

## BOCIOGENOS DEL AGUA COMO FACTOR ETIOLOGICO DEL BOCIO ENDEMICO EN EL VALLE DEL CAUCA

Eduardo Gaitán, M.D.\*

El Bocio Endémico aún constituye un grave problema mundial de Salud Pública. No hay duda de la efectividad de la suplementación de yodo como medida que reduce substancialmente los índices de prevalencia y disminuye el riesgo de desarrollo de bocio en un gran segmento de la población. Sin embargo, no lo erradica completamente quedando una tasa residual del 30% aproximadamente, debida a la existencia de otros factores, desconocidos hasta hace poco. La gravedad del problema del bocio endémico en el Valle del Cauca radica en que se acompaña de hipertiroidismo y carcinoma de la glándula tiroides. Estas dos complicaciones que afectan principalmente a las clases socio-económicas desprotegidas, pues se ha demostrado una relación inversa entre el nivel de vida y la frecuencia de bocio, no sólo incapacitan al individuo para el trabajo sino que lo convierten en una carga para el estado, ya que el tratamiento de ambas es prolongado y sumamente costoso, requiriendo en la mayoría de los casos hospitalización, cirugía y administración de dosis elevadas de material radioactivo.

El bocio endémico en el Valle del Cauca no es debido a deficiencia de yodo aunque sí puede correlacionarse con las fuentes de abastecimiento de agua. Se ha encontrado que el agua de un pozo que abastece a un distrito con alta incidencia de bocio tiene actividades bociógena y antitiroidea similares a las producidas por la tiourea en animales de experimentación. Esta agua produce *in vivo* aumento de tamaño de la glándula tiroides, depresión de la captación de yodo  $^{131}$ , baja del contenido de yodo tiroideo y defecto en la formación de diiodotirosina. *In vitro* rebaja la captación de yodo  $^{131}$  y la organificación de yodo. Tanto *in vivo* como *in vitro* impide el acoplamiento de yodotirosinas que es necesario para la formación de hormonas tiroideas activas. Los ensayos para aislar e identificar los agentes activos en extractos con diclorometano de agua bociógena han revelado un grupo de hidrocarburos alifáticos saturados y no saturados, algunos de los cuales parecen ser sulfurados. La cromatografía preparativa de gas, usada para determinar cuáles compuestos específicos eran biológicamente activos, reveló tres con marcada actividad antitiroidea entre los hidrocarburos sulfurados con pesos moleculares por debajo de 220. Al parecer estos hidrocarburos sulfurados son los bociógenos presentes en el agua, puesto que los agentes antitiroideos más conocidos son compuestos orgánicos que contienen azufre. Los bociógenos que la contaminan son ampliamente consumidos por ser el agua un componente tan importante de la dieta. Es por lo tanto probable que los bociógenos naturales del agua sean el factor etiológico más importante en la epidemia de regiones como el Valle del Cauca. Geológicamente estas toxinas sólo podrían derivarse de rocas sedimentarias marinas. Formaciones rocosas ricas en hidrocarburos se hallan expuestas esporádicamente en el Valle del Cauca, en las laderas de las cordilleras Central y Occidental. Actualmente se adelantan estudios para determinar la fuente primitiva de los bociógenos. La identificación definitiva de los agentes activos, el esclarecimiento de su origen natural y el conocimiento de sus características biológicas y físico-químicas permitirá desarrollar procedimientos para la inactivación o eliminación de estos compuestos, que puedan ser aplicados a nivel comunitario para conseguir la erradicación de este importante problema de salud pública.

---

Profesor de Medicina, Departamento de Medicina Interna División de Salud Universidad del Valle.

*El presente trabajo resume las investigaciones realizadas por el Dr. Eduardo Gaitan Marulanda en relación a las sustancias Bociógenas del agua. Con él obtuvo el Dr. Gaitan el premio del Seguro Social en 1972.*

## 1. CONSIDERACIONES GENERALES

En 1960, Kelly y Snedden en el libro "Bocio Endémico" publicado por la Organización Mundial de la Salud abrieron su capítulo sobre "Prevalencia y distribución geográfica del bocio endémico" con el siguiente párrafo: "El bocio, como esta encuesta lo demuestra en detalle, ocurre con intensidad variable, en casi todos los países y pocos parecen estar completamente libres de él. La enfermedad ha sido observada en el extremo norte, los trópicos y el extremo sur. Se produce independientemente del clima, estación o estado del tiempo. Aún más, el bocio no hace en su incidencia distinciones de raza, nacionalidad, color, credo o clase. Bajo ciertas condiciones, tanto los norteamericanos como los europeos, chinos, indios del Himalaya, turcos y habitantes de Centro y Sur América lo padecen ya sea en forma severa, moderada o benigna".

Una década más tarde la situación es aún la misma. El problema no sólo radica en la presencia de un tumor en el cuello, el cual afecta a una gran parte de la población humana, sino en que muchos de estos individuos quedan inhabilitados para desenvolverse dentro de la sociedad en forma normal y útil. El bocio endémico, en presencia de deficiencia dietética de yodo se asocia con hipotiroidismo, deficiencia mental, sordomudez, baja estatura y anormalidades motoras constituyendo lo que se denomina cretinismo endémico (Querido, 1969). En zonas endémicas algunas de estas anormalidades pueden ser observadas hasta en un 10% de la población. (Choufoer et al., 1965; Dumont et al., 1969; Fierro-Benítez et al., 1969). Por otra parte, en presencia de una adecuada ingestión de yodo, el bocio endémico muestra un aumento hasta de 10 veces en la incidencia de cáncer de tiroides al compararla con registros de áreas no endémicas (Correa & Llanos, 1966; Wahner et al., 1966a). Igualmente resulta en un mayor número de sujetos afectados por hipertiroidismo entre los pacientes de bocio (Wahner et al., 1966b; Gaitán et al., 1967; 1969c; Connolly et al., 1970; Whittingham & MacKay, 1970). Es por lo tanto innegable que la investigación de los factores causativos del bocio endémico, así como la determinación y descubrimiento de los mecanismos de bociogénesis con miras a la completa erradicación

del problema, no son sólo un ejercicio académico sino objetivos de inmensa importancia práctica.

Desafortunadamente los programas de profilaxis de yodo han tropezado con considerables dificultades de orden técnico y socio-económico. La falta de conocimiento respecto a algunos de los factores causativos del bocio endémico ha impedido principalmente el tomar medidas apropiadas para su erradicación completa en aquellas áreas en que el bocio persiste no obstante la prolongada y adecuada suplementación de yodo.

Durante centurias se han propuesto innumerables teorías para explicar la etiología del bocio endémico. Sin embargo solamente 3 están sustentadas en alguna evidencia experimental, siendo éstas la de la deficiencia nutricional de yodo, la de los bociógenos presente en los alimentos y la de la "pobre" calidad del agua de bebida.

Algunos hechos están a favor de la teoría de la deficiencia de yodo. Los chinos, 2700 años A.C. practicaron el tratamiento del bocio con algas marinas (Langer, 1960). Sin embargo, no fue sino hasta 1813 que Courtois en Francia aisló yodo de estas algas. Unos pocos años más tarde, Proust (1834) y Coindet (1820) introdujeron la administración de yodo para el tratamiento del bocio, convirtiéndose éste en un procedimiento de moda. A mediados del siglo XIX y basado en sus observaciones, Chatin señaló que existía una relación inversa entre la incidencia de bocio y el contenido ambiental de yodo (Langer, 1960). En 1895 el yodo fue demostrado por Baumann como componente esencial de la glándula tiroides. Cuatro años más tarde, Oswald (1899) aisló tiroglobulina y Kendall en 1911 reportó el aislamiento de tiroxina cristalina. Finalmente, Marine y Kimball (1920; 1921) establecieron en escolares de Akron, Ohio, la efectividad de la administración masiva de yodo en la profilaxis del bocio endémico (Kimball, 1937). Unos pocos años después se introdujo el uso de la sal yodada y desde entonces varios países han adoptado esta medida con los mismos buenos resultados.

No obstante toda esta evidencia, existen puntos sin explicar en las bases de la teoría de la deficiencia de yodo. Primero, en algunas partes del mundo a pesar de existir una severa deficiencia de yodo la incidencia del bocio es baja (Roche, 1959; Choufoer et al., 1963; Buttfield & Hetzel, 1967; Delange et al., 1968; Fierro-Benítez et al., 1969). Segundo en ciertas áreas la enfermedad puede ocurrir en presencia de adecuada y prolongada suplementación de yodo (Gibson et al., 1960; London et al., 1965; Nemeth et al., 1966; Callejas et al., 1966; Gandra, 1967; Vought et al., 1967; Gaitán et al., 1968; 1972). Tercero, en áreas con la misma suplementación de yodo se observa una desigual distribución geográfica de bocio (Choufoer et al., 1963; Buttfield & Hetzel, 1967; Ekpechi, 1967; Delange et al., 1968; Gaitán et al., 1968; 1969; 1969b; 1972; Fierro-Benítez et al., 1969).

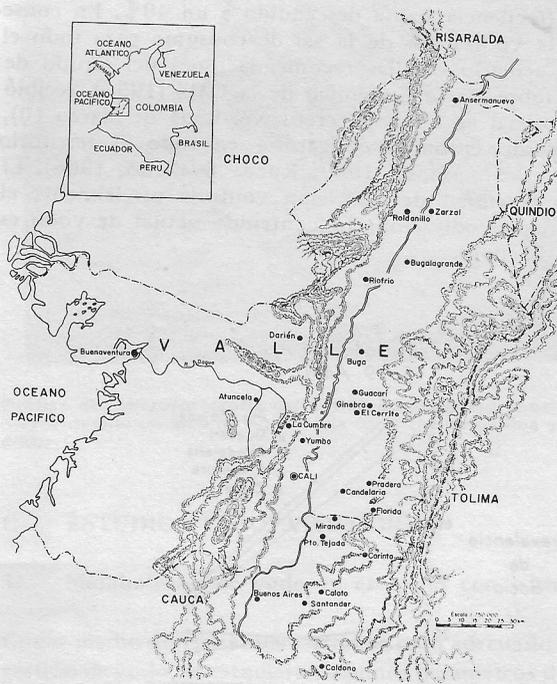
Estos hechos movieron a Stanbury (1969) a aseverar que "no todo está aclarado con el criterio simplista de que la deficiencia ambiental de yodo es el único factor causativo del bocio endémico. Es necesario buscar otros factores ambientales, que obrando en unión con la deficiencia de yodo o aún aisladamente, puedan ser responsables de la persistencia y hasta de la aparición del bocio endémico".

Aunque durante muchos años se había sospechado la presencia de sustancias bociógenas en los alimentos, su existencia sólo fue firmemente establecida en 1928, cuando Chesney et al., observaron la aparición de bocio en conejos alimentados con repollo. A partir de entonces se ha encontrado que otros vegetales del género Brassica (familia Crucíferas) poseen propiedades bociógenas. (Greer & Astwood, 1948; Greer, 1950; 1962). La importancia de los bociógenos naturales sobre la cría animal, fue revelada por un brote de bocio congénito presentado en corderos provenientes de ovejas que habían sido alimentadas con nabos (Greer, 1962). Durante los últimos 20 años han sido demostrados como principios bociógenos en las Crucíferas, tiocianatos e isotiocianatos (Greer & Astwood, 1948; Greer, 1950; Bachelar & Trikojus, 1960; Greer, 1962; Langer & Stolc, 1965). En 1949 Astwood et al., aislaron del nabo amarillo y las semillas de Brassica, un tioglicósido, el "goitrin", potente compuesto antitiroideo. También ha sido descrita la presencia de polisulfuros en algunos vegetales de la familia Crucíferas (Jirousek et al., 1959). Se reportó sin embargo que éstos compuestos tenían solamente muy leves efectos antitiroideos. Recientemente han sido aislados como los principales elementos volátiles de la cebolla y el ajo, pequeños disulfuros alifáticos los cuales ejercen sobre la rata marcado efecto antitiroideo (Saghir et al., 1966; Cowan et al., 1967; Saghir et al., 1966; Cowan et al., 1967; Saghir et al., 1968).

Aunque las observaciones anteriores nos dan evidencia inequívoca de la presencia en varios vegetales de potentes elementos antitiroideos, su consumo por la población humana es sumamente limitado, siendo por lo tanto muy dudoso que jueguen un papel importante en la patogénesis del bocio endémico. En años recientes dos epidemias de bocio han sido atribuidas a la presencia de sustancias bociógenas en la leche; la de Tasmania (Gibson et al., 1960) en la cual se pensó que un isotiocianato era el principio activo y la de Finlandia (Peltola, 1965; Arstila et al., 1969) en la cual se consideró el "goitrin" como factor causativo.

El concepto de que algunas aguas pueden producir bocio es muy antiguo. Existen innumerables descripciones de bocio atribuido a la "pobre" calidad del agua de bebida (Langer, 1960). Estas descripciones se remontan a China, 770 A.C., encontrándose también algunas tan recientes como en 1967 en Virginia (Vought et al., 1967). Caldas en 1808 y Camacho en 1810 fueron los primeros en atribuir la epidemia de Colombia a la calidad del agua local de bebida (Socarrás, 1942, Kelly & Snedden, 1960). En 1931 Stoot

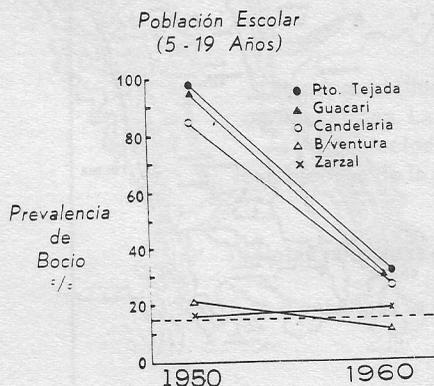
sugirió que el bocio en la India estaba directamente relacionado con el alto contenido de calcio del agua de consumo. Murray et al. (1948) estudiando el bocio o "Derby neck" como es llamado algunas veces en Inglaterra, llegaron a la conclusión de que, aún en presencia de un contenido similar de yodo, existía una mayor incidencia de glándulas tiroides visibles en áreas con aguas "duras" como Inglaterra, que en aquellas con aguas "blandas" como Escocia. Se mencionó sin embargo que el bocio podía ocurrir en sitios con aguas "blandas" como New Devon. En Tjibodas (Indonesia) existe un pozo llamado "pozo del Gondok" (pozo del bocio). Según la superstición la enfermedad es producida por beber agua de este pozo (Miyosaki et al., 1967). No obstante todo esto, la evidencia científica es escasa, consistiendo en unos pocos reportes a principios de siglo sobre la producción experimental de bocio en el hombre, trucha y ratas por medio de la administración de aguas "bociógenas" (Repin, 1911; McCarrison, 1913). Es interesante el hecho de que tres de estos investigadores trabajando separadamente llegaron a la conclusión de que la ebullición prolongada inactivaba las aguas bociógenas. El alto contenido de minerales, particularmente de sales de calcio y magnesio, así como la contaminación bacteriana han sido sugeridos persistentemente como los factores bociogénicos del agua (McCarrison, 1913; Taylor, 1956; Langer, 1960; Vought et al., 1967; Gaitán & Wahner, 1969a). Sin embargo, no existe evidencia experimental para sustentar estas hipótesis.



Gráfica 1. Mapa del Valle del Cauca en Colombia, S.A. Las ciudades y pueblos son los estudiados para bocio endémico.

## II RESULTADOS Y LIMITACIONES DE DIECISEIS AÑOS DE PROFILAXIS CON YODO

El bocio endémico se mencionó por primera vez en Colombia, Sur América (Gráfica 1) en una época tan remota como 1568. El pionero de la idea de que la sal debería yodizarse para prevenir el bocio fue el científico francés Boussingault. (1831), como resultado de observaciones sobre bocio y su relación con el contenido de yodo en muestras de sal procedentes de ciertas localidades de Colombia. En 1946 el Departamento de Nutrición del Servicio Cooperativo Interamericano de Salud Pública, inició en 180.000 escolares de todo el país, una encuesta de cuatro años para determinar la frecuencia y distribución geográfica del bocio, encontrándose una prevalencia del 53% (Góngora y López et al., 1950). Respecto a la distribución geográfica ésta era heterogénea. Se encontraron en el norte áreas con prevalencias tan bajas como 23% mientras que en otras al suroeste alcanzó hasta el 81%. La endemia estaba principalmente circunscrita y era más severa en los valles de los ríos Cauca y Magdalena. La magnitud del problema requería acción oficial y en 1950 la Concesión Salinas del Banco de la República en colaboración con el Instituto Nacional de Nutrición inició la yodización de los depósitos naturales de sal de Zupaquirá, en proporción de una parte de yodo por 25.000 de sal (40ppm). Como estudio piloto, la mayor parte de la producción se distribuyó al principio entre cinco poblaciones en las cuales la prevalencia de bocio observada durante la encuesta de 1946-1950 había sido de más de un 80%. Después de dos años la frecuencia había descendido a un 40%. En consecuencia la yodización de la sal de consumo para todo el país, de acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Estudio sobre Bocio Endémico de la OMS (1953), recibió sanción oficial en 1955 (Decreto No. 0591 de Marzo 10), siendo desde entonces obligatoria en todo el territorio nacional (DeMoerloose, 1960; Rueda & Pardo, 1966). El Instituto Nacional de Nutrición controla oficialmente el programa de yodización. El contenido actual de yodo es de 50 a 75 ppm.



Gráfica 2. Cifras de prevalencia de bocio en la población escolar de 5 localidades del Valle del Cauca en los años de 1950 y 1960. Introducción de la sal yodada en 1955.

El Valle del Cauca, una de las áreas más afectadas, fue escogido para practicar los estudios que van a describirse. Está situado al sureste de Colombia (Gráfica 1) y es una extensa región plana de 80 millas de longitud y más de 30 de ancho, con una altura de 1000 metros sobre el nivel del mar y dedicada a la agricultura y a la ganadería. Como describió Schwinn (1969), la planicie del río Cauca cubre casi toda el área. El curso sinuoso de este río sigue generalmente el lado occidental del Valle, descendiendo la llanura suavemente hacia el desde el sur y el oriente. Los límites al este y al oeste son las cordilleras Central y Occidental respectivamente, las cuales forman parte de la extensión norte del sistema andino. La cordillera Occidental forma en esta área la cuenca entre el Océano Pacífico y el Mar Caribe. Se levanta abruptamente desde el fondo del Valle pero, aunque en su mayoría es topográficamente escarpada, sus elevaciones raramente exceden los 3000 metros. Los declives más altos, en los cuales la precipitación es muy densa, exhiben una espesa vegetación tropical. Los arroyos que afluyen al río Cauca en dirección este son casi siempre de curso muy corto, corriendo muchos por valles en forma de V cortados a pico dentro de la montaña.

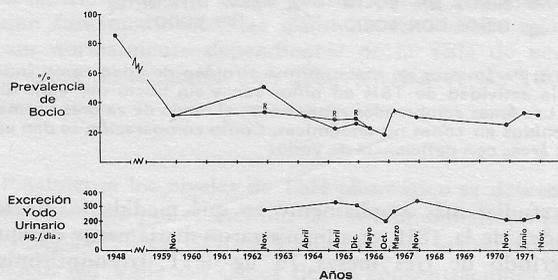
La cordillera Central, que encierra la zona oriental asciende también bruscamente y, junto con la Sierra Nevada de Santa Marta, incluye los picos más altos de Colombia. A lo largo de su cresta hacia el sur existen volcanes activos y muchos otros extinguidos o dormidos, alcanzan la línea de nieve perpetua de cerca de 5000 metros.

### A. ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS

En 1950 la prevalencia promedio de bocio entre los escolares del Valle del Cauca era de 52% y en esta región, al igual que en el resto del país, existía una distribución geográfica heterogénea. Las cifras de prevalencia en cinco poblaciones encuestadas en 1946-1950, fluctuaban entre 16 y 98% (Gráfica 2). Cuando en 1960, después de 5 años de suplementación con yodo, se hizo un examen similar, se encontraron cifras notoriamente reducidas en las poblaciones con alta prevalencia de bocio. Sin embargo, por esta época no estaba claro si la profilaxis de yodo había alcanzado su máxima efectividad dejando un remanente de bocio del 30% o si estábamos simplemente en algún punto del proceso de la completa erradicación de la endemia. Para contestar a esta pregunta se adelantó un estudio epidemiológico prospectivo, durante un período de trece años, entre la población escolar de Candelaria, municipio situado en la llanura del Valle del Cauca (Gráfica 1). En el curso de este estudio las cifras de prevalencia de bocio fueron correlacionadas, a intervalos frecuentes, con la excreción urinaria de yodo, tomada esta última como índice de su ingestión. La Gráfica 3 ilustra el descenso significativo en la frecuencia de bocio observado después de la introducción en 1955 de la sal yodada. Sin embargo, durante los últimos 13 años, los valores han permanecido constantes y alrededor del 30%, a pesar de una uniforme y más que adecuada ingestión de yodo. Consistentemente la excreción diaria de yodo urinario ha estado

por encima de 200 ug, cifra superior a la obtenida en áreas no endémicas.

Estas observaciones iniciales que demuestran la persistencia del bocio en presencia de adecuada ingestión de yodo, han sido extendidas y confirmadas por estudios prospectivos similares adelantados en otras 13 ciudades y pueblos, representativos del área del Valle del Cauca. El Cuadro 1 compara cifras de prevalencia de bocio antes (Góngora y López et al., 1950) y 11-16 años después de que la sal yodada fuera introducida como medida profiláctica en estas 13 localidades. Aunque en el curso de la suplementación de yodo se notó una definitiva reducción en la prevalencia de bocio, fué también claro que ésta nunca descendió por debajo del 25% en aquellas áreas que presentaban una prevalencia alta antes de la yodización. Entre 1966 y 1971, la ingestión de yodo, medida por la excreción diaria de yodo urinario, estuvo en el más alto nivel considerado como adecuado en áreas no endémicas. En base a estos resultados se concluyó que en esta región, el bocio endémico persiste y se desarrolla a pesar de 16 años de profilaxis continua de yodo. El Cuadro I también muestra que, independientemente de la suplementación de yodo, existían entre una población y otra diferencias significantes en las cifras de prevalencia de bocio endémico, indicando otra vez la influencia en su aparición de factores distintos a la deficiencia de yodo. Mientras que en algunas de las poblaciones se encontró más del 25%, en otras como La Cumbre, Zarzal y Caloto, las cifras de prevalencia fueron de menos del 8%.

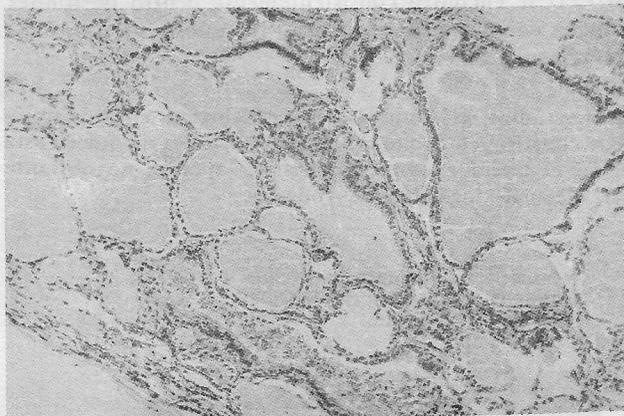


Gráfica 3. Estudio epidemiológico longitudinal en la población escolar de Candelaria. Introducción de la sal yodada en 1955. Las cifras de prevalencia de bocio están correlacionadas con las excreciones urinarias de yodo. R: Niños de áreas rurales.

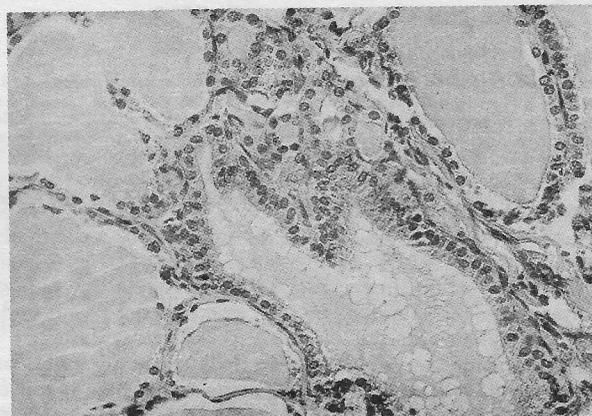
## B. ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Microscópicamente estos bocios difusos se caracterizan por áreas con diferentes grados de hiperplasia focal manifestada por la presencia de pequeños folículos, epitelio cilíndrico y

formaciones papilares, e indicativa de la acción de un factor tirotrópico. Estos focos de hiperplasia están rodeados por folículos moderadamente dilatados llenos de denso material colóide, sugiriendo una apropiada ingestión de yodo (Gráficas 4a y 4b).



Gráfica 4a. Tejido tiroideo procedente de M.J., niña de 10 años del área del río Cali, con bocio difuso eutiroideo Grado II y un área tiroidea de 18 cm<sup>2</sup>. Captación tiroidea de 131I, 17% (24 horas); PBI1271, 6,5 ug%; excreción de yodo urinario: 224 ug diarios. La microfotografía muestra áreas de hiperplasia focal rodeadas por folículos moderadamente dilatados llenos con material colóide denso (hematoxilina y eosina x 180).



Gráfica 4b. Microfotografía del mismo bocio difuso, mostrando en mayor detalle un área de hiperplasia focal (hematoxilina y eosina x 460).

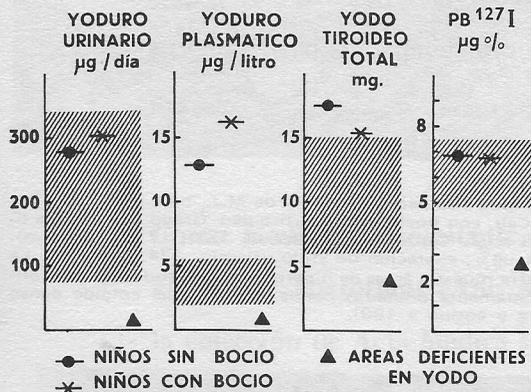
## C. ESTUDIOS FISIOPATOLÓGICOS

### 1. Metabolismo de yodo en escolares con y sin bocio.

Como medio adicional para establecer lo adecuado de la ingestión de yodo, se estudiaron algunos parámetros de su metabolismo, en escolares con y sin bocio del área del Valle del Cauca. La Gráfica 5 muestra que en esta área, tanto los escolares con bocio como aquellos que no lo presentan, tienen valores promedio de excreción urinaria de yodo, con-

centración de yoduro plasmático y yodo tiroideo total en el límite superior y aún por encima de los valores considerados como normales en áreas no endémicas, en contraste con las figuras bajas observadas en presencia de deficiencia nutricional de yodo (Wayne et al., 1964; Fierro-Benítez et al., 1969). La concentración de yodo hormonal circulante (PB<sup>127</sup>I) se encontró consistentemente dentro de límites normales como también lo fueron los valores para tiroxina total sérica (Wahner et al., 1971).

Estos estudios, así como los epidemiológicos e histopatológicos constituyen fuerte evidencia, indicativa de que en esta región el bocio endémico persiste y aparece no obstante una adecuada ingestión de yodo.



Gráfica 5. Parámetros de metabolismo de yodo como índices de la ingestión de yodo en niños con y sin bocio del Valle del Cauca. Las áreas sombreadas representan el rango de valores promedio, considerados como normales en zonas no endémicas. Como comparación se dan valores en áreas con deficiencia de yodo.

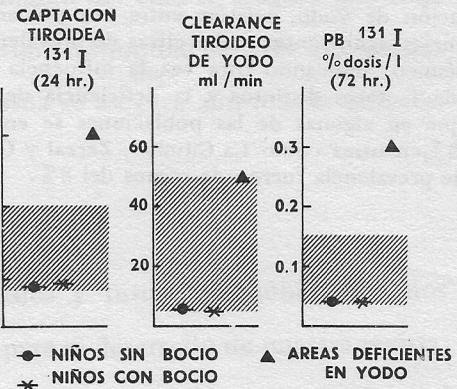
## 2. Papel de la hormona tiroestimulante (TSH) en bociogénesis.

La deficiencia de yodo fue aceptada hasta hace poco tiempo como el principal factor causativo del bocio endémico, postulándose que el aumento en el tamaño de la glándula tiroidea sería el resultado de la elevación en la concentración plasmática de TSH inducida por la baja ingestión de yodo. (Buttfield et al., 1966; 1968; Adams et al., 1968). Sin embargo, el hecho de que el bocio endémico puede desarrollarse en presencia de adecuada ingestión de yodo hizo necesario reexaminar este concepto.

Como un primer paso para establecer si la TSH es responsable de la producción de bocio en el Valle del Cauca, se determinaron en escolares, varios parámetros de metabolismo de yodo, que son modificados por el grado de actividad de esta hormona. Un aumento de actividad de la TSH daría como resultado valores elevados de la captación tiroidea de <sup>131</sup>I, así como del índice de depuración tiroidea de yodo y del PB<sup>131</sup>I; indicativo este último de la rapidez con que la glándula tiroidea transforma el yodo inorgánico en yodo hormonal. La Gráfica 6 ilustra que en esta región, tanto los niños con bocio como los sin bocio, presentan valores normales bajos para estos tres parámetros, en con-

traste con los valores altos observados en áreas con deficiencia de yodo. (Stanbury et al., 1954; Lamberg et al., 1958; De Visscher et al., 1961; Costa & Cottino, 1963; Choufoer et al., 1963; Ermans et al., 1963; Malamos et al., 1965; Buttfield et al., 1966; Barzelatto et al., 1967; Fierro Benítez et al., 1969).

También se practicaron, en sujetos con y sin bocio, pruebas de estimulación con TSH y los resultados se compararon con los obtenidos en áreas no endémicas. El aumento de la TSH endógena daría como resultado disminución en la reserva funcional de la glándula tiroidea y por lo tanto, un bajo incremento en la captación tiroidea de <sup>131</sup>I como respuesta a la administración de TSH. Por el contrario, la administración de la hormona en presencia de una sensibilidad aumentada del tiroideo a su acción estaría acompañada de un incremento por encima de lo normal en la captación tiroidea de <sup>131</sup>I. Se encontró (Gráfica 7) que los individuos con y sin bocio del Valle del Cauca, responden en forma similar a como lo hacen los individuos normales de los Estados Unidos (Taunton et al., 1965) indicando así que las glándulas tiroideas de esta zona endémica son normalmente sensitivas a la acción de su hormona trófica, no se encuentran sometidas a máxima estimulación por la TSH endógena y poseen una adecuada reserva funcional.



Gráfica 6. Parámetros de metabolismo tiroideo de yodo como índices de la actividad de TSH en niños con y sin bocio del Valle del Cauca. Las áreas sombreadas representan el rango de valores normales obtenidos en zonas no endémicas. Como comparación se dan valores de áreas con deficiencia de yodo.

Para estudiar más ampliamente en qué medida los bocios dependen de la TSH, se administraron diariamente durante un período de tres meses 75 µg de 1, triyodotironina (1, T<sub>3</sub>) a 32 niños con bocio, usando como grupo control otros 32 niños igualmente bociosos a los cuales se les dio un placebo. Los cambios en el tamaño de la glándula tiroidea se determinaron en estos niños por un equipo de 3 observadores, los cuales los examinaron en cuatro ocasiones diferentes; al principio del estudio y a las 3, 8 y 12 semanas. El tamaño del bocio fue determinado usando el criterio establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS-1960) y el método de delineamiento de la superficie tiroidea descrito por MacLennan et al., (1969). Al inhibir la secreción de esta hormona por un período prolongado,

CUADRO No. 1

PREVALENCIA DE BOCIO EN LA POBLACION ESCOLAR DE 14 LOCALIDADES DEL VALLE DEL CAUCA ANTES Y DESPUES DE 11 - 16 AÑOS DE PROFILAXIS CON YODO.

| Localidad    | 1946-1950  |                             | 1966 - 1971                  |   |
|--------------|------------|-----------------------------|------------------------------|---|
|              | Bocio<br>% | Bocio*<br>Grado I + II<br>% | Tiroides**<br>Palpables<br>% | Excreción<br>Urinaria de Yodo<br>(Promedio)<br>ug/día |
| Guacarí      | 95.3       | 25.4                        | 74.6                         | 329   |
| Buga         | 92.2       | 39.4                        | 60.1                         | 318   |
| Candelaria   | 85.3       | 30.0                        | 63.0                         | 320   |
| Cerrito      | -          | 25.5                        | 61.7                         | 262   |
| Ginebra      | -          | 25.0                        | 63.1                         | 343   |
| Riofrío      | -          | 33.0                        | 67.0                         | 293   |
| Cali         | 55.2       | 24.0                        | -                            | 293   |
| Roldanillo   | 48.3       | 38.7                        | 61.3                         | 328   |
| Ansermanuevo | 47.3       | 20.7                        | 48.8                         | 212   |
| Santander    | 41.4       | 24.2                        | 30.9                         | 243   |
| Bugalagrande | 35.3       | 30.2                        | 52.8                         | 246   |
| La Cumbre    | 19.1       | 8.0                         | 50.0                         | 220   |
| Zarzal       | 15.6       | 7.8                         | 37.7                         | 380   |
| Caloto       |            | 2.0                         | 21.6                         | 282   |

\* Clasificación de la OMS (1960).

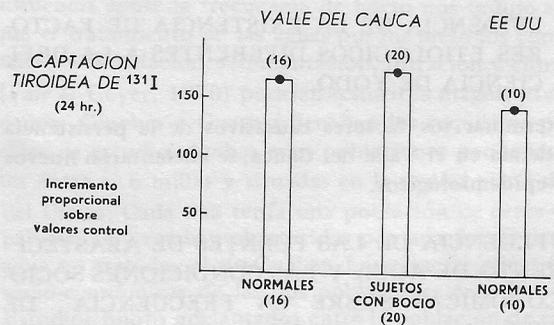
\*\* Los valores incluyen glándulas aumentadas a la palpación pero que no llegan aún a grado I, y las cuales no se consideraron como bocios en estos estudios, más los bocios grado I + II.

un bocio dependiente de la TSH rebajaría de tamaño, (Astwood & Cassidy, 1960; Wayne et al., 1964). La administración de dosis supresivas de  $I_3$  por un período de tres meses no indujo en niños del Valle del Cauca una disminución significativa en el tamaño de los bocios, al compararlos con el grupo control (Gráfica 8), no obstante que funcionalmente, las glándulas tiroides de esta región son normalmente dependientes de la TSH de acuerdo a pruebas de supresión con  $I_3$  (Gaitán et al., 1969c).

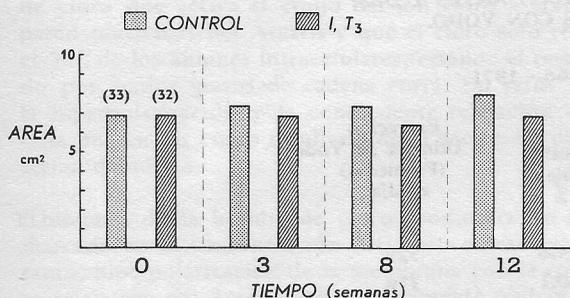
Finalmente los niveles de TSH plasmático se determinaron en escolares por el método de radioinmunoensayo (Wahner et al., 1971). La Gráfica 9 muestra que los niños con y sin bocio del Valle del Cauca tienen concentraciones de TSH en suero dentro del rango normal, en contraste con los valores elevados observados en individuos que viven en áreas con deficiencia de yodo (Adams et al., 1968; Buttfeld et al., 1968).

Estas 4 diferentes líneas de evidencia indican que los bocios del Valle del Cauca no son debidos a un aumento en los niveles de TSH. Por lo tanto la TSH vendría a jugar un papel permisivo y no causativo. Además estudios quinéticos (Wahner & Gaitán, 1969) y análisis químicos (Wahner et al., 1966) han mostrado concentraciones disminuídas de

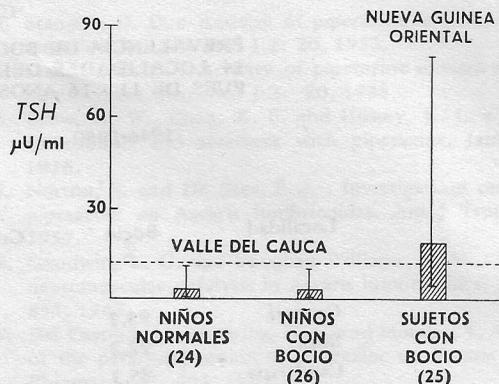
yodo en tejidos bociosos, en presencia de niveles altos de yoduro plasmático (Gráfica 10). La depleción de yodo sería posiblemente el efecto de un bociógeno ambiental, que daría como resultado una eficiencia mayor en la respuesta trófica de la tiroides a la TSH. Un mecanismo semejante ha sido postulado para explicar el efecto bociogénico de las metil-xantinas (Wolf & Varrone, 1969).



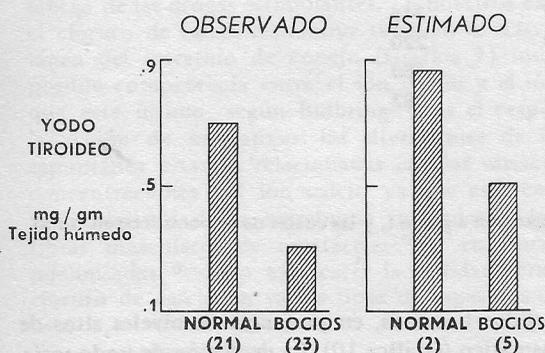
Gráfica 7. Respuesta tiroidea a las pruebas de estimulación con TSH en sujetos con y sin bocio del Valle del Cauca. Como comparación se dan los valores obtenidos en individuos normales de los Estados Unidos (Taunton et al., 1965).



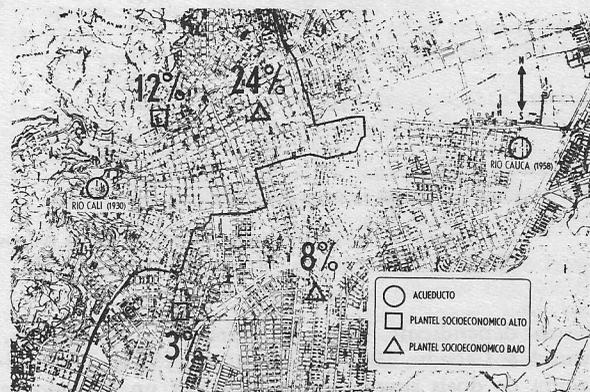
Gráfica 8. Ausencia de efecto de la I, triyodotironina (I, T<sub>3</sub>) sobre el tamaño de la glándula tiroidea en niños con bocio del Valle del Cauca. El número de niños estudiados está entre paréntesis.



Gráfica 9. Niveles de hormona tiroestimulante (TSH) en suero de niños con y sin bocio del Valle del Cauca. Como comparación se dan los valores obtenidos en sujetos con bocio en un área con deficiencia de yodo. La línea punteada indica el límite superior de valores normales.



Gráfica 10. Concentración tiroidea de yodo en sujetos normales y bociosos del Valle del Cauca. Observado: Valores obtenidos por análisis químico de tejido tiroideo. Estimado: Valores calculados a partir de estudios quinéticos. El número de sujetos estudiados está entre paréntesis.



Gráfica 11. Mapa de la ciudad de Cali. Muestra el delineamiento general de los sitios encuestados y 2 áreas abastecidas por diferentes fuentes de agua, las cuales se extienden a uno y otro lado de la línea divisoria. Los porcentajes corresponden a la prevalencia de bocio para cada una de las escuelas estudiadas. En cada escuela se encuestaron 200 niños.

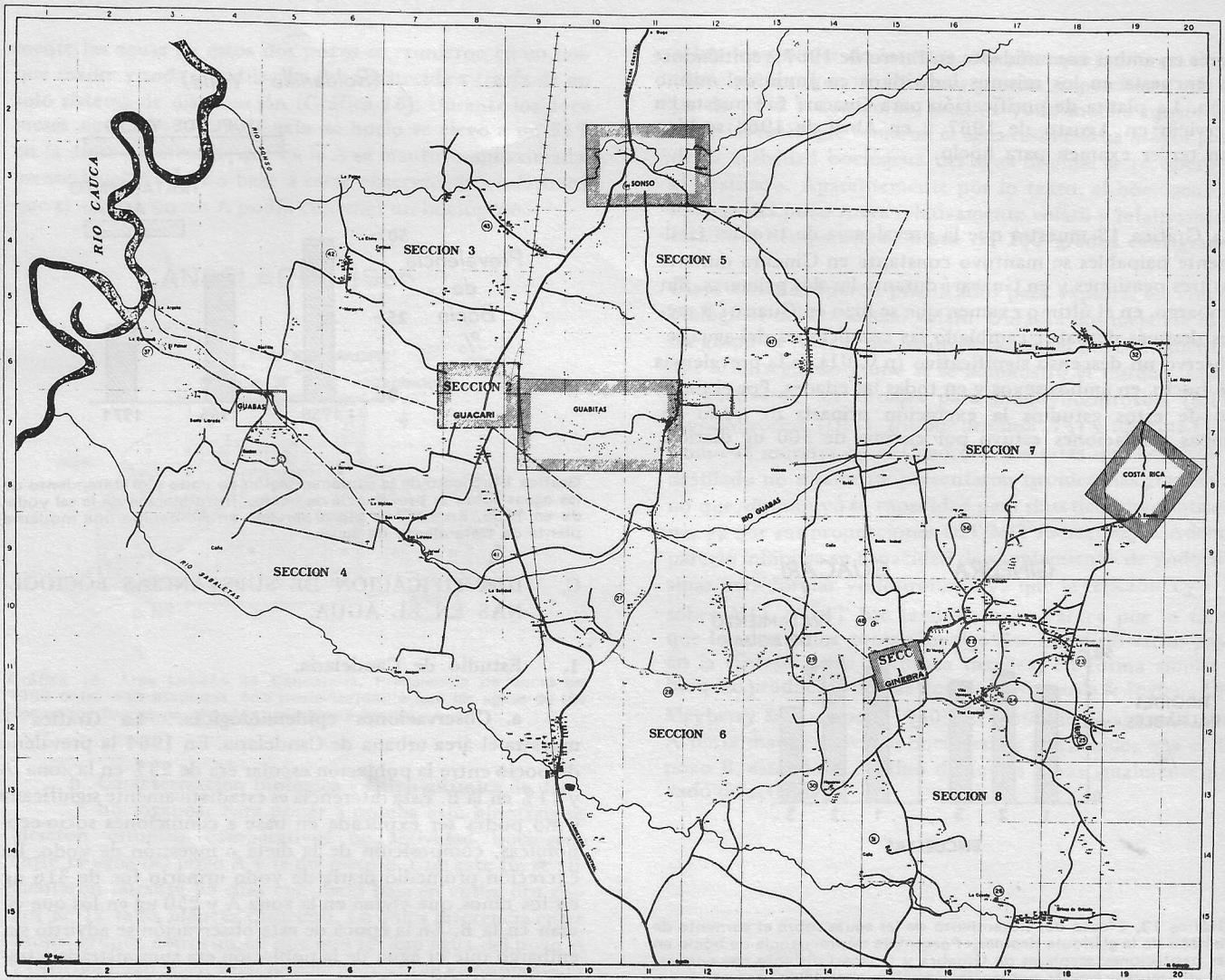
### III EVIDENCIA DE LA EXISTENCIA DE FACTORES ETIOLOGICOS DIFERENTES A LA DEFICIENCIA DE YODO.

Para determinar los factores causativos de la persistencia de la endemia en el Valle del Cauca, se adelantaron nuevos estudios epidemiológicos.

#### A. INFLUENCIA DE LAS FUENTES DE ABASTECIMIENTO DE AGUA Y LAS CONDICIONES SOCIOECONOMICAS SOBRE LA FRECUENCIA DE BOCIO.

1. Estudio de la ciudad de Cali. La Ciudad de Cali está abastecida por dos fuentes de agua diferentes e inde-

pendientes, el río Cauca y el río Cali (Gráfica 11). Esta situación la hacía el lugar ideal para estudiar si existía o no relación entre las fuentes de abastecimiento de agua y la magnitud de la endemia. También se consideró importante establecer si las condiciones socio-económicas ejercían influencia sobre las cifras de prevalencia de bocio. Al efecto se examinaron en ambas zonas estudiantes de niveles socio-económicos alto y bajo, con edades que fluctuaban entre 9 y 15 años. Se tomaron cuatro escuelas, dos localizadas en el sector abastecido por el río Cauca y dos en el abastecido por el río Cali. Entre los niños con y sin bocio se colectaron al azar muestras de orina para determinación de yodo. Los niños que vivían en el área abastecida por el río Cali mostraron cifras de prevalencia de bocio significativamente más altas que las de aquellos que vivían en la abastecida por el río



Gráfica 12. El mapa muestra las zonas urbana y rural de Ginebra y Guacarí. Ambas ciudades estaban abastecidas por una fuente común de agua sin tratar, el río Guabas.

Cauca ( $p < .001$ ). Sin embargo los niños de clase socio-económica alta tuvieron consistentemente cifras menores que los de clase baja de la zona correspondiente ( $p < .05$ - $p < .005$ ), (Gráfica 12). Por otra parte los promedios y rango de valores de excreción urinaria de yodo ( $253 \pm 24$  SD), fueron esencialmente similares para todos los grupos.

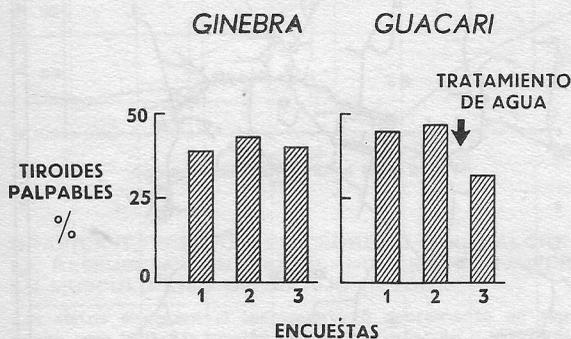
Estas observaciones están de acuerdo con la hipótesis de que las fuentes de agua influyen sobre la magnitud de la epidemia, e indican también que factores, probablemente dietéticos, diferentes de la ingestión de yodo y las fuentes de abastecimiento de agua intervienen en la incidencia del bocio endémico.

#### B. EFECTO DEL TRATAMIENTO DE LAS AGUAS SOBRE EL AUMENTO DE TAMAÑO DE LA GLANDULA TIROIDES.

1. **Estudio de Ginebra y Guacarí.** La observación del hecho de que las fuentes de abastecimiento de agua ejercen influencia sobre la frecuencia de bocio nos indujo a pensar que el tratamiento de las aguas por los métodos convencionales de floculación, sedimentación, filtración y clorinación (Fair & Geyer, 1970) podrían reducir la magnitud de la epidemia. Ginebra y Guacarí llenaban los requisitos para esta clase de estudio. Ambas eran poblaciones pequeñas distantes entre sí 6 millas y situadas en la región plana del Valle del Cauca. Cada una tenía una población de cerca de 6000 habitantes y estaban abastecidas por una fuente común de agua no tratada, el río Guabas. Las características étnicas y socio-económicas de las dos poblaciones eran las mismas. Estudios piloto adelantados entre la población de cada una, demostraron cifras similares de prevalencia de bocio. Se sabía que en 1967 sería instalada en Guacarí una moderna planta de tratamiento de aguas mientras que en Ginebra el agua permanecería sin tratar. Se examinaron todos los esco-

lares en ambas comunidades en Enero de 1967, repitiéndose la encuesta en los mismos individuos en Junio del mismo año. La planta de purificación para Guacarí fue puesta en servicio en Agosto de 1967 y en Abril de 1968 se hizo un tercer examen para bocio.

La Gráfica 13 muestra que la prevalencia de tiroides fácilmente palpables se mantuvo constante en Ginebra durante las tres ocasiones y en Guacarí durante las dos primeras. Sin embargo, en el último examen que se hizo en Guacarí 8 meses después de haber cambiado las condiciones del agua, se observó un descenso significativo ( $p < .01$ ) en la prevalencia de bocio, en ambos sexos y en todas las edades. Por el tiempo de estos estudios la excreción urinaria de yodo en ambas poblaciones estuvo por encima de 300 ug diarios.



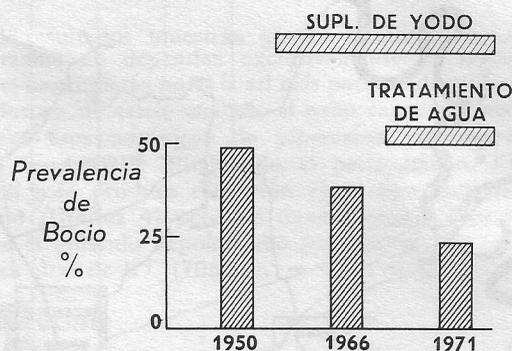
Gráfica 13. Efecto del tratamiento de las aguas sobre el aumento de tamaño de la glándula tiroides.- Porcentaje de frecuencia de bocio en las poblaciones escolares de Ginebra y Guacarí durante tres encuestas diferentes. Ambas poblaciones estaban abastecidas por una fuente común de agua sin tratar, el río Guabas. En Agosto de 1967 se dio al servicio en Guacarí una moderna planta de tratamiento de aguas. Ginebra, que permaneció consumiendo agua sin tratar fue usada como control.

## 2. Observaciones en la población de Roldanillo.

Se observó también que en otras poblaciones, después de haber sido introducido el tratamiento de las aguas se produjo un descenso considerable en la prevalencia de bocio. Entre los escolares de Roldanillo en 1966, 11 años después de haber sido establecida la profilaxis con yodo, dicha prevalencia fue de 39%. Por ese tiempo se obtuvo un promedio diario de excreción de yodo urinario de 328 ug. En 1967 se dio al servicio una moderna planta de purificación de aguas y cuatro años más tarde la frecuencia de bocio disminuyó a 25%, con una excreción promedio de yodo de 220 ug diarios (Gráfica 14).

Estos hallazgos proveen evidencia de la existencia en el agua de bociógenos naturales, los cuales son parcialmente removidos por la floculación, sedimentación y filtración y/o inactivados en parte por la clorinación.

(Roldanillo - Valle)



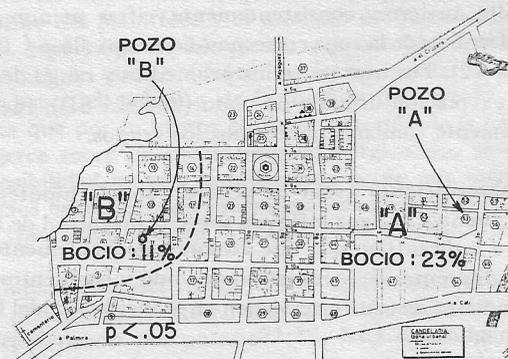
Gráfica 14. Efecto de la suplementación de yodo y el tratamiento de las aguas sobre la prevalencia de bocio. Introducción de la sal yodada en 1955. En 1967 se dio al servicio en Roldanillo una moderna planta de tratamiento de aguas.

## C. IDENTIFICACION DE SUBSTANCIAS BOCIÓGENAS EN EL AGUA.

### 1. Estudio de Candelaria.

a. Observaciones epidemiológicas. La Gráfica 15 muestra el área urbana de Candelaria. En 1964 la prevalencia de bocio entre la población escolar era de 23% en la zona A y 11% en la B. Esta diferencia es estadísticamente significativa y no podía ser explicada en base a condiciones socio-económicas, composición de la dieta o ingestión de yodo. La excreción promedio diaria de yodo urinario fue de 316 ug en los niños que vivían en la zona A y 250 ug en los que vivían en la B. En la época de esta observación se advirtió sin embargo que el agua de la población era suministrada a través de sistemas de distribución independientes, por dos pozos, localizados uno en la zona A y otro en la B. Posteriormente

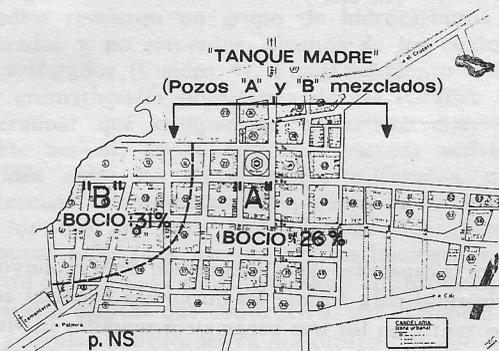
CANDELARIA: 1964



Gráfica 15. Área Urbana de Candelaria.- Prevalencia de bocio en 1964 en dos zonas abastecidas con agua de diferentes pozos. En el estudio se incluyeron 398 escolares.

mente las aguas de estos dos pozos se reunieron en un tanque madre y toda la población fue abastecida a través de un solo sistema de distribución (Gráfica-16). Durante los doce meses siguientes la prevalencia de bocio se elevó a un 31% en la zona B, mientras que en la A se mantuvo aproximadamente igual, 26%. En base a estas observaciones inferimos que el agua del pozo A podía contener un bociógeno.

### CANDELARIA: 1965



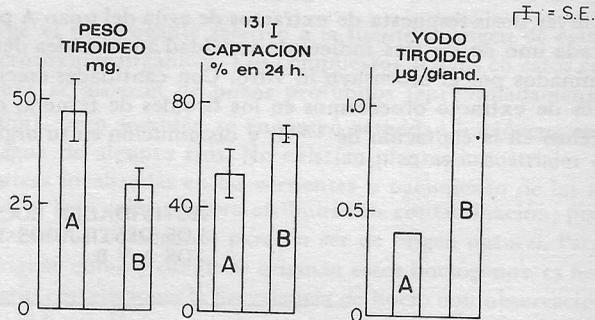
Gráfica 16. Area Urbana de Candelaria. Prevalencia de bocio en 1965 entre 443 escolares, con posterioridad a que las aguas de los dos pozos fueran reunidas en un tanque madre.

**b. Caracterización biológica y fisico-química de los bociógenos.** Para poner a prueba esta hipótesis se hicieron estudios comparativos de actividad bociógena entre el agua del pozo A y la del pozo B. Con este fin se alimentaron durante 65 días con dieta baja en yodo, dos grupos de 12 ratas blancas cada uno. La única diferencia entre ambos grupos consistió en que uno recibió agua del pozo A y otro del pozo B. Al final de este período se examinaron las glándulas tiroides para determinar su tamaño, captación en 24 horas de  $^{131}\text{I}$  y contenido total de yodo. Los métodos empleados ya han sido descritos anteriormente (Gaitán & Wahner, 1969a). Las ratas que tomaron agua del pozo A desarrollaron glándulas tiroides significativamente mayores que las que recibieron agua del pozo B. Igualmente sus captaciones de  $^{131}\text{I}$  y su contenido tiroideo de yodo estable fueron más bajos que los de las ratas que tomaron agua del pozo B (Gráfica 17). Estas observaciones parecían sustentar la hipótesis de que el agua del pozo A probablemente contenía un bociógeno. Estudios adicionales mostrados en el Cuadro 2 indicaron que entre las aguas de ambos pozos no existían diferencias significantes en contenido total de minerales, contaminación bacteriana o concentración de yodo.

Se trató entonces de aislar el bociógeno, de agua del pozo A. Como paso inicial se destiló el agua, haciéndola hervir hasta que la mitad se evaporó como destilado y la otra permaneció como residuo. Sorpresivamente el bociógeno apareció en el destilado y no en el agua residual. La Gráfica 18 muestra los efectos del destilado comparados con el agua residual

sobre los tiroides de las ratas. Aquellas que bebieron el destilado presentaron tiroides más grandes, captaciones más bajas de  $^{131}\text{I}$  y contenido total de yodo mucho menor que el de las ratas que tomaron el agua residual. La mayor parte de la actividad bociógena del agua original se recuperó en el destilado. Aparentemente por lo tanto, el bociógeno en el agua del pozo A era relativamente volátil y relativamente estable a temperaturas hasta de 100 grados centígrados.

Otros estudios fueron practicados para explorar los efectos biológicos del bociógeno volátil. Durante dos meses se dio a un grupo de ratas el destilado del agua del pozo A, mientras que a un segundo grupo se le administró el residuo. Luego se analizaron los tiroides para monoyodotirosina (MIT), diyodotirosina (DIT), triyodotironina ( $T_3$ ) y tiroxina ( $T_4$ ). Como se muestra en el Cuadro 3, las ratas que bebieron el destilado no solamente presentaron tiroides más grandes sino que, disminuyó su capacidad para sintetizar diyodotirosina, ya que sus proporciones DIT/MIT fueron bajas. Además pareció inhibirse su capacidad de acoplamiento de yodotirosinas para formar yodotironinas ya que la relación  $T_3 + T_4$  sobre MIT + DIT fue también baja. Parece por lo tanto que los destilados contenían algo que interfirió varios pasos en la síntesis de la hormona tiroidea, en forma similar al bloqueo producido por las tioureas. (Richards & Ingbar, 1959; Mayberry & Astwood, 1960) El destilado de agua del pozo A tenía mayor actividad bociógena y antitiroidea que el del pozo B, estando el residuo de ambas aguas igualmente privado de actividad.



Gráfica 17. Bociogenicidad in vivo del agua del pozo A comparada con la del agua del pozo B. Promedio de incrementos en peso de las ratas: Pozo A, 65%; Pozo B, 63%. Promedio de ingestión de agua: Pozo A, 26 ml/día/rata; Pozo B, 26 ml/día/rata.

En este punto se tuvo la certeza de que se trataba de un bociógeno natural del agua, pero su identificación estaba muy lejos de ser establecida. Se sabía solamente que era volátil y que para seguirlo a través de los diferentes procesos de aislamiento se tendría que recurrir a métodos de bioensayo. Los bioensayos previos practicados en ratas eran dema-

CUADRO No. 2

CARACTERISTICAS DE LAS AGUAS DE LOS POZOS "A" Y "B"

|        | Dureza *<br>Total<br>ppm | Contaje de **<br>Bacterias<br>Colonias/ml | E. Coli<br>No./100 ml | <sup>127</sup> Iodine *<br>ug/L |
|--------|--------------------------|---|-----------------------|---------------------------------|
| Pozo A | 238<br>(223-264)         | 875                                       | 1 240                 | 5.4<br>(4.6-6.0)                |
| Pozo B | 247<br>(209-308)         | 600                                       | 240                   | 3.7<br>(3.2-4.2)                |

\* Promedio y rango de valores.

\*\* Agar, 37°C por 24 horas.

siados largos ya que se requerían dos meses para ser finalizados, por lo tanto se desarrolló un método invitro para medir actividad antitiroidea que podía completarse en 5 días. En este método se incubaron por tres horas tajadas de tiroides de ternera en presencia de <sup>131</sup>I. La función tiroidea se mide en términos de 1: porcentaje de captación de <sup>131</sup>I por los tiroides de ternera, 2: Proporción entre yodo orgánico e inorgánico como índice de eficiencia en el proceso de organificación y 3: relación de tironinas marcadas con <sup>131</sup>I sobre tirosinas igualmente marcadas, como índice de la eficiencia en el proceso de acoplamiento. A ciertas tajadas de tiroides de ternera se les añadió metimazol en cantidades dosificadas para usarlas como referencia standard. Como desconocidos experimentales se usaron fracciones del destilado o extractos de agua bociógena. La Gráfica 19 muestra las curvas dosis-respuesta de extractos de agua del pozo A para cada uno de los tres índices de actividad antitiroidea determinados por el bioensayo in vitro. Con cantidades crecientes de extracto observamos en los tiroides de ternera, descenso en la captación de <sup>131</sup>I, y disminución en su organi-

ficación y en la capacidad de acoplamiento de la monoyodo y diyodotirosinas para formar las hormonas tiroideas activas. Por lo tanto, en los tres parámetros medidos in vitro, los extractos de agua del pozo A demostraron tener actividad antitiroidea.

Se procedió enseguida a intentar la caracterización físico-química del bociógeno o bociógenos presentes en el agua del pozo A. Primero se destiló lentamente, condensándola en un aparato de vidrio de sistema cerrado. Como se muestra en las Gráficas 20 y 21 el primer 10% evaporado a temperaturas por debajo de 93°C demostró escasa actividad antitiroidea, medida por su capacidad para bloquear los procesos de organificación y acoplamiento. El 20% siguiente evaporado a temperaturas entre 93 y 99°C presentó la mayor actividad antitiroidea. Esta fracción se extrajo luego durante 4 horas en forma continua con un volumen de diclorometano igual a la décima parte de su volumen total. La extracción se hizo en un sistema cerrado usando un Rinco Liquid-Liquid Extractor E-9915 (Scientific Glass Apparatus Co., Bloomfield, New Hersey). Se encontró que la mayor parte de la actividad bociógena había pasado al

CUADRO No. 3

ACTIVIDADES BOCIOGENA Y ANTITIROIDEA IN VIVO DE LOS DESTILADOS Y RESIDUOS DE LAS AGUAS DE LOS POZOS A Y B.

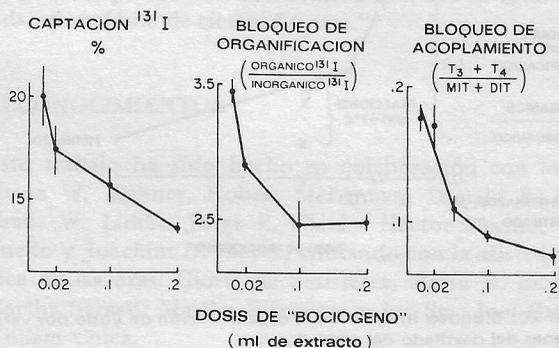
|        | DESTILADO                  |         |                               | RESIDUO                    |         |                               |
|--------|----------------------------|---------|-------------------------------|----------------------------|---------|-------------------------------|
|        | Peso del<br>Tiroides<br>mg | DIT/MIT | $\frac{T_3 + T_4}{MIT + DIT}$ | Peso del<br>Tiroides<br>mg | DIT/MIT | $\frac{T_3 + T_4}{MIT + DIT}$ |
| Pozo A | 70 + 10*                   | 0.34    | 0.09                          | 28 ± 3                     | 0.83    | 0.16                          |
| Pozo B | 52 + 9                     | 0.48    | 0.16                          | 32 ± 3                     | 0.83    | 0.19                          |

\* Promedio ± SE.

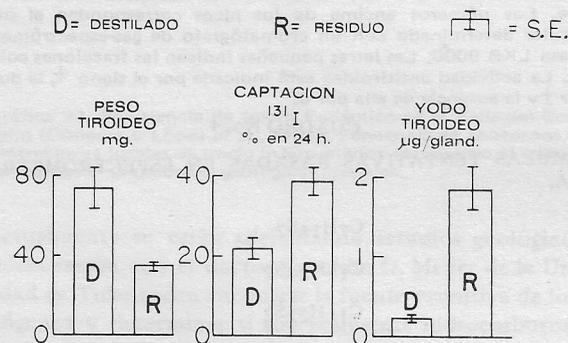
solvente. El bociógeno o bociógenos fueron luego precipitados del diclorometano por enfriamiento rápido con nitrógeno líquido o usando una trampa en frío, concentrándose el agente activo a un pequeño volumen. Este precipitado se descongeló y se diluyó con metanol para medir su actividad antitiroidea; una porción de él se concentró por evaporación suave bajo una corriente seca de nitrógeno hasta obtener un volumen muy pequeño de material amarillo oleoso, que fue sometido a cromatografía analítica y preparativa de gas, microanálisis para azufre y espectrometría de masa de baja resolución (Gaitán et al., 1969b; 1972). Estos estudios revelaron un grupo de hidrocarburos alifáticos saturados y no saturados, algunos de los cuales parecen ser sulfurados (Cuadro 4). Fraccionamiento del extracto por cromatografía preparativa de gas (Gráfica 22), para determinar qué compuestos específicos eran biológicamente activos, reveló tres con marcada actividad antitiroidea entre los hidrocarburos sulfurados, con pesos moleculares menores de 220, teniendo el más potente de los tres un peso molecular de 218. Estos hidrocarburos sulfurados parecen ser los bociógenos del agua, puesto que los más conocidos agentes antitiroideos son compuestos orgánicos que contienen azufre. También se encontró actividad antitiroidea en dos sustancias que se presume sean contaminantes derivados de los recipientes plásticos y que fueron identificadas como el 2,6-di-t.butil-4-metil y el Di-n-butyl talato. Todos los alcanos y alkenos se encontraron libres de actividad antitiroidea.

agua, siendo más pronunciado su efecto en aquellos sectores de la población con deficiencia dietética de yodo y/o condiciones socio-económicas bajas.

Merecen mayor consideración otras implicaciones biológicas que pueda tener el hecho de consumir durante períodos prolongados de tiempo agua contaminada con hidrocarburos. Algunos de ellos son carcinógenos bien conocidos (Huggins et al., 1961; Dao, 1969; Andelman & Suess, 1970), y los índices de morbilidad por cáncer de tiroides en el Valle del Cauca son 10 veces más altos que en sitios donde no existe el bocio endémico (Wahner et al., 1966a; Correa & Llanos, 1966). El carcinoma de estómago es también frecuente en esta región (Correa & Llanos, 1966).



Gráfica 19. Efectos antitiroideos in vitro de extractos de agua del pozo A.  $\Phi$ : Promedio y error standard.



Gráfica 18. Bociogenicidad in vivo del destilado del pozo A.

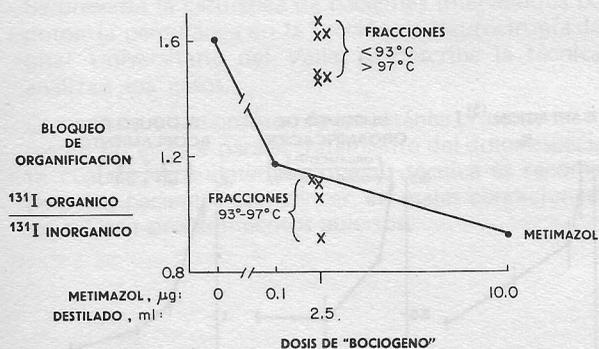
#### IV. DISCUSION Y COMENTARIOS

No hay duda de que la suplementación de yodo es una medida efectiva de salud pública que reduce substancialmente la cifras de prevalencia de bocio y disminuye el riesgo de su aparición en un gran segmento de la población. Sin embargo la yodización ha demostrado no ser completamente efectiva en la erradicación del bocio puesto que en algunas áreas persiste un índice de prevalencia del 25-30%. La evidencia experimental indica que en el Valle del Cauca esta persistencia de bocio se debe a la presencia de bociógenos naturales que contaminan las fuentes de abastecimiento de

Surge el interrogante relativo a la fuente y origen de estas microtoxinas orgánicas. Los compuestos activos en estos estudios se aislaron de pozos profundos (aproximadamente 100m), pero también se encontró actividad bociógena en el agua de algunos ríos. No existían plantas industriales o fábricas localizadas en las vertientes o nacimiento de las aguas, a las cuales pudiera atribuirse su contaminación; por lo tanto los bociógenos parecen ser de origen natural. Para averiguar cómo y dónde se originan estos bociógenos, es necesario correlacionar la prevalencia de bocio con observaciones hidrogeológicas, y determinar la estructura química exacta de los bociógenos. Sin embargo, podemos especular sobre algunas posibilidades. Hidrocarburos alifáticos y ácidos grasos se encuentran en sedimentos de 3-4 billones de años (Abelson, 1967; Parker et al., 1967; Nan & Calvin, 1969; Murphy et al., 1969; Winters et al., 1969). Estos compuestos pueden derivarse de bacterias anaeróbicas (Han & Calvin, 1969) y ciertas especies de algas también anaeróbicas, principalmente del tipo verde-azul (Parker et al., 1967; Gelpi et al., 1968; Halcomb, 1969; Winters et al., 1969). Estas plantas tienen también capacidad para formar hidrocarburos alifáticos ramificados (Winters et al., 1969) e hidrocarburos cíclicos aromáticos (Halcomb, 1969; Adelman &

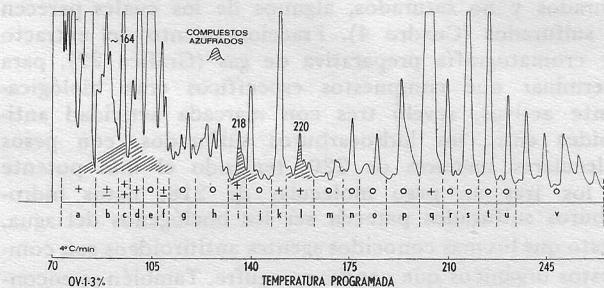
Suess, 1970) algunos de los cuales son agentes carcinogénicos bien conocidos. La presencia de azufre en los compuestos activos sugiere la posibilidad de que las bacterias reductoras de este elemento, como las especies *Disulfobrio* (Postgate, 1951; Iverson, 1967; Deevey 1970) pueden estar implicadas en la formación de los bociógenos. Pequeños disulfuros, que son los principales componentes volátiles de las especies *Allium*, han demostrado poseer en la rata, marcada actividad antitiroidea (Cowan et al., 1967; Saghir et al., 1968). Se debe por lo tanto considerar la posibilidad de que los bociógenos naturales del agua sean simples disulfuros de hidrocarburos saturados y no saturados.

hidrocarburos se hallan expuestas esporádicamente en el Valle del Cauca, en las laderas de las cordilleras Central y Occidental. Estos tipos de rocas están confinados a una secuencia de 5000 metros de espesor de lavas submarinas intercaladas con rocas marinas sedimentarias superficiales de grano grueso o fino (Schwinn, 1969; Meyer, 1971).



Gráfica 20. Bloqueo in vitro de la organificación de yodo por varias fracciones del destilado del pozo A.

Geológicamente estas toxinas sólo pueden derivarse de rocas sedimentarias marinas, depositadas en ambientes con flujo considerable desechos orgánicos parcialmente descompuestos y en condiciones que favorecen los procesos de reducción. Estos sedimentos incluyen turba, pizarra bituminosa, varios tipos de carbón, breas y arcillas petrolíferas, todos los cuales contienen pequeñas y variadas cantidades de azufre (Gilluly et al., 1968). Formaciones rocosas ricas en



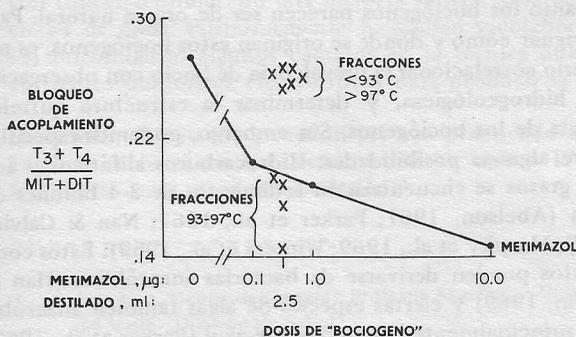
Gráfica 22. Actividad antitiroidea de compuestos separados por cromatografía preparativa de gas, de extractos de agua bociogénica procedente del pozo A. Para el fraccionamiento se empleó un cromatógrafo de gas Perkin-Elmer 900 con detector de ionización de llama de hidrógeno. La columna usada fue de 3% OV-1 (3 m x 1/8 pulg. O.D.) y un flujo de nitrógeno de 20 ml por minuto. Para los compuestos que contenían azufre se usó un cromatógrafo de gas Tracor Model 2000 con llama fotométrica para detección de azufre. Los números encima de los picos corresponden al peso molecular determinado con un cromatógrafo de gas-espectrómetro de masa LKB 9000. Las letras pequeñas indican las fracciones colectadas. La actividad antitiroidea está indicada por el signo +, la dudosa por ± y la ausencia de ella por 0.

CUADRO No. 4

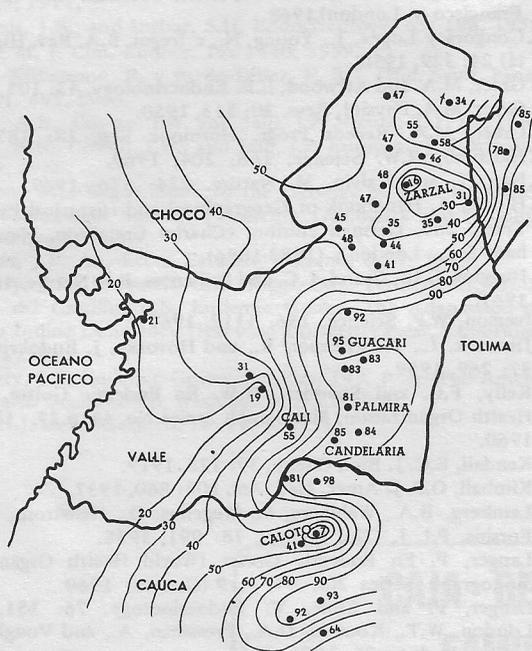
FORMULAS TENTATIVAS BASADAS EN ESPECTROMETRIA MASA.

|         |                   |                 |
|---------|-------------------|-----------------|
|         | $C_7H_{16}S_2$    |                 |
|         | $C_{11}H_{24}S_2$ |                 |
|         | $C_{11}H_{22}S_2$ |                 |
| ALKANOS | $C_7H_{16}$       | (Heptano)       |
|         | $C_{17}H_{36}$    |                 |
|         | $C_{22}H_{46}$    |                 |
|         | $C_{23}H_{48}$    |                 |
|         | $C_{24}H_{50}$    | (n-Tetracosano) |
| ALKENOS | $C_{10}H_{20}$    | (5-Deceno)      |
|         | $C_{18}H_{34}$    | (1-Octadeceno)  |
|         | $C_{22}H_{44}$    |                 |
|         | $C_{24}H_{48}$    |                 |

CONTAMINANTES: 2,6-di-t-butil-4-metil fenol; Di-n-butil talato, Di-octiltalato



Gráfica 21. Bloqueo in vitro del acoplamiento de yodotirosinas producido por varias fracciones del destilado del pozo A.



Gráfica 23. Prevalencia de Bocio Endémico en el Valle del Cauca en 1950 (Góngora y López et al., 1950). Tendencia de contornos y concentraciones locales de bocio interpretados de acuerdo al trazado Norte-Noroeste de unidades geológicas mayores.

Actualmente se están adelantando estudios geológicos en colaboración con el doctor Joachim D. Meyer de la Universidad de Tulane para encontrar la fuente primitiva de los bociógenos y determinar si son realmente hidrocarburos que contienen azufre. Como punto de partida para estos estudios, se ha dado una explicación geológica a las cifras de prevalencia de bocio anómalamente bajas observadas en algunas poblaciones y a la disminución del 40% en la prevalencia de bocio encontrada en la parte norte del Valle antes de haber sido introducida la profilaxis con yodo (Gráfica 23). Después de la identificación sistemática de los tipos de roca en las vertientes de los ríos que abastecen cada ciudad o pueblo, las cifras de prevalencia de bocio serán correlacionadas con los datos geológicos. Sin embargo, un esquema diferente es necesario para el estudio de las comunidades que consumen agua de pozos, tales como Candelaria y Zarzal.

Los bociógenos que contaminan las aguas son ampliamente consumidos por ser el agua un componente tan importante de la dieta, es por lo tanto probable que los bociógenos na-

turales del agua puedan ser el factor etiológico más importante en la endemia de bocio de regiones como el Valle del Cauca. La identificación definitiva de los agentes activos, el esclarecimiento de su origen natural y el conocimiento de sus características biológicas y físicoquímicas (Gaitán et al., 1969b; 1972 permitirán determinar procedimientos para la inactivación o eliminación de estos compuestos, que podrán ser aplicados a nivel comunitario para conseguir la erradicación de este importante problema de salud pública.

Para cerrar esta presentación es oportuno recordar el siguiente párrafo escrito por Hirsch en 1883 en el *Handbook of Geographical and Historical Pathology*: "Entre las teorías sobre las causas de enfermedad, difícilmente existe una idea que esté tan arraigada, tanto en la creencia popular como en la convicción de los observadores médicos, como la de que el bocio es causado por el uso de agua de bebida proveniente de ciertas fuentes."

## RECONOCIMIENTOS

Este trabajo ha sido hecho en colaboración con los Drs. Heinz W. Wahner, Robert McLennan, Donald P. Island Grant W. Liddle, Jorge E. Gaitán, Héctor Merino, Carlos Cuello y Joachim D. Meyer, contando con la asistencia técnica de las Sras. Gloria de Sinisterra, María N. de Sarria, Martha Sarasti, Martha Cifuentes y los Srs. Joel Caudle y William Chick.

El autor agradece a los Drs. Evan y Marjorie Horning su generosa colaboración en las separaciones cromatográficas de gas de los compuestos y a los Drs. N. Heimer, R. A. Neal y David Evans y la Srta. Ann Wilson por la interpretación de los datos de espectrometría de masa; así como a la Sra. Nelsy de Bonilla por el trabajo de secretaría.

Estas investigaciones fueron financiadas por los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, a través de los Grants Nos. AM-05763 y FR-00317 (Fondo Especial para la Investigación de Espectrometría de Masa, del Instituto de Tecnología de Massachusetts) y por el International Center for Medical Research and Training (ICMRT), de las universidades de Tulane y el Valle.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abelson, Ph. D., *Science*, 157: 11, 1967.
2. Adams, D.D., Kennedy, T.H., Choufoer, J.C. and Querido, A. *J. Clin. Endocr* 28: 685, 1968.
3. Andelman, J.B. and Suess, M. J., *Bull Wld Hlth Org.* 43: 479, 1970.
4. Arstila, A., Krusius, F.E. and Peltola, P. *Acta Endocr. (Kbh)*, 60: 712, 1969.
5. Astwood, E.B., Greer, M. A., and Etlinger, M.E.J. *Biol. Chem.* 181: 121, 1949.

6. Astwood, E.B. and Cassidy, C.E. En *Clinical Endocrinology I.* (E.B. Astwood, ed.) p1 152 (Grune and Stratton, New York & London). 1960.
7. Bachelar, H.S. and Trikojus, V.M. *Nature (Lond.)* 185: 80, 1960.
8. Barzelatto, J., Beckers, C., Stevenson, C., Covarrubias, E., Gianetti, A., Bobadilla, E., Pardo, A., Donoso, H., and Atria, A. *Acta Endocr. (Kbh)* 54: 577, 1967.
9. Baumann, E. Hoppe-Seyl. *Z. Physiol. Chem.* 21: 319, 1895.
10. Boussingault, J.B. *Ann Chim. Phys.* 48: 41, 1831.
11. Buttfeld, I.H., Black, M.L., Hoffmann, M.J., Mason, E.K., Wellby, M.L. Good, B.F. and Hetzel, B.S. *J. Clin. Endocr.* 26: 1201, 1966.
12. Buttfeld, I.H. and Hetzel, B.S. *Bull. Wld. Hlth Org.* 36: 243, 1967.
13. Buttfeld, I.H., Hetzel, B.S., and Odell, W.D. *J. Clin. Endocr* 28: 1664, 1968.
14. Callejas, A.L., Gómez, A.J., Almanzar, R. y Ucros, C.A. *Rev. Soc. Colomb. Endocr.* 4: 55, 1966.
15. Coindet, J.F. *Bibl. universelle Sci. Arts. (Geneve)* 14: 190, 1820.
16. Connolly, R.J., Vidor, G.I., and Stewart, J.C. *Lancet.* 1: 500, 1970.
17. Correa, P., and Llanos, G. *J. Nat. Cancer. Inst.* 36: 717, 1966.
18. Costa, A. and Cottino, F. *Metabolism* 12: 35, 1963.
19. Courtois, M.B. *Ann. Chim. (Paris)* 88: 304, 1813.
20. Cowan, J.W., Saghir, A.R., and Salji, J.P. *Aust. J. Biol.* 20: 683, 1967.
21. Chesney, A.M., Clauson, T.A., and Webster, B. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 43: 261, 1928.
22. Choufoer, J.C., Van Rhijn, M., Kassenar, A.A.H., and Querido, A. *J. Clin. Endocr.* 23: 1203, 1963.
23. Choufoer, J.C., Van Rhijn, M., and Querido, A. *J. Clin. Endocr.* 25: 385, 1965.
24. Dao, Th. *Science* 165: 810, 1969.
25. Deevey Jr., E.S. *Scientific American.* 223: 149, 1970.
26. Delange, F., Thilly, C. and Ermans, A.M. *J. Clin. Endocr.* 28: 114, 1968.
27. DeMoerloose, J. En *Endemic Goitre.* (World Health Organization, Monograph Series No. 44) p. 453 (Geneve) 1960.
28. De Visscher, M., Beckers, C., Van Den Schrieck, H.G., De Smet, M., Ermans, A.M., Galpetin, H., and Bastenie, P.A. *J. Clin. Endocr.* 21: 176, 1961.
29. Dumont, J.E., Delange, F., and Ermans, A.M. En *Endemic Goiter Sc. Pub.* 193 (J.B. Stanbury, ed.) p. 91 (Pan American - Health Organization, Washington, D.C.) 1969.
30. Ermans, A.M., Dumont, J.E., and Bastenie, P.A. *J. Clin. Endocr.* 23: 539, 1963.
31. Ekpechi, O.L. *Brit. J. Nutr.* 21: 537, 1967.
32. Fair, J.M. and Geyer, J. *Water Supply and Waste Water Disposal* (John Wiley & Sons, Inc., New York). 1970.
33. Fierro-Benitez, R., Peñafiel, W., De Groot, L.J. and Ramírez, I. *New Eng. J. Med.* 280: 296, 1969.
34. Gaitán, E., Wahner, H.W. and Correa, P. En *Revue Europeenne d'Endocrinologie*, Vol. 3.p. 291.(Pergamon Press, Headington Hill Hall, Oxford, England). 1967
35. Gaitán, E., Wahner, H.W., Correa, P., Bernal, R., Jubiz, W., Gaitán, J.E., and Llanos, G. *J. Clin. Endocr* 28: 1730, 1968.
36. Gaitán, E. and Wahner, H.W. En *Endemic Goiter. Sc. Pub.* 193 (J.B. Stanbury, ed) p. 267. (Pan American Health Organization, Washington, D.C.). 1969a.
37. Gaitán, E., Island, D.P. and Liddle, G.W. *Trans. Ass. Amer. Physns.* 82: 141, 1969b.
38. Gaitán, E., Wahner, H.W., Cuello, C., Correa, P., Jubiz, W. and Gaitán, J.E. *J. Clin. Endocr.* 29: 675, 1969c.
39. Gaitán, E., MacLennan, R., Island, D.P., and Liddle, G.W. En *Trace Substances in Environmental Health, 5th Annual Conference.* (D.D. Hemphill, ed.) p. 55. (University Of Missouri, Columbia, Missouri) 1972.
40. Gandra, Y.R. *Arch. Lat. Amer. Nutr.* 17: 129, 1967.
41. Gelpi, E., Oró, J., Schneider, H.J. and Bennett, E.O. *Science* 161: 700, 1968.
42. Gibson, H.B., Howlerer, V.F. and Clements, F.W. *Med. J. Aust.* 1: 875, 1960.
43. Gilluly, J., Waters, A.C., and Woodford, A.O. *Principles of Geology* p. 18 - 24, 368-410. (W.H. Freeman and Co., San Francisco y London). 1968.
44. Góngora y Lopez, J., Young, N., e Iregui, B.A. *Rev. Hig. (Bogotá)* 24: 329, 1950.
45. Greer, M.A. and Astwood, E.B. *Endocrinology.* 43: 105, 1948.
46. Greer, M.A. *Physiol. Revs.* 30: 513, 1950.
47. Greer, M.A. *Recent Progr. Hormone Res.* 18: 187, 1962.
48. Halcomb, R.W. *Science.* 166: 204, 1969.
49. Han, J. and Calvin, M. *Nature.* 224: 576, 1969.
50. Hirsch, A. *Handbook of Geographical and Historical Pathology.* Trans. 2nd. German edition. (Charles Creighton, New Sydenham Soc., London). (1883-1886).
51. Huggins, C.H., Grand, L.C. and Brillantes, F.P. *Nature.* 189: 204, 1961.
52. Iverson, W.P. *Science,* 156: 1112, 1967.
53. Jirousek, L., Reisenauer, R., and Hovorka, J. *Endokrinologie.* 37: 269, 1959.
54. Kelly, F.C. and Snedden, W.W. En *Endemic Goitre.* (World Health Organization, Monograph Series No. 44) p.27. Geneva. 1960.
55. Kendall, E.C. *J. Biol. Chem.,* 39: 125, 1919.
56. Kimball, O.P. *J. Amer. Med. Ass.* 108: 860, 1937.
57. Lamberg, B.A., Wahiberg, P., Wegelius, O., Hellstrom, G., and Forsins, P.I. *J. Clin. Endocr.* 18: 991, 1958.
58. Langer, P. En *Endemic Goitre* (World Health Organization, Monograph Series No. 44) P. 9 (Geneva) 1960
59. Langer, P. and Stolc, V. *Endocrinology.* 76: 151, 1965.
60. London, W.T., Koutras, D.A., Pressman, A., and Vought, R.L. *J. Clin. Endocr.* 25: 1091, 1965.
61. MacLennan, R., Gaitán, E., and Miller, M.C. En *Endemic Goiter. Sc. Pub.* 193 (J.B. Stanbury, ed.) (Pan American Health Organization, Washington, D.C.) p.67, 1969.
62. Malamos, B., Miras, K., Kostamis, P., Mantzos, J., Kralios, A.C., Rigopoulos, G., Zejeros, N. and Koutras, D.A. In *Current Topics in Thyroid Research* (C. Cassano and M. Andreoli, eds.) (Academic Press, New York, London). p. 851, 1965.
63. Marine, D. and Kimball, O.P. *Arch. intern. Med.* 25: 661, 1920.
64. Marine, D. and Kimball, O.P. *J. Amer. Med. Ass.* 77: 1068, 1921.
65. Mayberry, W.E., and Astwood, E.G., *J. Biol. Chem.* 235: 2977 1960.
66. McCarrison, R. *Lancet.* Jan 18, 147; Jan 25, 219; Feb.8; 365. 1913.
67. Meyer, J.D., *Comunicación Personal.*
68. Miyasaki, K., Kayanna, A., Nakanoin, T., and Matsua, T. *Kobe J. Med. Sci.* 13: 181, 1967.
69. Murphy, R.C., Djuricic, M.V., Markey, S.P. and Biemann, K. *Science* 165: 695, 1969.
70. Murray, M.M., Ryle, J.A., Simpson, B.W., and Wilson, D.C. *Medical Research Council, Mem. No. 18* (London, HMSO). 1948.
71. Nemeth, S., Kutka, M. and Stukovsky, R. *Bratisl. lek. Listy.* 46: 3, 1966.
72. Oswald, A. *Zeschr. F. Physiol. Chem.* 27: 14, 1899.
73. Parker, P.L., Van Baalen, C. and Maurer, L. *Science,* 155: 707, 1967.
74. Peltola, P. En *Current Topics in Thyroid Research* (C. Cassano and M. Andreoli, eds.) (Academic Press, New York, London). p. 872, 1965.
75. Peres, C., Scrimshaw, N.S., and Muñoz, J.A. En *Endemic Goiter* (World Health Organization, Monograph Series No. 44) (Geneva) p. 369, 1960.
76. Postgate, J.R. *J. Gen. Microbiol.* 5: 725, 1951.
77. Proust, W. *Chemistry, metereology and function of digestion.* (London) p. 113, 1834.

78. Querido, A. En Endemic Goiter. Sc. Pub. 193 (J.B. Stanbury, ed.) (Pan American Health Organization, Washington, D.C.). p. 85, 1969.
79. Repin, Ch. Comptes Rendues et Memories de la Soc. de Biologie. 71: 225, 1911.
80. Richards, J.B., and Ingbar, S.H. Endocrinology, 65: 198, 1959.
81. Roche, M. J. Clin. Endocr. 19: 1440, 1959.
82. Rueda-Williamson, R. y Pardo-Téllez, F. Bol. Ofic. Sanit. Panamer. 61: 495, 1966.
83. Saghir, A.R., Cowan, J.W. and Salji, J.P. Nature. 211: 87, 1966.
84. Saghir, A.R., Cowan, J.W., and Salji, J.P. European J. Pharmacol. 2: 399, 1968.
85. Schwinn, W.L. Guide Book to the Geology of Valle del Cauca Area. (Colombian Soc. of Petroleum Geologists and Geophysicists, Bogotá). 1969.
86. Socarras, J.F. An. Econ. Estadist. Colomb. 5:65, 1942.
87. Stanbury, J.B., Brownell, G.L., Riggs, D.S., Perinetti, H., Itoiz, J. and del Castillo, E.B. Endemic Goiter. The Adaptation of Man to Iodine Deficiency (Harvard University Press, Cambridge, Mass.) 1954.
88. Stanbury, J.B. Endemic Goiter. Sc. Pub. 193. p. ix (Pan American Health Organization, Washington, D.C.) 1969.
89. Stott, H.J. Med. Research. 18: 1059, 1931.
90. Taunton, O.D., McDaniel, H.G. and Pittman Jr., J.A. J. Clin. Endocr. 25: 266, 1965.
91. Taylor, S. Am. J. Med. 20: 698, 1956.
92. Vought, R.L., London, W.T. and Stebbing, G.E.T.J. Clin. Endocr. 27: 1381, 1967.
93. Wahner, H.W., Cuello, C., Correa, P., Uribe, L.F. and Gaitán, E. Am. J. Med. 40: 58, 1966a.
94. Wahner, H.W., Gaitán, E. and Correa, P. J. Clin. Endocr. 26: 279, 1966b.
95. Wahner, H.W. and Gaitán, E. En Endemic Goiter. Sc. Pub. 193 (J.B. Stanbury, ed.) (Pan American Health Organization, Washington, D.C.) p. 291, 1969.
96. Wahner, H.W., Mayberry, W.E., Gaitán, E., and Gaitán, J.E. J. Clin. Endocr. 32: 491, 1971.
97. Wayne, E.J., Koutras, D.A. and Alexander, W.D. Clinical aspects of iodine metabolism. pp. 149-171 (Blackwell Scientific Publications, Oxford). 1964.
98. Whittingham, S. and MacKay, I.R. Lancet 1: 520, 1970.
99. Winters, K., Parker, P.L. and Van Baalen, C. Science. 163: 467 1969.
100. Wolff, J. and Varrone, S. Endocrinology 85: 410, 1969.
101. World Health Organization Study Group on Endemic Goiter Bull. Wld. Hlth. Org. 9: 293, 1953.

## CAJA DE COMPENSACION FAMILIAR DE CALI



# ASIA

## BANCO DE SERVICIOS

**CALLE 8ª N° 6-58 - CONMUTADOR: 70 16 25 - 88 14 48  
APARTADO AEREO 7771**

- ★ **CÓNSULTA EXTERNA:** Adultos - Pediatría - Ginecología Consulta Especializada - Rayos X - Laboratorios.
- ★ **DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA:** Calle 8ª N° 8-63 Teléfono: 88 13 85 (Toda clase de trabajos odontológicos)
- ★ **FARMACIA Y DROGUERIA:** Teléfono: 70 11 94 al 98 (Drogas - Cosméticos - Artículos para el aseo).
- ★ **DEPARTAMENTO DE EDUCACION:** Calle 8ª N° 8-85 Teléfono: 72 12 15 (Alfabetización - Primaria - Cursos Técnicos - Relaciones Humanas - Culinaria - Modistería - Manualidades).
- ★ **SUPERMERCADO:** Avenida de las Américas N° 23-65 Teléfonos: 65 12 60 - 64 16 01 (Viveres - Rancho - Droguería y Cosméticos - Ropa).
- ★ **ASESORIA JURIDICA.**
- ★ **ASESORIA EN INGENIERIA Y ARQUITECTURA**

**"POR UNA JUSTA INTEGRACION SOCIAL"**

**C A L I**