

57612
ARCHIV
AHLUWA
59613

toxicidad de la yuca y tiroides: aspectos de investigación y salud

trabajos de
un seminario
celebrado en
Ottawa, Canadá,
mayo 31–junio 2, 1982



Editores: F. Delange y R. Ahluwalia

El Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo es una corporación pública creada en 1970 por el Parlamento de Canadá con el objeto de apoyar la investigación destinada a adaptar la ciencia y la tecnología a las necesidades de los países en desarrollo. Su actividad se concentra en cinco sectores: ciencias agrícolas, alimentos y nutrición; ciencias de la salud, ciencias de la información, ciencias sociales, y comunicaciones. El Centro es financiado exclusivamente por el Parlamento de Canadá, sin embargo, sus políticas son trazadas por un Consejo de Gobernadores de carácter internacional. La sede del Centro está en Ottawa, Canadá, y sus oficinas regionales en América Latina, África, Asia y el Medio Oriente.

©International Development Research Centre 1984
Postal Address Box 8500, Ottawa, Canada K1G 3H9
Head Office: 60 Queen Street, Ottawa, Canada

Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo, CIID
Oficina Regional para América Latina y el Caribe
Apartado Aéreo 53016, Bogotá, D.E., Colombia

Delange, F.
Ahluwalia, R.

IDRC-207s

Toxicidad de la yuca y tiroides : aspectos de investigación y salud : trabajos de un seminario celebrado en Ottawa, Canadá, mayo 31-junio 2, 1982. Ottawa, Ont., IDRC, 1984. 152 p. : il.

/Publicación CIID/, /mandioca/, /toxicidad/, /sistema endocrino/, /enfermedades endémicas/, /nutrición humana/, /salud pública/ — /régimen alimentario/, /epidemiología/, /investigación agrícola/, /nutrición animal/, /procesamiento de producto agrícola/, /educación sanitaria/, /retraso mental/, /consumo alimentario/, /informe de reunión/, /recomendación/, /lista de participantes/.

CDU: 616.441-006.5:633.68

ISBN: 0-88936-404-4

Se dispone de edición microficha

This publication is also available in English.

Il existe également une édition française de cette publication.

TOXICIDAD DE LA YUCA Y TIROIDES: ASPECTOS DE INVESTIGACIÓN Y SALUD

Trabajos de un seminario celebrado en
Ottawa, Canadá, mayo 31-junio 2, 1982

Editores: F. Delange¹ y R. Ahluwalia²

ARCHIV
AHLUWA
59613

¹Profesor Asistente, Servicio de Radioisótopos, Hôpital Saint Pierre, Bruselas, Bélgica.

²Antiguo Director Asociado, División de Ciencias de la Salud, Centro Internacional de Investigaciones para el Desarrollo, Ottawa, Canadá.

Abstract

This publication reports on the proceedings of a meeting on the relationship between the consumption of cassava and thyroid condition in humans. The meeting brought together scientists from the medical, agricultural, and public health sectors to (1) review results of IDRC-supported studies on the role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism; (2) review research activities on agricultural aspects of cassava; (3) exchange information on methodologies and findings of other related studies; and (4) identify special priorities for research and make recommendations for public health programs. Continued research in these areas will go a long way toward preventing and controlling endemic goitre and its accompanying developmental abnormalities, which remain a major public health problem for populations in developing countries.

Résumé

Cette publication est un résumé des actes d'un atelier qui a porté sur les relations entre la consommation de manioc et les troubles thyroïdiens chez l'homme. L'atelier a rassemblé des spécialistes de la médecine, de l'agriculture et de l'hygiène publique pour (1) examiner les résultats des études subventionnées par le CRDI sur le rôle du manioc dans l'étiologie du goitre endémique et du crétinisme; (2) passer en revue les travaux de recherche sur les aspects du manioc intéressant l'agriculture; (3) échanger des informations sur la méthodologie et les résultats d'études dans des domaines connexes; et (4) définir les priorités de recherche et faire des recommandations touchant les programmes d'hygiène publique. La poursuite des travaux de recherche dans ces domaines contribuera grandement à prévenir et à contrôler le goitre endémique qui, par les anomalies de développement dont il est la cause constitue toujours un grand danger pour les populations des pays en développement.

Contenido

Prefacio 5

La Yuca y el Bocio Endémico

Papel de la Yuca en la Etiología del Bocio Endémico y del Cretinismo
A.M. Ermans, P. Bourdoux, J. Kinthaert, R. Lagasse, K. Luivila, M. Mafuta, C.H. Thilly, y F. Delange 7

Factores Alimenticios Relacionados con la Acción Bociogénica de la Yuca
F. Delange, P. Bourdoux, E. Colinet, P. Courtois, P. Hennart, R. Lagasse, M. Mafuta, P. Seghers, C. Thilly, J. Vanderpas, Y. Yunga, y A.M. Ermans 16

Papel de Otros Bociógenos Naturales en la Etiología del Bocio Endémico
Eduardo Gaitán 26

Discusión: la Yuca y el Bocio Endémico 34

Aspectos de Salud Pública y Nutrición del Bocio y del Cretinismo Endémicos

Aspectos de Salud Pública y Nutricionales del Bocio Endémico y del Cretinismo en Asia *N. Kochupillai y V. Ramalingaswami* 43

Aspectos de Salud Pública y Nutricionales del Bocio y el Cretinismo Endémicos en los Países Africanos *M. Bernmiloud, H. Bachtarzi, y M.L. Chaouki* 49

Consideraciones Alimenticias y de Salud Pública Relacionadas con el Bocio y el Cretinismo Endémicos en América del Sur *José R. Varea Terán* 56

Aspectos Higiénicos y Alimenticios del Bocio Endémico en Nepal — Resumen *K.B. Singh* 63

El Bocio Endémico en el Estado de Sarawak, Malasia *Tan Yaw Kwang* 65

Consumo de Yuca, Bocio Endémico y Desnutrición en Costa Rica
Leonardo Mata, Emilice Ulate, Sandra Jiménez, y Carlos Díaz 70

El Cretinismo Endémico en la Región Andina: Nuevos Enfoques Metodológicos *Ignacio Ramírez, Marcelo Cruz, y José Varea* 74

El Consumo de Yuca, la Pancreatitis Calcificante Tropical y la Diabetes Pancreática *P.J. Geevarghese* 78

Discusión: Aspectos de Salud Pública y Nutricionales del Bocio y del Cretinismo Endémicos 80

Panorama de la Producción y Uso de la Yuca

El Consumo y la Producción de Yuca: un Resumen *Truman P. Phillips* **85**

Utilización de la Yuca en la Comunidad Europea *D. Renshaw* **91**

Investigación Agrícola sobre Yuca

Investigaciones sobre Yuca Encaminadas a Superar las Limitaciones a su Producción y Utilización en Africa *S.K. Hahn* **95**

Investigaciones Agrícolas sobre la Yuca en Asia y Australia
Gerard H. de Bruijn **105**

Discusión: Visión de Conjunto de la Producción y Utilización de la Yuca y de las Investigaciones Agrícolas sobre este Tubérculo **110**

Tendencias de la Investigación Animal y Genética en Relación con la Yuca

La Yuca, el Cianuro y la Alimentación Animal *Guillermo Gómez* **111**

Toxicidad de la Yuca sobre la Tiroides Animal *Olumide O. Tewe* **116**

Necesidad de Reducir la Cianogenesis de la Yuca *Gerard H. de Bruijn* **121**

Discusión: Tendencias de la Investigación Animal y Genéticas en Relación con la Yuca **125**

Procesamiento de la Yuca y Educación en Nutrición

Tratamiento y Detoxificación de la Yuca *O.L. Oke* **131**

Métodos Tradicionales para Detoxificar la Yuca y Educación Nutricional en Zaire *P. Bourdoux, O. Seghers, M. Mafuta, J. Vanderpas, M. Vanderpas-Rivera, F. Delange, y A.M. Ermans* **136**

Efectos del Procesamiento de la Yuca sobre el Cianuro Residual *Rodney D. Cooke* **140**

Discusión: Procesamiento de la Yuca y Educación Nutricional **145**

Conclusiones y Recomendaciones **147**

Participantes **149**

Glosario de términos **151**

Papel de Otros Bociógenos Naturales en la Etiología del Bocio Endémico

Eduardo Gaitán¹

En este trabajo se analizan las pruebas que indican que en la etiología del bocio endémico intervienen factores bociogénicos ambientales (Langer y Greer 1977; Ermans et al. 1980; Gaitán 1980).

En los últimos años, varios grupos de investigadores han señalado que en ciertas áreas no se observan casos de bocio ni de cretinismo endémico, a pesar de existir deficiencia de yodo muy severa ($<25 \mu\text{g}/\text{día}$). Estos informes contradicen la opinión, generalmente aceptada, de que la deficiencia de yodo invariablemente causa bocio y cretinismo endémico. Por lo tanto, era lógico suponer la existencia de otros factores que, unidos a la deficiencia de yodo, determinan la aparición de estas dos entidades patológicas.

Varias observaciones han demostrado claramente la importancia del papel permisivo de la deficiencia de yodo en la etiología del bocio y del cretinismo endémicos; las mismas indican que la suplementación consistente de yodo produce como resultado una disminución marcada de la prevalencia de bocio endémico y la desaparición del cretinismo. Sin embargo, se ha demostrado que la ingestión adecuada de yodo ($75\text{--}300 \mu\text{g}/\text{día}$) no siempre produce la erradicación del bocio puesto que en algunas áreas se sigue observando una prevalencia de 6-40%. Parece por lo tanto, que factores diferentes de la deficiencia nutricional de yodo serían los responsables de la persistencia de casos antiguos de bocio y la aparición de nuevos, así como de las diferencias en la prevalencia observadas entre localidades en donde la ingestión de yodo es similar.

Bajo estas circunstancias los bociogenos presentes en los alimentos más comunes y en el agua parecen ser los factores ambientales más importantes que intervienen en la etiología del bocio endémico. Normalmente, el efecto de las substan-

cias bociogénicas ambientales es nulo cuando su concentración es muy baja, pero puede convertirse en significativa al restringirse el suministro de yodo. En otros casos, pueden ser lo suficientemente potentes por sí mismos para causar bocio incluso si el yodo es abundante.

Revisión de otros Bociógenos Naturales Presentes en los Alimentos y su Relación con el Bocio Endémico

Aunque se había venido sospechando durante muchos años la existencia de sustancias causantes de bocio en los alimentos no fue sino hasta 1982 cuando se demostró que los conejos alimentados con col desarrollaban bocio. Desde entonces se han demostrado las propiedades bociogénicas de otros vegetales del genus *Brassica* (familia de las Crucíferas) (Langer y Green 1977). Durante los últimos 30 años, se ha demostrado que los tiocianatos y los isotiocianatos son las principales sustancias bociogénicas contenidas en las Crucíferas. En 1949 se logró aislar la "goitrina", potente tioglucósido antitiroideo, contenido en los nabos amarillos y las semillas de *Brassica* (Langer y Greer 1977). También se han encontrado glucósidos cianogénicos en la yuca, el maíz, los tallos de bambú, las patatas y los frijoles, alimentos de consumo corriente en los países del Tercer Mundo. Después de ingeridos, estos glucósidos pueden ser convertidos fácilmente en tiocianato por una enzima ampliamente distribuida en los tejidos (Ermans et al. 1980). También se ha descrito la presencia de polisulfuros en varias legumbres de la familia Crucífera, pero el efecto antitiroideo de los mismos es débil. Se ha determinado que los principales componentes volátiles de las cebollas y el ajo son pequeños disulfuros alifáticos,

¹Sección de endocrinología, Veterans Administration Medical Centre, Jackson, Mississippi. EE.UU.

que tienen marcada actividad antitiroidea en las ratas (Gaitán 1980).

Recientemente se han publicado revisiones extensas sobre las fuentes, vías metabólicas y acción de los glicósidos cianogénicos, los tioglicósidos, los isotiocianatos y los tiocianatos (Van Etten 1969; Langer et Greer 1977; Ermans et al. 1980; Gaitán 1980).

Algunas endemias de bocio han sido atribuidas a bociógenos ambientales. Dos endemias de bocio se han atribuido a la presencia de sustancias bociogénicas en la leche, una en Tasmania (Gibson et al. 1960; Clements 1968), en donde se observó que la prevalencia de bocio entre los niños en edad escolar variaba de una estación a otra a pesar de que su alimentación contenía suficiente yodo y en la cual se sospechó que la principal sustancia bociogénica era la queilorina, un isotiocianato. La otra fué la de Finlandia (Peltola 1965), en la cual se considera como factor causativo a la "goitrina," un tioglucósido que se encuentra en la leche de vaca de la región en donde el bocio era endémico. Se observó que ratas alimentadas durante 1-2 años con leche proveniente de aquellos distritos en donde el bocio es endémico, desarrollaban tiroides de casi el doble de tamaño que las de las ratas del grupo control, alimentadas con leche proveniente de distritos libres de bocio (Peltola y Krusius 1960). La concentración de 1,5-vinil-2-Tio-oxazolidona ("goitrina") en las muestras de leche provenientes de las áreas afectadas por el bocio oscilaba entre 35-100 µg/L; estos valores son superiores a los necesarios para explicar su efecto bociogénico, al alimentar ratas en experimentos prolongados. Por lo tanto, los autores llegaron a la conclusión de que la endemia de bocio en esas áreas de Finlandia se podría atribuir a la "goitrina", al menos en parte. (Peltola y Krusius 1960; Krusius y Peltola 1966). Por otra parte, los datos disponibles sobre la endemia de Tasmania no permitieron demostrar las propiedades bociogénicas de la leche (Trikojus 1974).

También se han implicado sustancias bociogénicas contenidas en la yuca en la etiología de otras dos endemias. En el primero de estos casos en el este de Nigeria (Ekpechi 1973) se demostró que la yuca cultivada en las áreas endémicas de esta región tenía propiedades bociogénicas y antitiroideas similares a las de la tionamida. En el segundo caso, ocurrido en Africa Central (Ermans et al. 1980) se sospechó de la linamarina, glucósido cianogénico de la yuca, que se convierte posteriormente en tiocianato.

Se cree que la nuez de la *Araucaria araucana* (piñón) es uno de los factores en la patogenesis del bocio endémico en una reserva india en Chile (Barzelatto et al. 1967). En ratas alimentadas con

piñón se observó actividad bociogénica no imputable a la carencia de yodo (Tellez et al. 1969).

Una ingestión excesiva de yodo, arbitrariamente fijada en 2 mg o más al día, inhibe la proteólisis y liberación de hormonas tiroideas y eventualmente produce "bocio por yodo" e hipotiroidismo. La ingestión prolongada de algas ricas en yodo causa el llamado "bocio endémico de la costa", que se observa entre los nativos de Hokkaido, Japón (Suzuki 1980).

Bociógenos Naturales Presentes en el Agua y su Relación con el Bocio Endémico

El Cuadro 1 enumera aquellas endemias de bocio que han sido atribuidas o están relacionadas con sustancias bociogénicas en el agua de bebida.

La evidencia epidemiológica en el occidente de Colombia demuestra que factores ambientales diferentes de la deficiencia nutricional son responsables de la persistencia de bocio. Con anterioridad se habían publicado informes sobre la relación entre el agua potable y las tasas de prevalencia de bocio (Gaitán 1973, 1980; Gaitán et al. 1978). Estos estudios indicaron que compuestos orgánicos bociogénicos y antitiroideos que tienen una actividad antitiroidea similar a la tionamida contaminan las aguas y parecen ser el principal factor responsable de la endemia.

Caracterización Química de los Bociógenos en el Agua

Los análisis fisicoquímicos de extractos de las aguas bociogénicas revelan la presencia de compuestos orgánicos azufrados que poseen potente actividad antitiroidea (Gaitán 1973; Gaitán et al. 1973). Empleando el método de espectrometría de masa, se identificaron tentativamente disulfuros de hidrocarburos alifáticos saturados y no saturados (Gaitán 1973). Recientes estudios (Cuadro 2) indican que el tratamiento de los extractos de aguas bociogénicas con agentes reductores como

Cuadro 1. Endemias de bocio atribuidas a bociógenos en el agua.

Localidad	Fuente	Principio activo
Virginia Occidental	<i>E. coli</i>	5×10^4 a 10×10^4 (peso molecular)
Grecia	<i>E. coli</i>	—
Colombia	Rocas sedimentarias	Compuestos sulfurados y otros compuestos orgánicos (disulfuros?)

Cuadro 2. Efecto de agentes reductores sobre la actividad antitiroidea de extractos de aguas provenientes de áreas de bocio endémico.

	Actividad antitiroidea	
	$\mu\text{g/mL}$ (como MML ^a)	%
Extracto de agua	340	100
0,5 mL (extracto de agua) + 0,5 mL (0,1 mM NBH ₄ en 1 N NaOH ^b)	106	31
0,5 mL (extracto de agua) + 0,5 mL (0,1M NaBH ₄ en 1 N NaOH)	28	8
Agua destilada desionizada	<2	<1
0,5 mL (agua destilada desionizada) + 0,5 mL (0,1 mM NBH ₄ en 1 N NaOH)	0	0
0,5 mL (agua destilada desionizada) + 0,5 mL (0,1 M NaBH ₄ en N NaOH)	<2	<1
0,5 mL (extracto de agua) + 0,5 mL reactivo de Cleland (0,1 mM)	46	14
1 mL reactivo de Cleland	0	0

^aMetil-mercaptopimidazol.

^bLos cambios en el pH no afectan la actividad antitiroidea.

el borohidruro de sodio y el ditiotreitól (reactivo de Cleland) (Cleland 1964), reduce su actividad antitiroidea. También se observó actividad en la fracción que contiene Di-n-butil ptalato, el que se creyó en ese entonces era un contaminante de los extractos (Gaitán 1973). Los ésteres del ácido ptálico se encuentran por todas partes, y han sido identificados frecuentemente como contaminantes de las aguas (Marx 1972; Mayer et al. 1972; Peakall 1975; Junk y Stanley 1975; Schackelford y Keith 1976). La mayor parte de las veces provienen de la contaminación industrial o artificial, aunque también se han encontrado ptalatos naturales en la pizarra, aceite crudo, petróleo, algunas plantas y en la forma de metabolitos fungosos (Peakall 1975). También han aislado como contaminantes de las aguas los disulfuros orgánicos (Junk y Stanley 1975); Shackelford y Keith 1976). Los compuestos aislados más frecuentemente son los disulfuros dimetil, dietil y difenil, aunque también se han aislado el dimetil trisulfuro, el dimetil sulfoxido, y el sulfuro difenileno. Como se mencionó antes, se ha demostrado que pequeños disulfuros alifáticos tienen efectos antitiroideos potentes en las ratas (Gaitán 1980).

Los informes sobre el aumento en la frecuencia de casos de bocio observados en el salmón coho de los Grandes Lagos, subrayan la posibilidad de que las sustancias bociogénicas ambientales pre-

sentes en las aguas puedan afectar a los animales y al ser humano (Sonstegard y Leatherland 1976; Moccia et al. 1977). Los datos epizootiológicos sugieren que en la etiología de estos casos podrían intervenir los organocloruros, sustancias muy abundantes en los Grandes Lagos, las cuales se ha demostrado alteran la actividad de la tiroides en los peces (Sonstegard y Leatherland 1976), en las aves (Jefferies y French 1972; Jefferies y Parslow 1972) y en los mamíferos (Bastomsky 1977; National Research Council 1977). En las aguas de muchas áreas de los Estados Unidos se aíslan cada día más organocloruros y organotiocloruros, como resultado del tratamiento de clorinación o de la contaminación industrial (National Research Council 1977; Jolley et al. 1978). En estudios realizados en la Universidad de Mississippi se demostró recientemente que el 4-clororesorcinol, uno de los varios compuestos orgánicos clorinados detectados en aguas de desecho de una planta de tratamiento por cloro de aguas negras provenientes del uso doméstico posee marcada actividad antitiroidea (Jolley et al. 1975).

Estado Físico y Ciclo Geológico de los Bociógenos del Agua

Se han obtenido algunos datos sobre el estado físico de las sustancias bociogénicas orgánicas presentes en el agua. La ultrafiltración de los extractos de agua provenientes de un pozo bociogénico en Colombia (Cuadro 3), cuando el punto de separación se fijó en un peso molecular de 12000, produjo filtrados que contenían el 60% de la actividad antitiroidea; el 40% restante permanecía en la fracción dializada. Cuando el punto de separación se fijó en 5000, el 20% de la actividad estaba presente en el ultrafiltrado y el 80% permanecía en la fracción dializada. Este resultado indica la heterogeneidad del material y señala la

Cuadro 3. Ultrafiltración de extractos de aguas bociogénicas y actividad antitiroidea.^a

	Actividad antitiroidea	
	$\mu\text{g/mL}$ (en MML) ^b	%
Punto de separación		
Peso molecular 12000		
Dializado	68	40
Filtrado	102	60
Peso molecular 5000		
Dializado	220	79
Filtrado	60	21

^aUltrafiltro Amicon Diaflo (membranas UM), 2 mL de extracto a 4°C durante 22 horas.

^bMetil-mercaptopimidazol.

posibilidad de que los compuestos orgánicos activos estuvieran formando complejos fácilmente disociables con moléculas orgánicas de mayor tamaño. Se obtuvieron pruebas adicionales en estudios utilizando los métodos de cromatografía de capa delgada, electroforesis en placas de gel de poliacrilamina, y cromatografía líquida de alta resolución. Estos estudios mostraron una o dos manchas o un pico grande de pobre resolución, respectivamente, lo que hace pensar en "materiales húmicos". Estos resultados sugieren que las sustancias bociogénicas orgánicas que contaminan las fuentes de agua, aunque poco solubles en ella se mantienen en solución y son transportadas por las aguas debido a su asociación con materiales húmicos (Ogner y Schnitzer 1970; Schnitzer y Kahn 1972; Jolley et al. 1978). Los materiales húmicos son sustancias orgánicas complejas, no proteicas, poliméricas y de alto peso molecular que se encuentran en rocas sedimentarias, suelos y aguas. Debido a su conformación esferoidal o coloidal lineal tienen propiedades de absorción y de actividad superficial que les permiten formar complejos con productos químicos orgánicos como los plaguicidas, los herbicidas y los hidrocarburos clorinados (Ogner y Schnitzer 1970; Schnitzer y Kahn 1972).

Estudios epidemiológicos realizados en 37 localidades del occidente Colombiano nos permitieron obtener información adicional sobre el posible geociclo de estas sustancias bociogénicas naturales (Gaitán et al. 1978; Meyer et al. 1978). En estas zonas la prevalencia de bocio osciló entre 1-42%, y la cantidad promedio diaria de yodo eliminado por la orina estuvo entre 65 y 295 µg. Vale la pena destacar que en presencia de adecuada suplementación de yodo, como fué el caso de estos estudios, se observó una correlación positiva y significativa entre la prevalencia de bocio y la excreción urinaria de yodo ($r = 0,333$; $P < 0,05$). Esto es contrario a lo observado en áreas donde existe deficiencia de yodo. Como se indica en el Cuadro 4, existe una correlación estadística muy significativa ($P < 0,005$ a $P < 0,0005$) entre la composición geológica de las cuencas hidrográficas y la prevalencia de bocio. El mayor número de casos

de bocio se observa en localidades que se abastecen de ríos que corren por rocas sedimentarias, ricas en materia orgánica. En contraste las comunidades que toman su agua de bebida de ríos que fluyen a través de rocas ígneas desprovistas de materia orgánica muestran prevalencia baja. Cuando la litología de los cauces es mixta, se observan niveles intermedios de bocio. Como la conformación de los suelos depende de la altura y las pruebas estadísticas no indicaron que la altura a que están situadas las comunidades constituya una variable importante, es probable que las sustancias bociogénicas no se deriven de los suelos, sino que se originan en las rocas del subsuelo. Estos resultados apoyan la hipótesis de que rocas sedimentarias (p. ej., pizarra, carbón, etc.), ricas en materia orgánica, sean la principal fuente de los bociógenos naturales en el agua.

Malamos et al. (1971) estudiaron la distribución del bocio en Grecia, en donde la deficiencia nutricional de yodo sigue siendo uno de los factores principales en la etiología del bocio, y observaron que la distribución de diferentes tipos de rocas está correlacionada con la prevalencia de bocio. Las comunidades situadas sobre terrenos de piedra caliza se asocian con baja prevalencia de bocio, mientras que las ubicadas sobre pizarra y esquistos presentan incidencia elevada. En base a análisis de suelos y rocas, los autores concluyen que la baja concentración de cationes intercambiables y la capacidad de los suelos para absorber yodo son factores relacionados con alta prevalencia de bocio. Querría sugerir que estas pizarras y esquistos en Grecia posiblemente sean ricos en materia orgánica, mientras que las rocas calizas podrían ser deficientes en estas sustancias. Estudios geológicos realizados en la isla Idjwi demostraron que en el sudoeste, donde no hay bocio endémico ni cretinismo, el terreno está compuesto exclusivamente por basalto, roca ígnea, mientras que la composición geológica del área endémica es diferente (Ermans et al. 1969).

Con el objeto de verificar estas observaciones epidemiológicas, se utilizó un método de ensayo in vitro específico, sensible y reproducible, para investigar la actividad antitiroidea de rocas y pequeñas muestras de agua (Gaitán et al. 1982). Los ensayos se realizaron utilizando tajadas de tiroides de cerdo. La actividad antitiroidea se expresó como la disminución porcentual en la captación de ^{125}I por las tajadas de tiroides y la inhibición de su organificación. El yodo y los diferentes yodo-compuestos orgánicos se separaron en pequeñas columnas utilizando los métodos de criba molecular, adsorción y cromatografía de intercambio de iones. Se observó una correlación positiva significativa ($r = 0,49$, $P < 0,05$) entre la prevalencia

Cuadro 4. Resultados de un análisis de regresión por pasos realizado en 35 localidades, en el cual se establece una relación entre la prevalencia de bocio y las variables geológicas y de yodo en la orina.

Paso	Variable	F	df	P
1	Roca sedimentaria	16,62	1 + 33	<0,0005
2	Roca ígnea	9,98	1 + 32	<0,005
3	Yodo urinario	4,44	1 + 31	<0,05

de bocio (2-29%) y la actividad antitiroidea de las aguas colectadas en la red de distribución (casas y escuelas) en 16 de las 37 localidades. No se pudo explicar esta actividad antitiroidea en base a la dureza total (ppm) o a las concentraciones de Ca, Mg, sulfatos, cloruros, silicatos, nitratos y yodo. También se observó actividad antitiroidea en extractos de pizarra negra procedente de las cuencas que abastecían una localidad con alta endemicidad (42%) en el occidente de Colombia, así como en los extractos de pizarra de Chattanooga, Tennessee, EE.UU. No se observó por el contrario actividad antitiroidea en los extractos de lava de una cuenca que abastece de agua a un área en donde la frecuencia es baja (6%). Estos resultados subrayan la necesidad de realizar un estudio más sistemático y extenso de la actividad antitiroidea en los diferentes tipos de rocas. Los resultados de estos estudios proporcionan evidencia adicional de que en las áreas en donde el bocio persiste no obstante adecuada suplementación de yodo, las aguas están contaminadas por compuestos antitiroideos orgánicos derivados de rocas sedimentarias (pizarra, esquistos, carbón, etc.). Es interesante destacar que hace 50 años Twort y Twort (1932), al aplicar aceite de pizarra sobre la piel de ratones observaron que se producía bocio en un gran número de ellos, y que en algunos pocos casos de este "bocio del petróleo" se presentaban también carcinomas.

Contaminación Bacteriana de los Abastecimientos de Agua y su Relación con el Bocio Endémico

Los microorganismos que contaminan las aguas se han señalado como factores causativos en por lo menos dos endemias de bocio (Vought et al. 1967; Malamos et al. 1971; Gaitán 1980; Koutras 1980). En estudios bacteriológicos realizados en Grecia, se observó que en las aldeas donde existe alta prevalencia de bocio el agua de bebida estaba contaminada con *E. coli* y organismos coliformes, mucho más a menudo que en las aldeas en donde la prevalencia es baja (Malamos et al. 1971; Koutras 1980). Vought et al. (1967) habían demostrado con anterioridad una relación similar en el condado de Richmond, en Virginia, EE.UU., donde se encuentra bocio no obstante que la población recibe adecuada suplementación de yodo. Vought et al. (1974) también demostraron actividad antitiroidea en cultivos de *E. coli* aislados de un arroyo contaminado en un área endémica. Esta, que se traducía en una menor captación de ^{131}I por la tiroides de las ratas, estaba presente en la fracción de peso molecular 5×10^4 a 10×10^4 de extracto de *E. coli* libre de células. Estudios más recientes (Gaitán 1980; Koutras

1980) realizados en Grecia, en áreas endémicas y no endémicas demostraron que en el área endémica los pacientes de bocio tenían concentraciones tanto de anticuerpos de *E. coli* como de IgG superiores a las personas que vivían en esta misma área pero no padecían la enfermedad, y que las concentraciones de IgG eran más altas en el área endémica, en donde el agua de bebida estaba contaminada, que las del área no endémica, que se abastecía de fuentes no contaminadas. Los investigadores llegaron a la conclusión de que estos resultados apoyan la hipótesis de que los microorganismos (ej. *E. coli*) intervienen en la patogénesis del bocio endémico.

En estudios anteriores (Gaitán et al. 1978; Meyer et al. 1978) la correlación estadística ($P < 0,005$ a $P < 0,0005$) entre los casos de bocio y el tipo de roca permitió explicar el 57% de la variación observada en la prevalencia de bocio y se postuló que la contaminación bacteriana de las aguas podría ser uno de los factores que intervienen en el 43% restante. Se decidió incluir esta variable en el modelo estadístico y con este fin se realizaron estudios bacteriológicos en 34 de las 37 localidades encuestadas previamente (Gaitán et al. 1980). Sólo dos variables mostraron relación significativa con la prevalencia de bocio: la concentración total de bacterias en la red de distribución (asociada con un aumento en la prevalencia de bocio) ($P < 0,05$) y *K. pneumoniae* en la fuente de agua (asociada con una disminución de la misma) ($P < 0,01$). Al incluir las variables geológicas ($P < 0,005$ y bacteriológicas ($P < 0,025$) en el modelo se pudo explicar el 80% de la variabilidad en la prevalencia de bocio (Cuadro 5).

Cuadro 5. Relaciones entre prevalencia de bocio y tipos de roca, yodo urinario, *K. pneumoniae*, y concentración bacteriana en un grupo de 16 localidades.

Variable	Coficiente	t(9 df)	P
Constante	0,127		
Presencia de rocas sedimentarias	0,097	3,92	<0,005
Presencia de rocas metamórficas	0,018	0,71	NS
Presencia de rocas ígneas	-0,012	0,24	NS
Yodo urinario	0,00013	0,51	NS
Presencia de <i>K. pneumoniae</i> en la fuente de abastecimiento de agua	-0,083	2,77	<0,025
Concentración bacteriana en la red de distribución	$6,45 \times 10^{-7a}$	2,12	0,05-0,10

$aR^2 = 0,80$.

La mayor prevalencia de bocio que se observa cuando las aguas de la red de distribución están contaminadas con bacterias coincide con los resultados de otros investigadores (Vough et al. 1967, 1974; Malamos et al. 1971; Koutras 1980) y apoya la hipótesis de que los microorganismos (ej. *E. coli*) intervienen en la patogénesis del bocio endémico. Por el contrario, la prevalencia más baja observada cuando la *K. pneumoniae* estaba presente en el abastecimiento de agua podría tal vez ser un ejemplo de biodegradación natural de los contaminantes orgánicos que producen bocio. Esta hipótesis está apoyada por los experimentos en que microorganismos presentes en el suelo degradaron pesticidas y otros materiales orgánicos nocivos (Maugh 1979). Recientemente se ha demostrado que cepas de *Klebsiella* hidrolizan la linamarina, un glucósido cianogénico, liberando cianuro; el grado de hidrólisis es proporcional al número de microorganismos añadido (Ermans et al. 1980). También existe amplia evidencia de que bacterias gram-negativas son factor importante en la biodegradación de los ptalatos. (Engelhardt et al. 1975; Keyser et al. 1976).

Estado Nutricional y Bocio

Puesto que la alimentación general parece influir en la prevalencia de bocio en los humanos (Medeiros Neto 1980) y en animales de experimentación (Gaitán y Merino 1976), siendo la hipótesis el que la mala alimentación se asocia con un mayor riesgo de bocio, se incluyó también, en el modelo estadístico de los estudios epidemiológicos previamente mencionados, una variable con el estado nutricional. Los resultados de los análisis univariados en 929 escolares (551 niñas y 378 niños) mostraron que ninguna de las variables nutricionales como altura, peso, espesor del pliegue de la piel del brazo, ni el índice de nutrición ($\text{peso}/\text{altura}^2$), estaban relacionados significativamente con la prevalencia de bocio. En un análisis multivariable por pasos se pudo apreciar que la prevalencia de bocio estaba correlacionada significativamente con la altura (entre los niños más altos se observó una mayor incidencia de bocio $P < 0,01$) y el espesor del pliegue de la piel del brazo (el bocio era más frecuente entre los niños más delgados, $P < 0,05$). Sin embargo, en la fase final del análisis (Cuadro 6), las variables geológicas siguieron estando relacionadas significativamente con la prevalencia de bocio, después de hacer los ajustes correspondientes a las variables nutricionales. Por lo tanto, las diferencias en el estado nutricional en este grupo de niños, del mismo medio socioeconómico, no permiten explicar las variaciones observadas en la prevalencia de bocio.

Cuadro 6. Relación entre la prevalencia de bocio y las variables geológicas (haciendo los ajustes correspondientes a la edad y al grosor del pliegue de la piel del brazo), basada en un análisis multivariable por pasos utilizando el modelo logístico.

Paso	Variable	Test de la relación probabilidad	
		χ^2	P
1	Edad	0,6526	NS
2	Grosor del pliegue del piel	0,4824	NS
3	Roca ígnea	7,8434	<0,01
4	Roca sedimentaria	4,1426	<0,05
5	Roca metamórfica	0,2594	NS

En resumen, la presencia de rocas sedimentarias constituyó el mejor índice de la enfermedad; la geología de las cuencas en las áreas donde viven los niños que padecen de bocio y los que no lo tienen difiere significativamente. El segundo índice de la enfermedad fue la concentración de *K. pneumoniae* en las aguas. La relación altamente significativa que existe entre bacterias, la presencia de rocas sedimentarias y la prevalencia de bocio enfatiza que la etiología del bocio endémico es compleja y multifactorial y también nos permite visualizar el ciclo geobiológico de los bociógenos del agua.

Este estudio se realizó en colaboración con Robert C. Cooksey, Donald P. Island, los Drs. Robert L. Jolley, Alan Wycpalek, Joachim D. Meyer, Timothy A. DeRouen, Pablo Medina y Héctor Merino. Contamos con la asistencia técnica de Gloria S. Gaitán, Marta S. Medina y María N. Sarria. Agradecemos la ayuda prestada por nuestra secretaria Genyth Butler.

Estas investigaciones fueron subvencionadas por el Fondo Colombiano de Investigaciones Científicas (COLCIENCIAS); el International Centre for Medical Research (Tulane University y el Gobierno colombiano); el Programa Científico Cooperativo (United States National Science Foundation — Gobierno colombiano, COLCIENCIAS); Fundación para la Educación Superior (FES); y el Medical Research Service of the Veterans Administration.

Barzellato, J., Beckers, C., Stevenson, C., Covarrubias, E., Gianetti, A., Bobadilla, E., Pardo, A., Donoso, H., y Atria, A. 1967. Endemic goiter in Pedregoso (Chile). I. Description and function studies. *Acta Endocrinologica*, 54, 577.

Bastomsky, C.H. 1977. Goiters in rats fed polychlorinated biphenyls. *Canadian Journal of Physical Pharmacology*, 55, 288.

Cleland, W.W. 1964. Dithiothreitol, a new protective reagent for SH groups. *Biochemistry Journal*, 3, 480.

Clements, F.W. 1968. Goiter Studies in Tasmania,

- 16 years prophylaxis with iodide. Bulletin of the World Health Organization, 38, 297.
- Ekpechi, O.L. 1973. Endemic goitre and high cassava diets in Eastern Nigeria. En Nestel, B. y MacIntyre, R., ed., Chronic Cassava Toxicity: Proceedings of an Interdisciplinary Workshop, London, England, 29-30 January 1973. International Development Research Centre, Ottawa, Canadá, IDRC-010e, 139-145.
- Engelhardt, G., Wallnofer, P.R., y Hutzinger, O. 1975. The microbial metabolism of Di-n-butyl phthalate and related dialkyl phthalates. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 13, 342.
- Ermans, A.M., Thilly, C., Vis, H.L., y Delange, F. 1969. Permissive nature of iodine deficiency in the development of endemic goitre. En Stanbury, J.B., ed., Endemic Goitre. Pan American Health Organization, Washington, DC, EE.UU., Scientific Publication 193, 101.
- Ermans, A.M., Mbulamoko, N.M., Delange, F., y Ahluwalia, R., ed. 1980. Role of cassava in the etiology of endemic goitre and cretinism. International Development Research Centre, Ottawa, Canadá, IDRC-136e, 182 p.
- Gaitán, E. 1973. Water-borne goitrogens and their role in the etiology of endemic goitre. En Bourne, G.H., ed., World Review of Nutrition and Dietetics. Vol. 17. S. Karger, Nueva York, NY, EE.UU., 53-90.
1980. Goitrogens in the etiology of endemic goitre. En Stanbury, J.B. y Hetzel, B., ed., Endemic Goitre and Endemic Cretinism. John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY, EE.UU., 219-236.
- Gaitán, E. y Merino, H. 1976. Antigoitrogenic effect of casein. Acta Endocrinologica, 83, 763.
- Gaitán, E., Merino, H., Rodríguez, G., Sánchez, G., y Meyer, J.D. 1973. Environmental goitrogens. En Scow, R.D., ed., Endocrinology. Excerpta Medical Foundation, Amsterdam, Países Bajos, International Congress Series 273, 1143-1149.
- Gaitán, E., Merino, H., Rodríguez, G., Medina, P., Meyer, J.D., DeRouen, T.A., y MacLennan, R. 1978. Epidemiology of endemic goitre in western Colombia. Bulletin of the World Health Organization, 56, 403.
- Gaitán, E., Medina, P., DeRouen, R.A., y Zia, M.S. 1980. Goitre prevalence and bacterial contamination of water supplies. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 51, 957.
- Gaitán, E., Cooksey, R.C., Matthews, D., y Presson, R. 1982. *In vitro* detection of antithyroid activity in rocks and small water samples from supplies of endemic goitre areas. En Hemphill, D.P., ed., Trace Substances in Environmental Health. 15th Annual Conference, University of Missouri, Columbia, MO, EE.UU.
- Gibson, H.B., Howler, V.F., y Clements, F.W. 1960. Seasonal epidemics of endemic goitre in Tasmania. Medical Journal of Australia, 1, 875.
- Jefferies, D.J. y French, M.C. 1972. Changes induced in the pigeon thyroid by pp prime DDT and Dieldrin. Journal of Wildlife Management, 36, 24.
- Jefferies, D.J. y Parslow, J.F.L. 1972. Effect of one polychlorinated biphenyl on size and activity of the gull thyroid. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology, 8, 306.
- Jolley, R.L., Pitt, W.W. Jr., Scott, C.K., Jones, G. Jr., y Thompson, J.E. 1975. Analysis of soluble organic constituents in natural and processed waters by high-pressure liquid chromatography. En Hemphill, D.P., ed., Trace Substances in Environmental Health. 9th Annual Conference, University of Missouri, Columbia, MO, EE.UU. 247-253.
- Jolley, R.L., Gorchev, H., y Hamilton, D.H. Jr. 1978. Water chlorination: environmental impact and health effects. Vol. 2. Ann Arbor Science Publishers, Inc., Ann Arbor, MI, EE.UU.
- Junk, G.A. y Stanley, S.E. 1975. Organics in drinking water. Part I. Listing of identified chemicals. Ames Laboratory, ERDA, Iowa State University, Ames, IA, EE.UU.
- Keyser, P., Basayya, G.P., Eaton, R.W., y Ribbons, D.W. 1976. Biodegradation of the phthalates and their esters by bacteria. Environmental Health Perspectives, 18, 159.
- Koutras, D.A. 1980. Trace elements, genetic and other factors. En Stanbury, J.B., y Hetzel, B., ed., Endemic Goitre and Endemic Cretinism. John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY, EE.UU., 225-268.
- Krusius, F.E. y Peltola P. 1966. The goitrogenic effect of naturally occurring L-5-vinyl- and L-5-phenyl-2-thio-oxazolidone in rats. Acta Endocrinologica, 53, 342.
- Langer, P. y Greer, M.A. 1977. Antithyroid substances and naturally occurring goitrogens, S. Karger, Nueva York, NY, EE.UU.
- Malamos, P., Koutras, D.A., Rigopoulos, G.A., y Papapetrou, P.D. 1971. Endemic goitre in Greece: Some new epidemiologic studies. Journal of Clinical Endocrinology, 32, 130.
- Marx, J.L. 1972. Phthalic acid esters: Biological impact uncertain. Science, 178, 46.
- Maugh, T.H. 1979. Hazardous wastes technology is available. Science, 204, 903.
- Mayer, F.L., Stalling, D.L., y Johnson, J.L. 1972. Phthalate esters as environmental contaminants. Nature, 238, 411.
- Medeiros-Neto, G.A. 1980. General nutrition and endemic goitre. En Stanbury, J.B. y Hetzel, B., ed., Endemic Goitre and Endemic Cretinism. John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY, EE.UU., 269-283.
- Meyers, J.D., Gaitán, E., Merino, H., y DeRouen, T.A. 1978. Geologic implications on the distribution of goitre in Colombia, S.A. International Journal of Epidemiology, 7, 25.
- Moccia, R.D., Leatherland, J.H., y Sonstegard, R.A. 1977. Increasing frequency of thyroid goitres in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in the Great Lakes. Science, 198, 425.
- National Research Council. 1977. Drinking water and health. Preparado para la U.S. Environmental Protection Agency por el Safe Drinking Water Committee, National Academy of Sciences, Washington, DC, EE.UU.
- Ogner, G. y Schnitzer, M. 1970. Humic substances: Fulvic acid-dialkyl phthalate complexes and their role in pollution. Science, 170, 317.
- Peakall, D.B. 1975. Phthalate esters: Occurrence and biological effects. Residue Reviews, 54, 1-41.
- Peltola, P. 1965. The role of L-5-vinyl-2-thio-oxazolidone in the genesis of endemic goitre in Finland. En

- Cassano, C. y Andreoli, M., ed., Current Topics in Thyroid Research. Academic Press, Londres, Inglaterra, 872-876.
- Peltola, P. y Krusius, F.E. 1960. Effect of cow's milk from the goitre endemic district of Finland on thyroid function. *Acta Endocrinologica*, 33, 603.
- Schnitzer, M. y Kahn, S.U. 1972. Humic substances in the environment. Marcel Dekker, Inc., Nueva York, NY, EE.UU.
- Shackelford, W.M. y Keith, L.H. 1976. Frequency of organic compounds identified in water. Analytical Chemistry Branch, Environmental Research Laboratory, Athens, GA, EE.UU.
- Sonstegard, R. y Leatherland, J.F. 1976. The epizootiology and pathogenesis of thyroid hyperplasia in coho salmon (*Oncorhynchus kisutch*) in Lake Ontario. *Cancer Research*, 36, 4467.
- Suzuki, H. 1980. Etiology of endemic goitre and iodide excess. En Stanbury, J.B. y Hetzel, B., ed., Endemic Goitre and Endemic Cretinism. John Wiley and Sons, Inc., Nueva York, NY, EE.UU. 237-253.
- Tellez, M., Gianetti, A., Covarrubias, E., Barzelatto, J. 1969. Endemic goitre in Pedegroso (Chile). Experimental goitrogenic activity of "Pinon." En Stanbury, J.B., ed., Endemic Goitre. Pan American Health Organization, Washington, DC, EE.UU. Scientific Publication 193, 245.
- Trikojus, V.M. 1974. Some observations of endemic goitre in Tasmania and southern Queensland. *New Zealand Medical Journal*, 80, 491.
- Twort, J.M. y Twort, C.C. 1932. Disease in relation to carcinogenic agents among 60,000 experimental mice. *Journal of Pathology and Bacteriology*, 35, 219-242.
- Van Etten, C.H. 1969. Goitrogens. En Liener, I.E., ed., Toxic Constituents of Plant Foodstuffs. Academic Press, Nueva York, NY, EE.UU., 103-134.
- Vought, R.L., Brow, F.A., y Sibinovic, K.H. 1974. Antithyroid compound(s) produced by *Escherichia coli*: Preliminary report. *Journal of Clinical Endocrinology*, 38, 861.
- Vought, R.L., London, W.T., y Stebbing, G.E.T. 1981. Endemic goitre in northern Virginia. *Journal of Clinical Endocrinology*, 27, 1381.