

## FACTORES ETIOLOGICOS DEL BOCIO ENDEMICO

José Luis Cevallos G.

*Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Apartado 3007. Caracas 1010-A. Venezuela.*

### RESUMEN

El Bocio Endémico es de origen multifactorial, constituyendo la yododeficiencia la causa a aislada más frecuente, seguida en asociación o no, de agentes bociógenos de origen natural ingeridos con los alimentos (Tiocianatos) y por último los ingeridos con las aguas (Hidrocarburos Sulfurados), aunándose a lo anterior el efecto bociógeno de la malnutrición proteico-calórica crónica. Se señalan los principales agentes bociógenos inorgánicos y orgánicos, y en particular los de origen natural.

Se señala la existencia del ión Litio, en aguas de áreas bociógenas endémicas del estado Trujillo en los Andes, Venezolanos en concentraciones significativamente mayores, con respecto a lo encontrada en aguas de zonas no endémicas. Se demuestra experimentalmente que el Litio en concentraciones equivalentes a la de esas aguas, y estas mismas per se, son bociógenas cuando se administran por períodos prolongados, bajo condiciones nutricionales deficitarias en yodo y proteínas.

### INTRODUCCION

El concepto de bocio endémico (BE) es eminentemente epidemiológico, entendiéndose como tal la hipertrofia generalizada o localizada de la tiroides que se observa en una región geográfica con características de endemia, es decir, con más de un 10% de su población afectada por el proceso.

Esta observación ha hecho que se relacione el bocio endémico a causas naturales regionales desde tiempo inmemorial; así, Hipócrates lo atribuye al agua de beber, y Paracelso a deficiencia de minerales de la misma. Pero es apenas recientemente, en 1846 cuando JL Prevost y AC Maffoni postulan por primera vez la yodificación como causa del BE, aún antes de que Baumann en 1895 demuestre que la tiroides contiene grandes cantidades de yodo.

En cuanto a su tratamiento, ya en China en el siglo 26 AC, se mencionaba en tratados medicinales el uso del alga Sargazo, y solo es en el siglo XIX, cuando Proust en 1816, propone el uso del yodo en el tratamiento del bocio (16).

La yododeficiencia ambiental existe predominantemente en zonas montañosas, debido a que este oligoelemento hidrosoluble relativamente pesado (126, 9 Dantons), es "lavado" hacia las zonas bajas y el mar, constituyendo su defecto la causa fundamental del bocio endémico.

Por otra parte, la existencia del BE en ausencia de yodo deficiencia (21), la distribución irregular del bocio en áreas endémicas con igual grado de yododeficiencia, la persistencia del BE en algunas zonas una vez corregida la yododeficiencia como lo ha demostrado Gaitán (2), y por último la predominante asociación entre BE y malnutrición crónica, pobres condiciones sanitarias y población rural de bajos ingresos (6, 15, 18), ha llamado la atención sobre la importancia de otros factores asociados, condicionantes igualmente del BE, sin cuya coexistencia la yododeficiencia sola no bastaría para producirlo.

Un capítulo aparte desde el punto de vista etiológico lo constituyen la existencia de agentes naturales bociógenos incorporados al organismo, con los alimentos o con las aguas, cuya acción no obstante es también dependiente de la coexistencia de los factores antes mencionados.

En esta revisión se hará referencia a los factores asociados al BE, describiendo las evidencias ecológicas y experimentales del efecto bociógeno del Litio, encontrados en los Andes trujillanos venezolanos, no sin antes hacer una breve revisión fisiológica y fisiopatológica de la tiroides.

## FISIOPATOLOGIA DEL BOCIO ENDEMICO

Constituye prácticamente un axioma endocrinológico que ninguna glándula controlada por la hipófisis puede funcionar, y mucho menos crecer en ausencia de su correspondiente hormona trófica hipofisaria; la tiroides es la que menos se escapa a esta regla, la cual se aplica incluso para

sus neoplasias bien diferenciadas. Causó extrañeza en consecuencia, el observar luego del advenimiento de la determinación sérica por radioinmunoanálisis (RIA) de la hormona tirotrópica hipofisaria (TSH), que los niveles basales de esta hormona se encontraran dentro de límites normales en pacientes con BE eutiroideo, cuestionándose el rol hipofisario en el desarrollo del mismo (23).

Estudios dinámicos de TSH mediante la estimulación con hormona hipotalámica estimulante de TSH (TRH), demostraron que la respuesta a los 20-30 minutos de la inyección de 200 a 500  $\mu\text{g}$  de TRH era exagerada (19); lo cual evidenciaba una hiperactividad de las células tirotróficas hipofisarias, con la consecuente elevación de la tasa de excreción de TSH, la cual no obstante no eleva los valores circulantes séricos, por estar igualmente elevada la tasa de su utilización por la tiroides.

En cuanto a los requerimientos de yodo por la tiroides, se estima que la glándula en condiciones normales emplea unos 80  $\mu\text{g}$  al día de este elemento para la producción de T4 y T3 (11), pudiendo mantenerse en condiciones de eutiroidismo el individuo hasta con 50  $\mu\text{g}$  de yodo al día (5), gracias a una relativa mayor producción de T3 que de T4, con el consiguiente ahorro de un átomo de I por molécula de tironina. Por la orina y heces es excretada igual cantidad de yodo que la ingerida, manteniéndose el balance (Fig. 1).

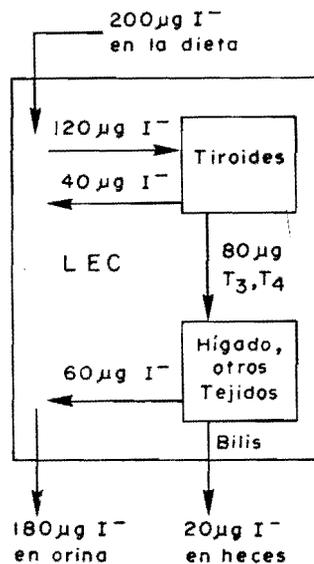


Fig. 1.— Metabolismo de Yodo.

## AGENTES BOCIÓGENOS

Una serie de compuestos tienen acción bociógena y de una manera general se pueden clasificar en Inorgánicos y Orgánicos (Tabla I). Entre los primeros son los más frecuentes: 1— Los aniones univalentes:  $\text{Br}^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ,  $\text{SCN}^-$ ,  $\text{ClO}_4^-$  y  $\text{I}^-$  en exceso, que actúan por competencia con el I en la fase de transporte y "atrapamiento" por parte de la célula folicular tiroidea. 2— Los cationes  $\text{Ca}^{++}$  y  $\text{Li}^+$ , entre los cuales la acción bociógena del Litio es aceptada en particular cuando se emplea en dosis farmacológicas en el tratamiento de la psicosis maníaco-depresiva (3, 19, 22). El Litio actúa por mecanismos múltiples al parecer, que van desde el bloqueo de la liberación de yodo y de hormonas tiroideas del folículo (1), hasta un efecto inhibitorio de la síntesis hormonal (24).

TABLA I  
AGENTES BOCIÓGENOS

- 
- |  |
|--|
| I. INORGANICOS   |
| — Aniones univalentes:<br>$\text{Br}^-$ , $\text{NO}_3^-$ , $\text{SCN}^-$ , $\text{ClO}_4^-$ , $\text{I}^-$ |
| — Cationes<br>$\text{Ca}^{++}$ , $\text{Mo}^{+++}$ , $\text{Co}^{++}$ , $\text{Li}^+$                        |
| II. ORGANICOS  |
| — Tioureas, Tiouracilo, Mercaptoimidazol,<br>Tiioxazolidona  |
| — Anilinas y aminoheterocíclicos:<br>PABA, Tolbutamida   |
| — Fenoles sustituidos:<br>Dinitrofenol-Resorcinol  |
| — Alcanos y Alkenos<br>Hc alifáticos sulfurados  |
- 

Los agentes orgánicos son numerosos, empleándose algunos de ellos como los Tionaminas, Tiouracilo y Mercaptoimidazol como agentes anti-tiroideos, ya que impiden la oxidación del yodo, la organificación del mismo, o sea la yodación de la tirosina, y el acoplamiento de las tirosinas yodadas para formar las tironinas (17).

## ETIOLOGIA DEL BOCIO ENDEMICO

Las causas del BE pueden resumirse en tres grandes grupos: 1— Substancias bociógenas de origen natural, 2— Deficiencia de nutrientes, fundamen-

almente yodo, proteínas y calorías totales, 3— Combinaciones variables de lo antes mencionado; todo esto siempre y cuando prevalezcan esas condiciones sobre la población por tiempo prolongado.

Entre las sustancias bociógenas de origen natural que se encuentran en los alimentos (Tabla II), que han sido descritos en diferentes áreas de BE en escala mundial tenemos: el cazabe (2), alimento preparado de la yuca amarga\* (Manihot utilísimá, familia Euforbiácea), el cual contiene Linamarina, un cianato que luego de su ingestión es convertido in vivo en tiocianato. El repollo, la soya, el rábano, el coliflor y el pistacho contienen tiocianatos. La mostaza y el nabo, isotiocianatos. El nabo y el colinabo, tiooxazolidonas. Todos los cuales pertenecen a la familia Crucíferas, género Brassica. La cebolla y el ajo contienen disulfuros alifáticos (familia de las Liliáceas) (17).

**TABLA II**  
BOCIOGENOS NATURALES

Alimentos	Compuesto	Familia	Género
Yuca amarga (cazabe)	Cianatos	Euforbiáceas	Manihot
Repollo } Soya } Rábano } Coliflor } Pistacho }	Tiocianatos	Crucíferas	Brassica
Mostaza } Nabo }	Isocianatos		
Nabo } Colinabo }	Tiooxazolidonas		
Cebolla } Ajo }	Disulfuros alifáticos	Liliáceas	Allium
<b>AGUAS</b>			
Hidrocarburos alifáticos sulfurados			
Litio			

\* No se conocen estudios en Venezuela acerca del posible rol del cazabe en la génesis del BE.

Por último se han descrito compuestos bociógenos en las aguas de ciertas comunidades andinas (9) del tipo de hidrocarburos alifáticos sulfurados, alcanos y alkenos, provenientes de rocas sedimentarias de origen marino.

Por otra parte, como ya antes señalamos, se ha encontrado en aguas de ciertas comunidades trujillanas Litio, en concentraciones hasta 40 veces mayores que las existentes en el agua de Caracas, la cual fué utilizada como control (0,08/0,002 ppm) (4, 7), encontrándose evidencias experimentales de que tienen efecto bociógeno, aún a esas bajas concentraciones, si se comparan con las alcanzadas con dosis terapéuticas, como veremos de seguida (Tabla III).

**TABLA III**  
LITIO EN AGUAS DE DIFERENTES COMUNIDADES  
DEL ESTADO TRUJILLO (LzB)

Fundo J. de Dios	0,02 ppm <sup>+</sup>
Motatán	0,08
La Quebrada	0,005
Caracas (Control)	< 0,002

+ Absorción atómica

### BOCIOGENESIS EXPERIMENTAL DEL LITIO

Se encontraron evidencias experimentales que la administración de Litio a ratas, en dosis equivalentes a las ingeridas por los habitantes de estas comunidades trujillanas, era capaz de producir bocio en dichos animales, si se administraba por tiempo prolongado y bajo condiciones de deficiencia yodo-proteica-calórica; y que esas aguas son igualmente bociógenas cuando se administran bajo las mismas condiciones nutricionales.

Se trabajó con tres grupos de 12 ratas machos Sprague-Dawley, sometidas a las siguientes dietas: A (Control): normoproteica (16%), normoyódica; B: Normoproteica e hipoyódica; C: hipoproteica (8%) e hipoyódica (Fig. 2).

Estos grupos se dividieron a su vez en subgrupos de 4 ratas c/u a saber: Lo: no se les administró Li<sup>+</sup>, sólo solución salina ip; Li: se les inyectó 1,0 µg de Li<sup>+</sup> al día; LzB: se les dió a beber agua supuestamente bociógena con un contenido de Li<sup>+</sup> de 0,05 ppm (Tabla IV), para un promedio de ingesta diaria de 1,2 µg de Li, y se les inyectó solución salina ip (Fig. 3).

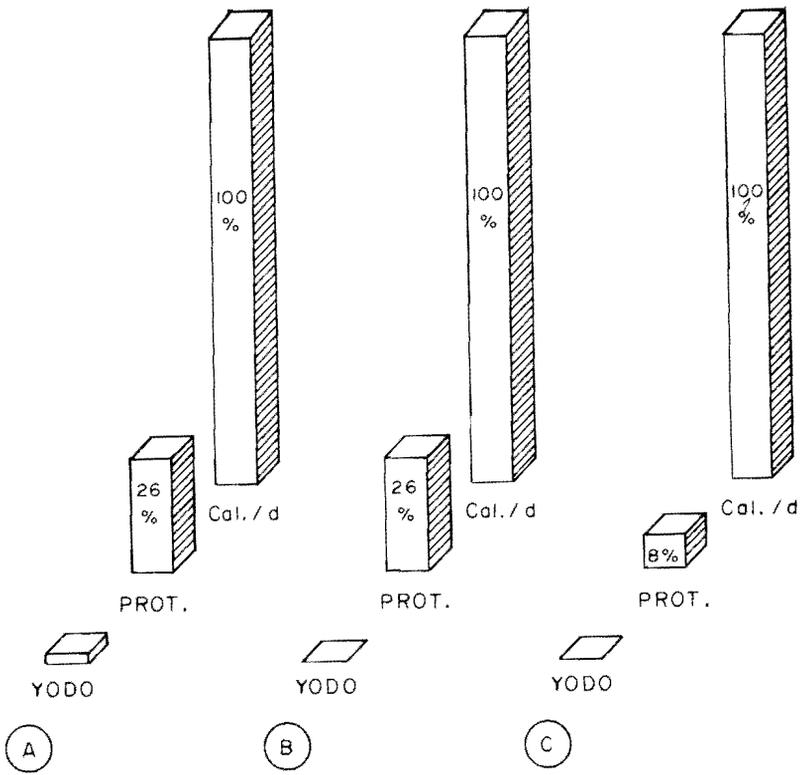
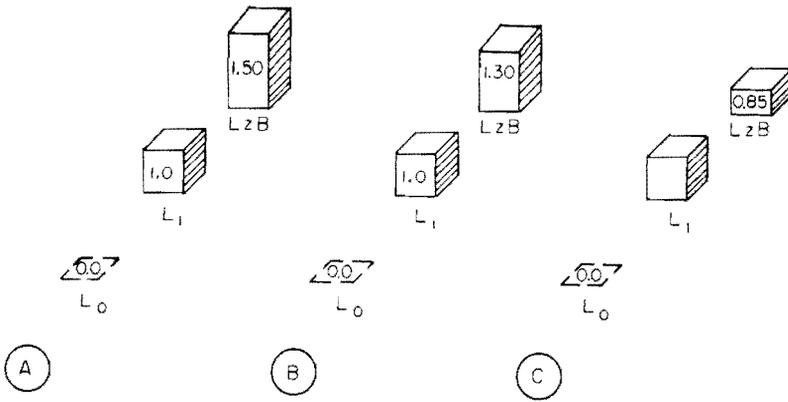


Fig. 2.— Dietas

TABLA IV  
DISEÑO EXPERIMENTAL

Grupo	Lo	Li	LzB	Ratas <sup>+</sup>
A	4	4	4	12
B	4	4	4	12
C	4	4	4	12
Ratas	12	12	12	36

+ Sprague-Dawley



**Fig. 3.— Administración de Litio ( $\mu\text{g}/\text{d}$ )**

Todo durante un lapso de 90 días luego del destete, lo que equivale a 14 años hombre aproximadamente.

Al final del experimento se sacrificaron los animales, analizándose las variables: peso tiroideo, captación de I-131 de 24 horas, y tiroxina total sérica.

Por razones de espacio sólo analizaremos los resultados de la primera variable: peso tiroideo expresado en  $\text{mg}/100 \text{ gr}$  de peso rata (Fig. 4).

En el grupo A con dieta normal no hubo diferencia significativa entre el subgrupo control Lo y los que recibieron Litio en forma directa (Li) o indirecta en el agua de bebida (LzB). El grupo B yododeficiente, tampoco desarrolló bocio, a pesar de haber recibido los mismos compuestos bociógenos.

El grupo C, en cambio, presentó una diferencia significativa con respecto al grupo control A: ALo:  $4,9 \pm 1,3$ -CLzB:  $7,5 \pm 1,6$   $p < 0,005$ ; ALi:  $4,0 \pm 1,8$ -CLi:  $7,8 \pm 2,8$   $p < 0,02$ ; y ALzB:  $4,4 \pm 1,0$ -CLzB:  $7,5 \pm 1,6$   $p < 0,02$ . E incluso entre el subgrupo CLo:  $5,7 \pm 0,2$  y el CLzB:  $7,5 \pm 1,6$   $p < 0,02$ , lo cual indica, primero, que el  $\text{Li}^+$  a dosis de  $1 \mu\text{g}$ , semejante a la existencia en las aguas de zonas bociógenas LzB, es bociógeno solo bajo condiciones hipoyodo-proteicas, y segundo, que el comportamiento bociógeno de las aguas LzB es muy similar al del grupo que recibió Litio.

Quedaría por demostrar si es el Litio contenido en las aguas LzB, el responsable del desarrollo del bocio experimental, o si por el contrario es otro agente bociógeno; esta investigación está en progreso en la actualidad.

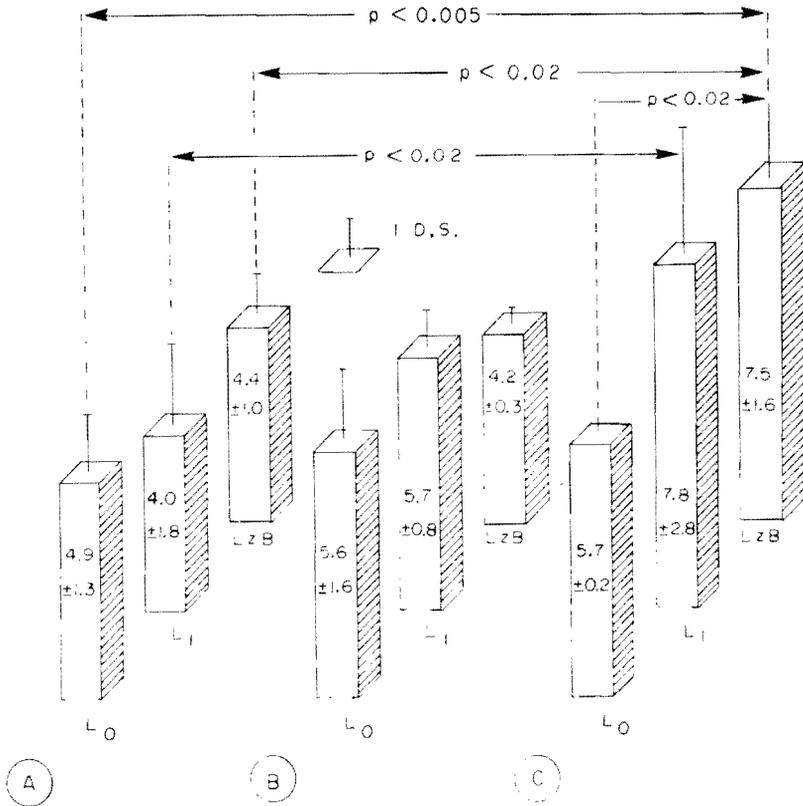


Fig. 4.— Peso de las tiroides (mg/100 gr. peso rata).

#### DEFICIENCIA PROTEICO CALORICA Y BOCIÓGENESIS

Solo restaría por analizar las evidencias e hipótesis en torno al efecto bociógeno de la malnutrición proteico-calórica (MPC). Ingenbleek (12, 13) ha realizado una serie de estudios en niños senegaleses con MPC, determinando niveles de albúmina, prealbúmina y proteína portadora de Retinol, encontrando disminución significativa de la síntesis hepática de estos compuestos, y además, niveles séricos bajos de Retinol (Vitamina A-alcohol), por falta de transportador. Igualmente observó el incremento progresivo hasta los niveles normales de estas proteínas, luego de someter a los niños a un proceso de recuperación nutricional de 45 o 60 días de duración.

En consecuencia, fundamentándose en que se ha demostrado que la vitamina A controla la producción de algunas glucoproteínas específicas de ciertos tejidos incluyendo la globulina sérica, mediante la formación de un complejo intermedio Retinol-Glúcido, necesario para la incorpora-

ción del glúcido a las glucoproteínas, Ingenbleek (14) postula la hipótesis de que la incorporación de manosa a la tiroglobulina (la cual es una glucoproteína), pudiera ser inadecuada, si es insuficiente la formación del complejo Manosil-Retnil-Fosfato; conduciendo ésto a la formación de una tiroglobulina defectuosa, responsable a la postre de la bociogénesis, y más aún si coexisten yododeficiencia o bociógenos naturales.

Por otra parte Gaitán (10) ha demostrado en ratas, que el efecto bociogénico de ciertos compuestos, incluyendo el Metimazol, solo se logra cuando el animal está sometido a dieta hipoproteica.

En conclusión el Bocio Endémico (BE) es una entidad nosológica que afecta aún la salud de una población significativa en escala mundial. Es debida a múltiples variables dentro de las cuales la yododeficiencia es importante, pero igualmente gravitan sobre su patogenia otros factores ecológicos, socio-económicos y culturales, que no siempre son tomados en consideración en los programas de salud pública contra la endemia.

### ABSTRACT

**Etiologic Factors of Endemic Goiter.** Cevallos J.L. (*Laboratorio de Investigaciones Clínicas, Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Apartado 3007. Caracas 1010-A. Venezuela*). *Invest Clin* 21(2): 138-149, 1980.— The origin of Endemic Goiter is multifactorial, being the Iododeficiency the most frequent isolated cause, second stands the natural goitrogens agents in food (Thyocianates) and waters (Sulfur Hydrocarbons), both of them associated or not with Iododeficiency. In addition exists the goitrogen effect of the protein calorie malnutrition. The main organic and inorganic goitrogen agents, in particular those of natural origen, are described. The existence of Lithium ions in waters of the endemic goiter areas of the Trujillo State of the Venezuelan Andes, were found in higher concentrations than in waters of non endemic goiter areas as Caracas. Experimentally it is demonstrated the goitrogenic effect of Lithium in similar concentrations to those founded in the mentioned waters, and the goitrogenic, effect of the some waters per se, when they are administered for prolonged periods of time under Iodo-Protein deficient diets.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1— BERENS SC, BERNSTEM RS, ROBBINS J, WOLFF J: Antithyroid effect of Lithium. *J Clin Invest* 49 : 1357-1367, 1970.
- 2— BOURDOUX F, DELANGE F, GERARD M, MAFUTA M, HANSON A, ERMANS AM: Evidence that Cassava ingestion increase

thiocyanate formation: a possible etiologic factor in endemic goiter. *J Clin Endoc Metabol* 46: 613-621, 1978.

- 3- CANDY J: Severe Hypothyroidism-an early complication of Lithium therapy. *Brit Med J* 3: 277, 1972.
- 4- CEVALLOS JL: In: Endemic Goiter and Cretinism: Continuing threats to World Health. Dunn JT, Medeiros-Neto G, eds. PAHO No. 292, p 116. Washington, 1974.
- 5- DE GROOT JL, STANBURY JB: The thyroid and diseases. J Wiley & Sons, p 639, New York, 1975.
- 6- FIERRO-BENITEZ R, RAMIREZ I, ESTRELLA E, JARAMILLO C, DIAZ C, URRESTA J: IN: Endemic Goiter. Stanburry JB, ed. PAHO Pub. No. 193, pp 306-321, Washington, 1969.
- 7- FOSSI M, CEVALLOS JL: Actas del VIII Congreso Internacional de Tiroides, Sidney, Australia, Febrero 1980. Inter Cong Serv, Excerpta Médica, Amsterdam.
- 8- GAITAN E, ISLAND DP, LIDDLE GW: Identification of naturally occurring goitrogen in water. *Trans Ass Amer Physns* 82: 141, 1969.
- 9- GAITAN E: Water-borne goitrogens and their role in the etiology of endemic goiter. *World Re Nutr Diet* 17: 53-90, 1973.
- 10- GAITAN E, MERINO H: Antigoitrogenic effect of casein. *Acta Endoc* 83: 763-771, 1976.
- 11- GANONG WF: Review of Medical Physiology. Lange Med Pub, p 243-244, California, 1979.
- 12- INGENBLEEK Y, DE VISSCHER M, DE NAYER P: Measurement of prealbumin as index of protein calorie malnutrition. *Lancet* 2: 106-109, 1972.
- 13- INGENBLEEK Y, VAN DER SCHIEK HG, DE NAYER P, DE VISSCHER M: The role of retinol-binding protein calorie malnutrition. *Metabolism* 24: 633-641, 1975.
- 14- INGENBLEEK Y, DE VISSCHER M: Hormonal and nutritional status: critical conditions for endemic goiter epidemiology. *Metabolism* 28: 9-19, 1979.
- 15- KOUTRAS DA, CHRISTAKIS G, TRICHOPOULOS D, DAKOU-VOUTETAKI A, KYRIAKOPOULOS V: Endemic goiter in Greece:

- nutritional status, growth and skeletal development of goitrous and nongoitrous populations. *Amer J Clin Nut* 26: 1360-1368, 1973.
- 16- LANGER P: History of Goiter. In: *Endemic Goiter*. WHO Publication No. 44, pp 9-25, Geneve, 1960.
  - 17- LANGER P, GREE MA: Antithyroid substance and naturally occurring goitrogens. *S Karger, Basel ed.*, p 79-140, 1977.
  - 18- LOBO GLC, QUELCE-SALVADO A, FREIZE M: In: *Endemic Goiter*. Stanburry LB, ed. PAHO Pub No. 193, pp 194-207, Washington, 1969.
  - 19- LUBY ED, SCHWARTZ D, ROSENBAUM H: Lithium carbonate induced myxedema. *JAMA* 218: 1298-1299, 1971.
  - 20- MEDEIROS-NETO GA, MITSUMA T, SHEKMAN L, MONTERO K, PENNA M, PUPO A, HOLLANDER C: Synthetic TRH infusion test in patients with endemic cretinism. *Inter Cong Ser, Excerpta Medica* No. 263, pp 354-360, Amsterdam, 1972.
  - 21- ROCHE M: Elevated thyroid I-131 uptake in the absence of goiter in isolated Venezuelan indians. *J Clin Endocr* 19: 1440-1445, 1959.
  - 22- SCHOU M, ANDISEN A, ESKJAER JS, OLSEN T: Occurrence of Goiter during Lithium treatment. *Brit Med J* 3: 710-713, 1968.
  - 23- WAHNER HW, MAYBERRY WY, GAITAN E, GAITAN JE: Endemic goiter in the Cauca Valley. III. Role of serum TSH in goitrogenesis. *J Clin Endocr* 32: 492-496, 1971.
  - 24- WOLFF J, BERENS SC, JONES AB: Inhibition of thyrotropin stimulated adenyl cyclase activity of beef thyroid membranes by low concentrations of Lithium ion. *Biochem Biophys Res Commun* 39: 77-82, 1970.
-