

Revisiones

NEUROLOGICAL DISEASES ASSOCIATED WITH INTAKE OF CASSAVA VARIETIES WITH HIGH GLUCONITRILE CONTENT

Food plants often contain toxic compounds. Food processing is normally adapted to ensure safe consumption. However, in some circumstances, these toxic compounds cause diseases, especially neurological disorders. An important example is that of cassava, the main source of starch in many tropical regions. Cassava contains two gluconitrile, linamarin and lotaustralin, which can break down to cyanide. Epidemiological data associate cassava consumption with hypothyroidism and with two very different neurological diseases. These are tropical ataxic neuropathy (TAN), a polyneuropathy with sensorineural hearing loss and optic atrophy, and konzo, a spastic paraparesis. TAN and konzo are associated with two distinct patterns of cassava consumption. TAN is a chronic disease, appearing in people over 40 years old in areas of Nigeria in which a monotonous diet with cassava as the main component is common. Konzo affects mainly women and children; it appears abruptly during periods of alimentary in which cassava is almost the only food available. The pathogenic mechanisms of both TAN and konzo are unknown. The dietary origin of TAN has not yet been fully demonstrated. There is no doubt that konzo is a toxic-nutritional disease associated with cassava; however, the simplest hypothesis attributing a causal role to cyanide does not seem valid.

Key words: Neurotoxicity syndromes. Plant poisoning. Spastic paraparesis. Gait ataxia. Malnutrition. *Manihot*. Glucosides. Nitriles.

Enfermedades neurológicas asociadas al consumo de variedades de mandioca con alto contenido en gluconitrilos

J. LLORENS

*Departament de Ciències Fisiològiques II.
Universitat de Barcelona. Barcelona. España.*

Los alimentos vegetales contienen, con frecuencia, compuestos tóxicos. En condiciones normales, el procesamiento de dichos alimentos está adaptado para permitir su consumo seguro. Sin embargo, en determinadas circunstancias, estos tóxicos provocan la aparición de enfermedades, entre las que destacan las de tipo neurológico. Un caso importante es el de la mandioca o yuca, la principal fuente de fécula en múltiples regiones tropicales. La mandioca contiene los gluconitrilos linamarina y lotaustralina, cuya degradación genera cianuro. Datos epidemiológicos asocian el consumo de mandioca a hipotiroidismo y a 2 enfermedades neurológicas muy diferentes entre sí: la neuropatía atáxica tropical, una polineuropatía periférica que cursa con sordera sensitivoneural y atrofia óptica, y el konzo, una paraparesia espástica. La neuropatía atáxica tropical y el konzo se asocian a 2 patrones diferentes de consumo de mandioca. La neuropatía atáxica tropical es una enfermedad crónica, que se presenta en personas de más de 40 años en determinadas regiones de Nigeria en las que se da una dieta monótona predominada por la mandioca. El konzo es una enfermedad que afecta preferentemente a niños y mujeres y que aparece de forma abrupta en periodos de crisis alimentaria, en los que la mandioca se mantiene prácticamente como el único alimento disponible. La patogenia de ambas enfermedades sigue sin esclarecerse. Para la neuropatía atáxica tropical, su origen alimentario no está suficientemente demostrado. En el caso del konzo, el origen tóxico-nutricional y la vinculación con la mandioca parecen indudables; sin embargo, la hipótesis más simple, la que supone un papel causal del cianuro, no parece cierta.

Palabras clave: Síndromes neurotóxicos. Intoxicación por plantas. Paraparesia espástica. Ataxia de la marcha. Malnutrición. *Manihot*. Glucósidos. Nitrilos.

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, en España, con frecuencia se ha hablado de “crisis alimentaria” para referirse en realidad a crisis de la industria agroalimentaria, con un notable impacto socioeconómico, pero que al final han tenido una mínima repercusión sobre la salud y el estado nutricional de la población en general. Sin embargo, el concepto de crisis alimentaria se aplica mucho más adecuadamente a las situaciones en las que se produce una verdadera escasez de los alimentos disponibles a la población en general. En muchas crisis alimentarias no sólo se observan los problemas derivados de la malnutrición, sino también aquellos derivados de la toxicidad o mal

Correspondencia: Dr. J. Llorens.
Departament de Ciències Fisiològiques II. Universitat de Barcelona.
Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.
Correo electrónico: jlllorens@ub.edu

Manuscrito recibido el 19-05-2003; aceptado para su publicación el 15-12-2003.

TABLA 1. Asociación entre enfermedades neurológicas y consumo de plantas alimentarias o medicinales

Enfermedad	Región o país	Planta candidata	Certeza de la asociación	Compuestos candidatos	Certeza del agente causal
Latirismo	Europa, Asia, África	Almorta, muela (<i>Lathyrus sativus</i>)	Indudable	beta-N-oxalilamino-L-alanina	Probable
Parkinsonismo atípico	Guadalupe, en la Guayana Francesa	Diversas anonanáceas	Probable	Annonacina	Propuesto
Complejo ELA-Parkinson-demenia	Pacífico oeste	Falsa palmera (<i>Cycas circinalis</i>)	Propuesta	Cicasina	Propuesto
Konzo	Mozambique, Congo	Mandioca (<i>Manihot esculenta</i>)	Muy probable	Glucósidos cianógenos	Probable
Neuropatía atáxica tropical	Nigeria	Mandioca (<i>Manihot esculenta</i>)	Probable	Glucósidos cianógenos	Propuestos

estado de los escasos alimentos disponibles. Es decir, un fallo de la seguridad tóxica o microbiológica (*food safety*) de los alimentos disponibles se suma a las causas de un fallo de seguridad alimentaria (*food security*), definida como la situación en la que todas las personas y en todo momento tienen acceso físico y económico a alimentos seguros, nutritivos y en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades dietéticas y las preferencias alimentarias para una vida sana y activa.

Un caso común es el de los alimentos de origen vegetal que contienen compuestos tóxicos en concentraciones que no ocasionan problemas con su consumo ocasional en una dieta variada, pero que se asocian a la aparición de enfermedades neurológicas cuando su consumo representa una fracción anormalmente alta de la dieta, en muchos casos como consecuencia de una crisis alimentaria (tabla 1). Quizá el ejemplo más clásico sea el del latirismo, enfermedad neurológica causada por un consumo excesivo de gachas o almortas (legumbres del género *Lathyrus*, en particular *Lathyrus sativus*), conocida desde la Antigüedad. En Europa, las últimas grandes epidemias de latirismo aparecieron en España al final de la Guerra Civil¹, y en campos de concentración de prisioneros durante la Segunda Guerra Mundial², pero la enfermedad sigue siendo endémica en regiones de África (Etiopía) y Asia (la India y Pakistán). Mucho menos conocido es el caso de la mandioca, alimento asociado a varias enfermedades, entre ellas el konzo, una afección de aparición epidémica durante períodos de crisis alimentaria.

Gluconitrilos en la mandioca y otros cultivos alimentarios

La mandioca (*Manihot esculenta*, conocida también como yuca en muchos países latinoamericanos) pertenece a la familia de las euforbiáceas. Todas las partes de la planta contienen los gluconitrilos linamarina y lotaustralina (fig. 1), en una proporción estimada de 10:1. Estos gluconitrilos se suelen llamar glucósidos cianogénicos, ya que su degradación metabólica produce ácido cianhídrico (HCN)³. La producción de cianuro se produce en 2 etapas (fig. 2). En la primera, la linamarasa, una betaglicosidasa específica, separa la glucosa de la aglicona. En la planta intacta, la linamarina y la linamarasa se encuentran en compartimientos

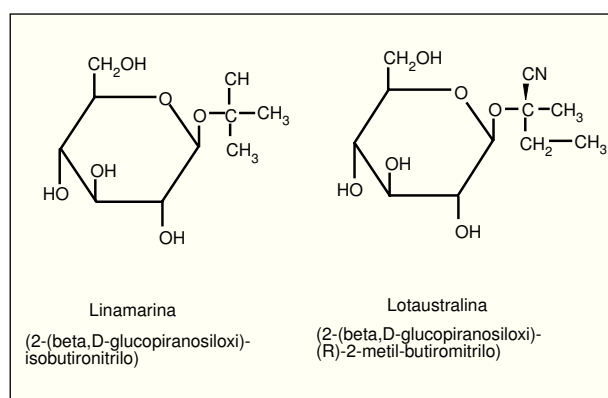


Fig. 1. Gluconitrilos de la mandioca.

celulares diferentes. La rotura de la célula durante la masticación o el procesado de la planta pone en contacto los 2 componentes y activa la cianogenia. Las cianohidrinasa, acetona-cianohidrina de la linamarina y 2-hidroxi-2-metil-butironitrilo de la lotaustralina, son inestables a pH neutro o básico y se descomponen espontáneamente. Además, algunas partes de la planta (así las hojas pero no los tubérculos) contienen alfa-hidroxinitrilo-liasa, que cataliza la disociación de la acetona-cianohidrina en acetona y HCN. En los mamíferos, el cianuro es rápidamente convertido a tiocianato por la enzima rodanasa. Otros metabolitos identificados son el ácido aminotiazolin-carboxílico, formado por reacción del cianuro con la cisteína, y el cianato.

Las posibles funciones de los gluconitrilos en la mandioca y otras plantas cianógenas son todavía objeto de estudio, pero es indudable que la defensa química frente al ataque animal (herbívoros e insectos) es la más importante⁴. La cianogenia está ampliamente extendida entre las plantas vasculares y se encuentra en muy diversos tipos de plantas pertenecientes a numerosas familias. El uso de plantas cianógenas por el hombre es frecuente, y la proporción de plantas cianógenas entre los principales cultivos agrícolas (16 de las 24 primeras) excede con mucho la proporción de plantas cianógenas en la naturaleza (11%) (tabla 2)^{5,6}. Esta aparente paradoja se explica por los beneficios de la toxicidad para la cosecha, y la capacidad del hombre

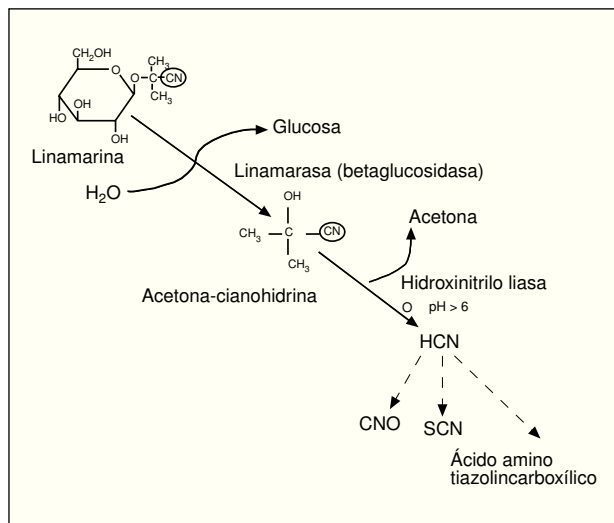


Fig. 2. Cianogenia a partir de la linamarina y metabolismo del cianuro en mamíferos.

de manipular la comida antes de su ingestión⁵. En algunos casos, se evita la toxicidad porque se usan sólo partes no cianógenas del cultivo. Éste es el caso de los cereales, en los que las hojas son cianógenas, pero no así el grano; las manzanas, en las que las pepitas son cianógenas pero no el resto del fruto, o del mango y la papaya, en las que la cianogenia se produce en las hojas y no en las partes comestibles del fruto. En otras ocasiones, se ingieren partes cianógenas, bien en cantidades moderadas que limiten la dosis, como en el caso de las almendras, bien tras un adecuado procesado que reduce el contenido de cianógenos en la comida, como ocurre con la mandioca.

Importancia de la mandioca en la alimentación humana

La mandioca es originaria de Sudamérica. Datos genéticos recientes indican que su domesticación se produjo probablemente en la frontera sur de la cuenca amazónica en tiempos prehistóricos⁷. Hace más de 3.000 años, su distribución abarcaba ya todas las regiones climáticamente adecuadas del continente. Por el contrario, el cultivo de mandioca en África y Asia es reciente, como consecuencia de su introducción por los colonos europeos, y se encuentra todavía en fase de expansión geográfica.

La principal aportación de la mandioca a la alimentación son sus tubérculos, aunque las hojas de la planta también se usan como alimento. Las raíces de mandioca son la principal fuente de fécula para aproximadamente entre 400 y 500 millones de personas en las regiones tropicales y subtropicales de África, Sudamérica y Asia (tabla 3)⁸. En algunas áreas, la mandioca proporciona la práctica totalidad de la fécula disponible durante prolongados períodos. Desde el punto de vista nutricional, la mandioca destaca por su pobre contenido proteínico en comparación con las

TABLA 2. Cianogenia en algunos de los principales cultivos

Cultivo	Producción en 2001 (10 ⁶ TM)	Cianogenia
Maíz	609	Sí
Arroz	592	Sí
Trigo	582	Sí
Patata	308	En el género
Mandioca	179	Sí
Soja	176	En el género
Cebada	141	Sí
Tomate	100	No conocida
Sorgo	58	Sí

TM: toneladas métricas.

TABLA 3. Países productores de más de 1.000.000 toneladas métricas (TM) de mandioca en 2002

País	Producción 2002 (TM)
Nigeria	33.563.000
Brasil	23.108.076
Tailandia	17.330.000
Indonesia	16.180.000
República Democrática del Congo	14.929.600
Ghana	8.965.840
India	7.000.000
Tanzania	5.650.000
Angola	5.394.322
Mozambique	5.361.974
Uganda	5.265.000
Paraguay	4.142.006
China continental	3.850.000
Vietnam	2.806.200
Benin	2.452.050
Madagascar	2.228.000
Colombia	2.214.990
Camerún	1.700.000
Costa de Marfil	1.700.000
Filipinas	1.652.040
Malawi	1.540.307
Guinea	1.000.000
Total mundial	180.076.541

otras principales fuentes de hidratos de carbono (tabla 4)⁹.

La importancia socioeconómica de la mandioca en las regiones más pobres del trópico radica en diversas características únicas de la planta. Al contrario de lo que ocurre con otros cultivos, la parte de la planta que ofrece la fécula alimentaria no es reproductiva. Las raíces de mandioca son básicamente órganos de reserva para la propia planta, lo que en buena parte explica su gran resistencia a la sequía. Este hecho permite, además, mantener los tubérculos en el suelo hasta que se necesitan, lo que ofrece una forma de reserva refractaria a problemas habituales, como la fermentación o el enmohecimiento. La robustez de la planta permite también la obtención de cosechas con una dedicación mínima al cuidado del campo. La productividad de la mandioca es muy alta, y se obtiene un alto rendimiento por hectárea de cultivo. Dicha productividad se fundamenta también en su resistencia frente a insectos y vertebrados, a causa de su toxicidad.

Existen numerosas variedades de mandioca, que se diferencian principalmente en su toxicidad. Las varie-

TABLA 4. Composición aproximada de varios cereales y tubérculos (por 100 g)

Alimento	Agua (%)	Proteína (g N X 6,25)	Grasas (g)	Hidratos de carbono (g)	Fibra dietética (g)
Arroz (integral)	14,0	7,3	2,2	71,1	4,0
Trigo	14,0	10,6	1,9	61,6	10,5
Maíz	14,0	9,8	4,9	60,9	9,0
Mijo	14,0	11,5	4,7	64,6	37
Sorgo	14,0	8,3	3,9	57,4	13,8
Centeno	14,0	8,7	1,5	60,9	13,1
Oats	14,0	9,3	5,9	63,0	5,5
Patata	77,8	2,0	0,1	15,4	2,5
Mandioca	63,1	1,0	0,2	31,9	2,9
Yam	71,2	2,0	0,1	22,4	3,3

dades menos tóxicas, actualmente fáciles de encontrar en numerosos establecimientos de alimentación europeos, pueden consumirse una vez peladas y cocinadas. La piel contiene las mayores concentraciones de tóxicos, y el cocinado inactiva la linamarasa, con lo que se lentifica la cianogenia, que dependerá ahora de actividades bacterianas intestinales. Por el contrario, las variedades más tóxicas, reconocidas por su gusto amargo, no pueden consumirse sin un procesamiento previo. Un proceso típico, entre los múltiples posibles, consiste en el pelado, la maceración en agua estancada durante 4 o 5 días, en los que se produce una fermentación característica, y el posterior secado al sol de la harina fermentada. Durante el proceso, ocurre la cianogenia y la evaporación del ácido cianhídrico, lo que rebaja la toxicidad de la harina hasta valores aceptables por el organismo humano. Las variedades amargas son las que tienen una mayor importancia alimentaria, como fuente importante de fécula, mientras que las menos tóxicas (menos amargas o más "frescas") sirven más de refrigerio ocasional que de alimento básico.

Preferencia humana por la mandioca tóxica

Desde una visión de consumo en un país desarrollado, el uso de variedades altamente tóxicas de mandioca para la alimentación básica parece paradójico. Sin embargo, en África subsahariana, dichas variedades no sólo se usan, sino que gozan una notable preferencia sobre variedades menos tóxicas¹⁰. Las razones de este éxito se han investigado recientemente mediante el estudio de la distribución y el uso de las diversas variedades en comunidades rurales africanas, y la valoración de las razones esgrimidas para la selección.

Los agricultores, en su mayoría mujeres, muestran un profundo conocimiento de la toxicidad de las diversas variedades, que se asocia a un gusto amargo. Su reconocimiento de las distintas variedades y la clasificación que de ellas hacen con relación a su amargura y toxicidad se correlacionan perfectamente con la clasificación de las variedades que se obtiene mediante el uso de marcadores genéticos y el análisis de las concentraciones de gluconitrilos en los tubérculos¹¹. La principal razón de la preferencia por las variedades tóxicas hay que buscarla en la disponibilidad final del alimento para la propietaria del cultivo. Además de la protección frente a las plagas y el consumo por parte

de animales, la toxicidad de la mandioca amarga reduce enormemente el habitual hurto para el consumo inmediato, que no se presenta cuando la planta no puede consumirse sin procesamiento previo. Otra ventaja es que tras el elaborado procesamiento, la harina resultante presenta unas propiedades organolépticas preferidas a las que presenta una harina menos elaborada, obtenida de variedades de mandioca menos tóxicas. La harina procesada también puede guardarse y transportarse.

El consumo de mandioca comporta, pues, una inevitable exposición a los gluconitrilos, linamarina principalmente, y a los productos de su degradación (acetanohidrina y cianuro). Sin embargo, las dosis ingeridas variarán ampliamente no tanto según la concentración original de linamarina en los tubérculos utilizados, sino más en función de la eficacia del procesamiento del tubérculo en producir una harina comestible libre de tóxicos. Así, la aplicación de procesos eficaces de procesamiento permite el consumo de harinas con una concentración de tóxicos muy baja a partir de mandioca con una concentración inicial elevada¹². Por el contrario, el uso de métodos de procesamiento subóptimos resulta en la exposición a notables dosis de los tóxicos¹³.

Enfermedades asociadas al consumo de mandioca

El consumo de una elevada proporción de mandioca en la dieta se da en áreas con notables deficiencias de alimentación, de modo que la adscripción de determinadas enfermedades a la toxicidad de la mandioca se complica por la presencia simultánea de malnutrición y deficiencias vitamínicas. Es el caso de la diabetes mellitus tropical asociada a la malnutrición, de la que se había propuesto una vinculación con el consumo de mandioca, que en la actualidad no parece sostenerse. El papel causal de los gluconitrilos de la mandioca en la actualidad parece sostenible para 3 enfermedades: exacerbación del hipotiroidismo, neuropatía atáxica tropical y konzo.

La asociación del consumo de mandioca con hipotiroidismo en áreas con escasa disponibilidad de yodo en la dieta parece clara, máxime cuando el mecanismo de acción es bien conocido. El principal metabolito del cianuro, el tiocianato, es un reconocido inhibidor del transportador de yodo en la glándula tiroides, de

modo que el consumo de cianógenos termina precipitando el hipotiroidismo clínico¹⁴.

La neuropatía atáxica tropical y el konzo son 2 enfermedades neurológicas, clínicamente muy diferentes. La neuropatía atáxica tropical es una enfermedad crónica, de desarrollo progresivo, que ocurre en Nigeria. La mayor parte de los pacientes son mayores de 40 años, con una máxima incidencia en la quinta y la sexta décadas de vida. Las principales características de la enfermedad son la mielopatía y la polineuropatía, con parestesias-disestesias y pérdida sensorial de la columna posterior, atrofia óptica bilateral y sordera sensitivoneural bilateral^{15,16}. Este cuadro clínico presenta notables semejanzas con el síndrome de Strachan y la neuropatía óptica epidémica que apareció en Cuba en la década de los noventa. Sin embargo, la hipótesis de la mandioca como agente causal tan sólo se mantiene como hipótesis predominante en el caso de la neuropatía atáxica tropical¹⁷. En las poblaciones afectadas por la enfermedad se registra una dieta muy monótona, con una gran proporción de harina de mandioca, que típicamente presenta un contenido significativo pero moderado de cianógenos. La monotonía de la dieta asociada a la neuropatía atáxica tropical obedece más a razones culturales que de escasez, dado que las zonas afectadas por la enfermedad presentan un considerable desarrollo socioeconómico, en comparación con otras regiones africanas. De hecho, muchos pacientes de la enfermedad no presentan síntomas de malnutrición: el 3% de 320 pacientes presentaba sobrepeso, el 10%, peso escaso, y sólo el 38% presentaba evidencias en las mucosas de posible malnutrición (glositis, estomatitis angular, quelosis e hiperqueratosis folicular no hemorrágica).

El konzo, que debe su nombre a los nativos del área del Congo, donde se describió por primera vez en los años treinta del siglo xx, aparece de forma abrupta y, generalmente, con distribución epidémica¹⁸. Se han caracterizado importantes focos de konzo en Congo, Tanzania, Mozambique, Camerún y República Centroafricana. En áreas fuertemente afectadas se han detectado prevalencias del 3% en Mozambique y del 4% en Congo y, asimismo, se ha indicado que el konzo representa dos tercios del total de minusvalías de locomoción en algunas poblaciones tanzanas. Clínicamente, el konzo consiste en una paraparesia espástica simétrica bilateral, evidente de forma permanente, o durante la marcha o la carrera, y asociada a una hiperreflexia de los reflejos miotáticos rotulianos o aquileos, con tendencia al clono. Esta paresia parece producirse con un patrón distal-proximal, de forma que en los casos más graves se observa una afección de las extremidades superiores e incluso de los pares craneales, con la aparición de disartria y disfagia. El konzo es clínicamente idéntico al latirismo, y es notable la práctica ausencia de otras características clínicas, aunque en algunos casos se ha registrado la aparición de nistagmo patológico, una disminución de la agudeza visual o ligeras deficiencias de la motricidad fina de las ma-

nos. El diagnóstico diferencial con el latirismo se basa en la ausencia total de almorta en las áreas afectadas de konzo, así como con el curso temporal de aparición de la enfermedad, abrupto (horas o días, menos de una semana) en el caso del konzo, y generalmente más progresivo (a lo largo de varias semanas o pocos meses) en el caso del latirismo.

Asociación entre consumo de mandioca y neuropatía atáxica tropical

Aunque está lejos de considerarse probada, la hipótesis de un papel causal de la mandioca en la neuropatía atáxica tropical tiene un notable soporte. Clínicamente, los pacientes presentaban unas concentraciones plasmáticas de cianuro y tiocianato, y urinarias de tiocianato mayores que los controles. Estas elevadas concentraciones de cianuro y tiocianato disminuían en pacientes hospitalizados alimentados con una dieta relativamente libre de productos de mandioca, lo que indica una exposición significativa de los pacientes a cianógenos alimentarios. Por el contrario, estos pacientes no presentaban ninguna evidencia bioquímica de malnutrición proteinocalórica, con concentraciones normales de transferrina sérica y de diversas vitaminas en plasma¹⁷.

Epidemiológicamente, los focos endémicos de la enfermedad reconocidos desde 1930 corresponden a áreas en las que la mandioca se cultiva intensamente y se consume como la mayor o única fuente de hidratos de carbono. En uno de los focos endémicos estudiados, los menús de mandioca constituyeron el 95% de un total de 417 menús/día en 43 familias con casos de neuropatía, frente a un 60% de 279 menús/día en 25 familias sin enfermos y de nivel socioeconómico comparable en el mismo foco. Asimismo, la enfermedad no se presenta en pueblos similares pero en los que la principal fuente de fécula es el yam¹⁷. La asociación entre mandioca y neuropatía atáxica tropical es frecuentemente reconocida por las comunidades afectadas. En los primeros estudios sobre la enfermedad se destacaba que los viejos del lugar recordaban la llegada de la mandioca y la aparición de la enfermedad algunos años más tarde, y destacaba su convencimiento que sus antepasados no conocían ni una ni otra, y que el consumo excesivo de mandioca era lo que traía la neuropatía atáxica tropical.

Mandioca, crisis alimentarias y konzo

La asociación entre el konzo y el consumo de mandioca rica en cianógenos fue ya sugerida en la descripción inicial de la enfermedad, efectuada por Trolli en 1938. La principal hipótesis alternativa propuesta ha sido la de un origen viral¹⁹, que se apoyaría en la aparición de la enfermedad de modo epidémico y con una afección frecuente de grupos familiares. Sin embargo, otras características de la enfermedad no son congruentes con estas hipótesis. Así, no se ha conseguido aislar ningún virus candidato, no aparecen signos de

infección, tales como fiebre o inflamación, la enfermedad se presenta en áreas rurales remotas, nunca en medios urbanos ni a lo largo de las vías de comunicación, no se conoce ningún caso de transmisión a distancia y es frecuente la aparición de episodios de agravación que indican una falta de desarrollo de respuesta inmunitaria.

En contraste con la hipótesis viral, la hipótesis toxi-con nutricional del konzo ha reunido un creciente y sólido apoyo^{13,20,21}. La enfermedad aparece fuertemente vinculada a comunidades con una alimentación dominada por la mandioca como principal fuente de fécula. Un estudio macrogeográfico de la agroecología de la mandioca en África²² identificó 12 áreas en las que la mandioca se cultivaba más de lo predicho por un modelo multivariante, en función de diversos parámetros relevantes (densidad de población, altitud, tipo de suelo, etc.), o de modo muy rápidamente creciente. Las 5 áreas en las que el konzo se había identificado hasta ese momento se encontraban entre ellas 12²¹. Además, el konzo aparece estrechamente asociado a la exposición a dosis elevadas de cianógenos de la mandioca, demostrada por la presencia de altísimas concentraciones de tiocianato en el plasma y la orina de los individuos de las poblaciones afectadas^{13,23}, así como de cianuro en sangre¹³. Estas asociaciones se han demostrado en áreas geográficas bien separadas, y han mostrado una consistencia incuestionable. Así, la misma asociación entre factores alimentarios y enfermedad se ha establecido en regiones tan aisladas entre sí como la provincia de Nampula, en Mozambique, la región de Bandundu, en Congo, y la región de Nana-Mambéré, en República Centro-Africana. La misma asociación se ha demostrado a escala individual. Tres pacientes que pudieron estudiarse a las pocas horas (18, 36 y 90 h) del inicio de la enfermedad presentaron concentraciones de cianuro en sangre superiores a 10 M, mientras que sólo 2 de 23 individuos control de la misma comunidad presentaron concentraciones equiparables¹³. La enfermedad también se asocia a una ingesta insuficiente de otros alimentos, en particular a una deficiente disponibilidad de proteína y de azufre orgánico¹³.

Una característica crucial del konzo es su fuerte asociación a períodos de crisis alimentarias. Si bien la enfermedad se da también de forma endémica en determinadas regiones²⁴, aparece típicamente de forma epidémica. El factor desencadenante de una epidemia de konzo es siempre una crisis alimentaria, aunque puede ser consecuencia de diferentes factores; el konzo aparece sea cual sea el origen de la crisis. Así, el factor desencadenante fue la guerra en el caso de la epidemia de 1992-1993 en Mozambique²⁵, la sequía en 1981 en el mismo país²⁶, e incluso un cambio en el valor comercial de la mandioca, debido a la construcción de una carretera en el caso de la región congoleña de Bandundu en 1978-1982, 1989 y 1992^{20,27}. De modo general, se observa una escasez de alimentos alternativos y un aumento de la proporción de mandioca amarga en la dieta por un período de varias se-

manas. Significativamente, en todas las epidemias de konzo consideradas se ha encontrado, de modo invariable, un factor común que con mucha probabilidad es causal en el desarrollo de la enfermedad. Dicho factor es la alteración del método de procesado de la mandioca amarga.

Independientemente del contenido de gluconitrilos en la mandioca, un procesado eficiente de ella consigue la obtención de harina u otros productos alimentarios con un escasa toxicidad¹². En períodos de crisis alimentaria, sin embargo, hay una tendencia a simplificar el método de procesado para hacerlo más rápido. La modificación típica, asociada a epidemias de konzo, es la reducción del tiempo de fermentación de los 4 o 5 días típicos a sólo 2. Ello resulta en unos productos con unas concentraciones elevadas de gluconitrilos y cianohidrin¹³. La presencia de estas últimas se favorece por su estabilización gracias a la acidificación del medio como consecuencia de la fermentación, que es del tipo ácido-láctica. Los datos disponibles indican un aumento de la exposición a cianógenos de la mandioca durante las crisis alimentarias asociadas a epidemias de konzo, respecto a la exposición habitual antes o después de la epidemia²¹.

La probable dependencia del konzo del procesado inadecuado de la mandioca ofrece una explicación plausible de la circunscripción de la enfermedad al África subsahariana, que sólo excepcionalmente²⁸ se ha descrito en Sudamérica, de donde es originaria la planta. En este último continente, el consumo de la mandioca es milenario, y los métodos de uso de la planta están fuertemente arraigados en la cultura alimentaria. Por el contrario, la mandioca es una introducción reciente, de pocas décadas, en África. Aunque la toxicidad de la planta es bien conocida, y se sabe que debe procesarse y cómo hacerlo, en África la alteración del procesado no choca contra una profunda reticencia basada en conocimientos ancestrales como ocurre en Sudamérica.

Mecanismos de neurotoxicidad de la mandioca

El grado de evidencia epidemiológica que vincula la mandioca al desarrollo de la enfermedad neurológica es muy diferente para la neuropatía atáxica tropical y para el konzo, y es mucho más sólido para la segunda enfermedad. Pero ambas comparten un grado similar de desconocimiento en cuanto a los mecanismos patogénicos implicados. Ello es particularmente decepcionante por la paradoja que representa la prácticamente nula semejanza entre ambas enfermedades. Dado que cada enfermedad se ha asociado a un patrón diferente de consumo de mandioca, la comprensión de su patogenia podría tener amplia repercusión en nuestra comprensión de las complejas relaciones entre la exposición a tóxicos alimentarios y el desarrollo de la enfermedad.

La presencia de una exposición a un potente tóxico mitocondrial ha llevado a la hipótesis natural de que

tal tóxico sería el agente neurotóxico. Sin embargo, entre los numerosos casos conocidos de exposición humana aguda o repetida a cianuro, ya sea voluntaria, accidental o criminal, predominan los que han terminado en muerte o se han solventado sin secuelas neurológicas aparentes, y cuando éstas han aparecido han sido de tipo parkinsoniano, con degeneración de ganglios basales²⁹, sin ningún parecido con ninguna de las enfermedades asociadas al consumo de mandioca. En estudios crónicos en animales, el cianuro ha mostrado un potencial de neurotoxicidad cierto, pero los efectos observados, entre los que predominan las lesiones desmielinizantes³⁰⁻³², no muestran relación evidente con el konzo ni con la neuropatía atáxica tropical. Por ello, se considera muy probable que existan factores adicionales determinantes de su aparición. En ambos casos se ha propuesto que las deficiencias nutricionales presentes juntamente con la exposición a cianuro son de importancia crucial.

En el caso de la neuropatía atáxica tropical, el papel de un déficit vitamínico o de aminoácidos esenciales se ha explorado mediante diversos intentos de intervención terapéutica. Sin embargo, ninguna de las suplementaciones evaluadas, entre las que se incluyen hidroxocobalamina, riboflavina y cisteína, logró producir mejoría clínica alguna^{17,33}. Por otro lado, los estudios experimentales sobre la neuropatía atáxica tropical son escasos y no ofrecen ninguna aportación significativa a la comprensión de la enfermedad.

En el caso del konzo, la principal hipótesis que se encuentra en la bibliografía es que estaría causado por el cianuro en condiciones nutricionales de especial vulnerabilidad, y se ha sugerido que una escasa disponibilidad de grupos sulfhidrilo en la dieta sería el determinante de dicha vulnerabilidad¹³. El principal método de desintoxicación del cianuro, su transformación en tiocianato por la enzima rodanasa, requiere el aporte de grupos sulfhidrilo provenientes de los aminoácidos cisteína y metionina. La disponibilidad de sulfhidrilo es el factor limitante de la destoxificación, dado que la rodanasa es una enzima ubicua, que se expresa en cantidades notables, principalmente en el hígado. En consecuencia, supone un apoyo notable a la hipótesis el hecho que la mandioca no sólo se caracteriza por un escaso contenido proteico, sino que además sus proteínas son particularmente pobres en cisteína y metionina. Sin embargo, otros indicios apuntan que esta atractiva hipótesis tal vez no sea cierta. Entre ellos destaca la observación que la probabilidad de desarrollo de konzo se correlaciona mejor con la concentración en orina de linamarina que con la de tiocianato²³, lo que parece contrario a la hipótesis, dado el papel marcador del tiocianato urinario de la exposición a cianuro. Es notable también que en estudios animales se haya conseguido replicar la merma de la conversión de cianuro a tiocianato con dietas deficientes en proteína³⁴ o en cisteína y metionina³⁵, pero ello no se ha visto acompañado de la aparición de alteraciones neurológicas en los animales. Por otro lado, en

los últimos años se ha propuesto que el agente neurotóxico final causante del konzo podría ser el tiocianato, mediante una acción excitotóxica a través de receptores de glutamato de tipo AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato)³⁶. Evidentemente, tal mecanismo patogénico no concuerda con el supuesto incremento de vulnerabilidad debido a una ingesta insuficiente de aminoácidos con azufre.

CONCLUSIÓN

La mandioca es una fuente de almidón alimentario que por su elevada productividad, fácil cultivo y resistencia a plagas y sequía, es de gran importancia en numerosas poblaciones tropicales y subtropicales. Su posible papel como garante de la seguridad alimentaria de esas poblaciones se ve limitado por la aparición de las enfermedades neurológicas neuropatía atáxica tropical y konzo. Aunque hay patrones de consumo de mandioca seguros, diversas circunstancias pueden llevar a un uso inadecuado. Entre ellas destacan las crisis alimentarias que provocan la aparición de epidemias de konzo. La comprensión de los mecanismos patogénicos de dichas enfermedades, que por el momento restan sin esclarecer, podría sin duda contribuir a mejorar la seguridad del uso alimentario de la mandioca. Desde el punto de vista teórico, la existencia de 2 enfermedades tan diferentes como son la neuropatía atáxica tropical y el konzo asociadas a 2 patrones diferentes de consumo de una misma planta tóxica supone un reto de comprensión de indudable atractivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gimenez-Roldan S, Ludolph AC, Hugon J, Hens M, Mateo D, Kisby GE, et al. Lathyrism in Spain: progressive central nervous system deficits more than 45 years after onset. En: Abegaz BM, Haimanot RT, Palmer VS, Spencer PS, editors. The grass pea and lathyrism. Proceedings of the Second International Lathyrus/Lathyrism Conference in Etiopia. New York: Third World Medical Research Foundation, 1994; p. 10-25.
2. Cohn DF, Streifler M. Human neurolathyrism, a follow-up study. Part II. Special investigations. Arch Suisses Neurol Neurochi Psychiatr 1981;128:157-63.
3. Conn EE. Cyanogenesis, A personal perspective. Acta Horti 1994;375:31-43.
4. Gleadow RM, Woodrow IE. Constraints on effectiveness of cyanogenic glycosides in herbivore defense. J Chem Ecol 2002; 28:1301-13.
5. Jones DA. Why are so many food plants cyanogenic? Phytochemistry 1998;2:155-62.
6. FAO [consultado 3/09/2002]. Disponible en: <http://www.fao.org/WAICENT/FAOINFO/ECONOMIC/ESS/index.htm>.
7. Olsen KM, Schaal BA. Evidence on the origin of cassava: phytogeography of *Manihot esculenta*. Proc Natl Acad Sci USA 1999;96:5586-91.
8. FAOSTAT. Agricultural data [consultado 8/05/2003]. Disponible en: <http://apps.fao.org/lim500/nph-wrap.pl?Production.Crops.Primary&Domain=SUA&servlet=1>

9. FAO [consultado 3/09/2002]. Disponible en: <http://www.fao.org/inpho/vlibrary/t0567e/T0567E0d.htm>
10. Chiwona-Karltun L, Mkumbira J, Saka J, Bovin M, Mahungu NM, Rosling H. The importance of being bitter. A qualitative study on cassava cultivar preference in Malawi. *Ecol Food Nutr* 1998;37:219-45.
11. Chiwona-Karltun L. A reason to be bitter. Cassava classification from the farmers' perspective. Estocolmo: IHCAR-Karolinska Institutet, 2001.
12. Chiwona-Karltun L, Tyllskär T, Mkumbira J, Gebre-Medhin M, Rosling H. Low dietary cyanogen exposure from frequent consumption of potentially toxic cassava in Malawi. *Int J Food Sci Nutr* 2000;51:33-43.
13. Tyllskär T, Banea M, Bikangi N, Cooke R, Poulter N, Rosling H. Cassava cyanogens and konzo, an upper motoneuron disease found in Africa. *Lancet* 1992;339:208-11.
14. Peterson SM, Légué F, Tyllskär T, Kpizingui E, Rosling H. Improved cassava-processing can help reduce iodine deficiency disorders in the Central African Republic. *Nutr Res* 1995;15:803-12.
15. Osuntokun BO. An ataxic neuropathy in Nigeria. A clinical, biochemical and electrophysiological study. *Brain* 1968;91:215-48.
16. Oluwole OSA, Onabolu AO, Link H, Rosling H. Persistence of tropical ataxic neuropathy in a Nigerian community. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2000;69:96-101.
17. Osuntokun BO. Chronic cyanide intoxication of dietary origin and a degenerative neuropathy in Nigerians. *Acta Hort* 1994;375:311-21.
18. Tyllskär T, Banea M, Rosling H. Konzo, an upper motoneuron disease associated to cassava and agro-ecological collapse in Africa. En: Rose FC, editor. *Recent advances in tropical neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1995; p. 355-66.
19. Carton H, Kazadi K, Kabeya Y, Odio M, Billiau A, Maertens K. Epidemic spastic paraparesis in Bandundu (Zaire). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:620-7.
20. Tyllskär T, Banea M, Bijangi N, Fresco L, Persson LA, Rosling H. Epidemiological evidence from Zaire for a dietary aetiology of konzo, an upper motor neuron disease. *Bull WHO* 1991;69:581-90.
21. Tyllskär T. The association between cassava and the paralytic disease konzo. *Acta Hort* 1994;375:331-9.
22. Carter S, Jones P. A model of the distribution of cassava in Africa. *Appl Geogr* 1993;13:353-71.
23. Banea-Mayambu JP, Tyllskär T, Gitebo N, Matadi N, Gebre-Medhin M, Rosling H. Geographical and seasonal association between linamarin and cyanide exposure from cassava and the upper motor neuron disease konzo in Zaire. *Trop Med Int Hlth* 1997;2:1143-51.
24. Tyllskär T, Légué FD, Peterson S, Kpizingui E, Stecker P. Konzo in the Central African Republic. *Neurology* 1994;44:959-61.
25. Cliff J, Nicala D, Saute F, Giuragy R, Azambuja G, Taela A, et al. Konzo associated with war in Mozambique. *Trop Med Int Health* 1997;2:1068-74.
26. Ministry of Health Mozambique. Mantakassa: an epidemic of spastic paraparesis associated with chronic cyanide intoxication in a cassava staple area of Mozambique. 2. Nutritional factors and hydrocyanic content of cassava products. *Bull WHO* 1984;62:485-92.
27. Tshala-Katumbay D, Banea-Mayambu JP, Kazadi-Kayembe T, Nunga-Matadi R, Bikangi-Nkiabungu F, Edelbol Eeg-Olofsson K, et al. Neuroepidemiology of Konzo. A spastic para/tetraparesis of acute onset in a new area of the Democratic Republic of Congo. *Afr J Neurol Sci* 2001;20:8-12.
28. Carod-Artal FJ, Vargas AP, Del Negro C. Paraparesis espástica por consumo crónico de mandioca silvestre (*Manihot esculenta*): un modelo neurotóxico de enfermedad de neurona motora. *Rev Neurol* 1999;29:610-3.
29. Rosenberg NL, Myers JA, Martin WRW. Cyanide-induced parkinsonism: Clinical, MRI, and 6-fluorodopa PET studies. *Neurology* 1989;39:142-4.
30. Smith ADM, Duckett S, Waters AH. Neuropathological changes in chronic cyanide intoxication. *Nature* 1963;200:179-81.
31. Brierley JB, Brown AW, Calverley J. Cyanide intoxication in the rat: physiological and neuropathological aspects. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1976;39:129-40.
32. Lessell S. Experimental cyanide optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 1971;86:194-204.
33. Osuntokun BO, Langman MJS, Wilson J, Aladetoyinbo A. Controlled trial of hydroxocobalamin and riboflavine in Nigerian ataxic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1970;33:663-6.
34. Swenne I, Eriksson UJ, Christoffersson R, Kagedal B, Lundquist P, Nilsson L, et al. Cyanide detoxification in rats exposed to acetonitrile and fed a low protein diet. *Fundam Appl Toxicol* 1996;32:66-71.
35. Tor-Agbidye J, Palmer VS, Lasarev MR, Craig AM, Blythe LL, Sabri MI, et al. Bioactivation of cyanide to cyanate in sulfur amino acid deficiency: relevance to neurological disease in humans subsisting on cassava. *Toxicol Sci* 1999;50:228-35.
36. Spencer PS. Food toxins, AMPA receptors, and motor neuron diseases. *Drug Metab Rev* 1999;31:561-87.