependencia de la dosis, la naturaleza de los efectos claramente apunta a una relación causal con la exposición al cianuro. En particular, los signos claros de goitrogenicidad se consideran como específicos por cianuro (es decir, tiocianato) y se consideran como el efecto más sensible.

La interpretación del estudio se ve obstaculizada por la incertidumbre sobre la exposición dérmica y oral y sobre los niveles de exposición en el pasado. El riesgo puede sobreestimarse cuando la exposición dérmica u oral contribuye sustancialmente a la exposición total o cuando la exposición en el pasado fue sustancialmente mayor que la medida durante el estudio.

El estudio epidemiológico de El Ghawabi (1975) demostró un LOAEL de 4,7 mg/m³ de cianuro. Debido a los efectos observados en la población expuesta a

esta concentración y a la ausencia de una relación dosis-respuesta en el estudio, se recomienda un factor 5 para la extrapolación del LOAEL al NOAEL. Aplicando este factor de incertidumbre, se recomienda un VLA-ED[®] de 1 mg/m³ (0,9 ppm) para HCN.

Debido a que el agente productor del efecto tóxico es el ion cianuro, se puede establecer como VLA-ED[®] para NaCN, KCN y HCN un valor de 1 mg/m³ expresado como ion cianuro.

Por lo tanto, un VLA-ED[®] de 1 mg/m³ como cianuro se establece para cualquier combinación de los tres compuestos.

Dado que los efectos agudos en seres humanos son graves y muestran una relación dosis-respuesta bastante pronunciada, se deben evitar las exposiciones pico.

Sobre la base de la inclinación de la relación dosis-respuesta y la gravedad de los efectos agudos en seres humanos, se recomienda un VLA-EC[®] de 5 mg/m³ como CN- de cualquier combinación de los tres compuestos.

Basándose en la muy alta permeabilidad cutánea medida para HCN y aniones de cianuro en soluciones acuosas, se recomienda la notación vía dérmica para los tres compuestos.

No se prevén dificultades de medición a los valores recomendados.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (1996) Hydrogen cyanide and cyanide salts. Documentation of TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, OH, USA.

Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR (1997) Toxicological profile for cyanide (update) Atlanta: U.S. Department for Health and Human Services, Public Health Services.

Ansell M, Lewis FAS (1970) A review of cyanide concentration found in human organs: A survey of literature concerning cyanide metabolism, "normal", non-fatal and fatal body cyanide levels. *J Forensic Med* 17, 148-155.

Ballantyne B (1983a) The influence of exposure route and species on the acute lethal toxicity and tissue concentrations of cyanide. In: Hayes, A. W.; Schnell, R. C.; Miya, T. S. (eds.) *Developments in the science and practice of toxicology*. New York: Elsevier Science publishers BV.

Ballantyne B (1988) Toxicology of hazard evaluation of cyanide fumigation powders. *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology* 26, 325-335.

Ballantyne B (1994). Acute percutaneous systemic toxicity of cyanides. *Journal of Toxicology. Cutaneous and ocular toxicology* 13, 249-262.

Ballantyne B, Mars TC (eds.) (1987) *Clinical and experimental toxicology of cyanides*. Bristol, UK, Wright.

Bhatt HR, Linnell JC. The role of rhodanese in cyanide detoxification: its use in acute cyanide poisoning in man. In: Ballantyne B, Marss TC, eds, *Clinical*

and Experimental Toxicology of Cyanides, Bristol, Wright, 1987.

Beilstein MA, Whanger PD (1984) Effects of cyanide on selenium metabolism in rats. *Journal of Nutrition* 114, 929-937.

Blanc P, Hogan M, Mallin K et al. (1985) Cyanide intoxication among silver-reclaiming workers. *J Am Med Assoc* 253, 367-371.

Cliff J, Lundquist P, Rosling H, et al. 1986. Thyroid function in a cassava-eating population affected by epidemic spastic paraparesis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113:523-528.

Crawley FE, Goddard EA (1977) Internal dose from carbon-14 labelled compounds. The metabolism of carbon-14 labelled potassium cyanide in the rat. *Health Physics* 32, 135- 142.

Dekant W, Vamvakas S, Henschler D (2001) Wichtige Gifte und Vergiftungen (Prominent poisons and poisonings) (German). in: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U, Starke K (Eds) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Urban & Fischer, München, 1034.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Hydrogen cyanide, potassium cyanide and sodium cyanide. The MAK-Collection, MAK Value Documentations 2003.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb7490vere0019/pdf>

Doherty PA, Ferm VH, Smith RP (1982) Congenital malformations induced by infusion of sodium cyanide in the golden hamster. *Toxicol Appl Pharmacol* 64, 456-464.

Drawbaugh RB, Marrs TC. 1987. Interspecies differences in rhodanese (thio-sulfate sulfurtransferase, EC 2.8.1.1) activity in liver, kidney and plasma. *Comp Biochem Physiol* 86B:307-310.

El Ghawabi SH, Gaafar MA, El Saharti AA et al. (1975). Chronic cyanide exposure: A clinical, radioisotope, and laboratory study. *Br J Ind Med* 32, 215-219.

Gallagher CH, Reeve VE, Wright R (1976) Copper deficiency in the rat. Relationship with chronic cyanide poisoning. *Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science* 53, 343-348.

Garberg P, Akerblom E-L, Bolcsfoldi G (1988) Evaluation of a genotoxicity test measuring DNA-strand breaks in mouse lymphoma cells by alkaline unwinding and hydroxyapatite elution. *Mutat Res* 203, 155-176.

Gettler AO, Baine JO (1938) The toxicology of cyanide. *Am J Med Sci* 195, 182-198.

Hardy HL, Jeffries WMcK, Wassermann MM, Wadell WR (1950) Thiocyanate effect following industrial cyanide exposure. Report of two cases. *N Engl J Med* 242,968-972.

Health Council of the Netherlands (2002) Hydrogen cyanide, sodium cyanide, and potassium cyanide; Health-based recommended occupational limits. No. 2002/150SH, 29 October 2002, 1-117
Holland MA, Kozlowski LM (1986) Clinical features and management of cyanide poisoning.

Himwich WA, Saunders JP. 1948. Enzymatic conversion of cyanide to thiocyanate. *Am J Physiol* 153:348-354.

Howard JW, Hanzal RF (1955) Chronic toxicity for rats of food treated with hydrogen cyanide. *Agricultural and Food Chemistry* 3, 325-329.

Hugod C (1979) Effect of exposure to 0,5 ppm hydrogen cyanide singly or combined with 200 ppm carbon monoxide and/or 5 ppm nitric oxide on coronary arteries, aorta, pulmonary artery, and lungs in the rabbit. *Int Arch Occup Env Health* 44, 13-23.

Isom GE, Johnson JD. Sulphur donors in cyanide intoxication. In: Ballantyne B and Marrs TC, eds, *Clinical and Experimental Toxicology of Cyanides*; Bristol, UK, Wright, 1987.

Jackson LC (1988) Behavioral effects of chronic sublethal dietary cyanide in an animal model: Implications for humans consuming cassava (*Manihot esculenta*). *Hum Biol* 60, 597-614.

Kanthasamy AG, Borowitz JL, Pavlakovic D et al (1994) Dopaminergic neurotoxicity of cyanide: neurochemical, histological and behavioral characterization. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994 126, 156-163.

Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jørgensen T (2000) Thyroid structure and size and two-year follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 142, 224-230.

Knudsen N, Laurberg P, Perrild H, Bulow I, Ovesen L, Jørgensen T (2002) Risk factors for goiter and thyroid nodules. *Thyroid* 12, 879-888.

Landahl HD, Herrmann RG (1950) Retention of vapors and gases in the human

nose and lung. Arch Ind Hyg Occup Med 1, 36-45.

Leuschner F., Neumann B.W. & Liebsch N. (1983b). Mutagenicity study of hydrocyanic acid in Chinese hamster (chromosome aberration) by oral administration. Unpublished study, Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Hamburg, August 1983, submitted by Detia Freyberg GmbH.

Leuschner J, Winkler A, Leuschner F (1991) Toxicokinetic aspects of chronic cyanide exposure in rats. Toxicology letters 57, 195-201.

Matijak-Schaper M, Alarie Y (1982) Toxicity of carbon monoxide, hydrogen, cyanide and low oxygen. J. Combustion Toxicology 9, 21-61.

National Toxicology Program (NTP) (1993) Sodium cyanide. NTP Toxicity Report 37, NIH Publication 94-3386.

Olusi SO, Oke OL, Odusote A (1979) Effects of cyanogenic agents on reproduction and neonatal development in rats. Biology of the neonate 36, 233-243.

Okolie NP, Onoagbe IO, Aisien FA (1994) A comparative study of effect of oral chronic cyanide administration on some rabbit tissue ATPases. Comp Biochem Physiol 109C, 215-217.

Philbrick DJ, Hopkins JB, Hill DC et al. (1979) Effects of prolonged cyanide and thiocyanate feeding in rats. J Toxicol Environ Health 5, 579-592.

Sandberg CG (1967) A case of chronic poisoning with potassium cyanide? Acta Medica Scandinavica 181,233-236.

SCOEL/SUM/115, June 2010, Recommendation from the Scientific Committee

on Occupational Exposure Limits for Cyanide (HCN, KCN, NaCN).

Schulz V, Gross R, Pasch T, Busse J, Loescheke G (1982) Cyanide toxicity of sodiumprusside in therapeutic use with and without sodium thiosulfate. Klin. Wochenschrift 60, 1393-1400.

Tewe OO, Maner JH (1981a) Long-term and carry-over effect of dietary inorganic cyanide (KCN) in the life cycle performance and metabolism of rats. Toxicol Appl Pharmacol 58, 1-7.

Tewe OO, Maner JH (1981b) Performance and pathophysiological changes in pregnant pigs fed cassava diets containing different levels of cyanide. Res Vet Sci 30, 147-151.

US Environmental Protection Agency (1992) Drinking water criteria document for cyanide. Prepared by the Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office. Cincinnati, OH, for the Office of Drinking Water, Washington, DC. External Review Draft.

Valade MP (1952) Central nervous system lesions in chronic experimental poisoning with gaseous hydrocyanic acid. Bull Acad Natl Med (Paris) 136, 208-225.

WHO (2003) Cyanogen chloride in drinking-water. Background document for preparation of WHO Guidelines for drinking-water quality. Geneva, World Health Organization.

Yamamoto K, Yamamoto Y, Hattori H et al. (1982) Effects of routes of administration on the concentration distribution in the various organs of cyanide-intoxicated rats. Tohoku Journal of Experimental Medicine 137, 73-78.