

glands of calves from regions in which iodised salt intake varies were anatomically studied. The nuclei and follicles are changed in relation to the amount of iodine. When such an amount is increased the follicle decreases whereas the nucleus becomes larger. These findings are discussed and commented upon.

### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte anatomisch 182 Rinderschilddrüsen aus Gegenden mit verschiedenem Jodsalzkonsum, um auf diese Weise eine Grundlage zu haben für die Kontrolle der prophylaktischen Wirkung des endemischen Kropfes durch Jodsalze im Kanton Thurgau (Schweiz). Die Kerne und Follikel ändern sich mit dem Jodgehalt, wobei der Follikel abnimmt und der Kern sich vergrössert, wenn das Jod ansteigt. Diese Resultate werden besprochen und analysiert.

### RÉSUMÉ

A fin de chercher une base de contrôle de l'effet de la prophylaxie du goître endémique par le sel iodé dans le Canton de Thurgau (Suisse) on étudie anatomiquement 182 thyroïdes de sel iodé. Les noyaux et les follicules s'altèrent vis à vis de la proportion de iode, en diminuant le follicule et augmentant le noyau lorsque le iode monte. On commente et on discute ces résultats.

### BASES CIENTIFICAS QUE ACONSEJAN EL EMPLEO DE LA SAL IODADA EN LA PROFILAXIS DEL BOCIO ENDEMICO

G. MORREALE DE CASTRO, F. ESCOBAR DEL REY, J. R. MORA LARA y E. ORTIZ DE LANDÁZURI (\*)

Clinica Médica Universitaria.  
C. S. I. C. Sección Granada. Profesor: ORTIZ DE LANDÁZURI.

En anteriores comunicaciones<sup>1</sup> a <sup>10</sup>, dedicadas al estudio del bocio endémico en la provincia de Granada, habíamos mostrado no sólo los límites y características del mismo, sino igualmente las alteraciones encontradas en el tiroides de ratas blancas que permanecen en dichas zonas y su mejoría al ser tratadas con iodo. Al administrar a éstas 0,012 mg. de iodo por día, el peso del tiroides, que era de media

de 26 mg., a los tres meses de permanecer en zona de endemia, en relación con los normales, que era de 17,1 mg., tendía a normalizarse, llegando a 22,5 mg.<sup>6</sup>, y al mismo tiempo el porcentaje de núcleos pequeños y picnóticos, que alcanzaba el 90 por 100, a diferencia de los tiroides normales, que sólo lo tienen en un 10 por 100, se normalizaba, ya que sólo lo tenían en un 25 por 100<sup>10</sup>.

Estas observaciones nuestras han sido confirmadas por nuestro colaborador RODRÍGUEZ MORENO<sup>11</sup> trabajando en el Servicio del profesor WESPI, del Hospital de Aarau (Suiza), según las cuales la media de superficie nuclear de las células epiteliales tiroideas de ternera, sin administración supletoria de iodo, que viven en zona de endemia bociosa, es de 7,2 micras cuadradas, y al dar sal iodada (5 mg. de IK por kg. de ClNa en unos casos y 20 miligramos de IK por kg. de ClNa en otros) la superficie nuclear, además de hacerse con cromatina más clara, aumenta a 28 micras cuadradas.

Precisamente por esta acción que el iodo ejerce recuperando los trastornos ocasionados por la permanencia en las zonas de endemia de los animales domésticos—disminuyendo la hipertrofia glandular tiroidea en dichas zonas—se basó<sup>12</sup> y<sup>13</sup> la gran campaña profiláctica, llevado desde 1923 con gran éxito en Suiza, administrando la sal completa. Según los estudios estadísticos realizados en dicha nación, de un 72 por 100 de bociosos entre los reclutas en 1870, ha disminuido al 1 por 100 en 1951<sup>14</sup>. Igualmente han disminuido los cretinos y sordomudos<sup>15</sup>.

La campaña se inició en Suiza administrando una sal iodada que tenía 5 mg. de IK por kilogramo de sal, lo que supone diariamente la ingestión de 50 gammas de IK (calculando en 10 gr. la sal que se ingiere por persona y día), pero al parecer esta dosis no era suficiente para prevenir el aumento del tiroides en los recién nacidos<sup>16</sup> y<sup>17</sup>. Por esto se ha propuesto<sup>18</sup> aumentar la dosis profiláctica a 20 miligramos por kilogramo de sal en las embarazadas y en los habitantes de las zonas de mayor afectación, con lo que se calcula en 200 gammas el IK que diariamente tomaría cada persona. (Esta suplementación apenas encarece el valor de la sal.)

En Norteamérica<sup>19</sup>, el efecto de la sal ha sido también excelente: se ha administrado sal iodada a todos los escolares de cuatro regiones del Estado de Michigan desde el año 1923. La revisión llevada a cabo en 1951 indica una frecuencia del bocio del 1,4 por 100 en comparación con un 38,6 por 100 en 1924, sin efecto nocivo alguno, y evitándose los cuadros patológicos tiroideos, incluso los de hipertiroidismo, que son más frecuentes en las zonas de endemia.

Estas campañas profilácticas administrando

(\*) Agradecemos su apoyo a la Dirección General de Sanidad y Jefatura Provincial de Sanidad, de Granada, para la continuación de este trabajo, y de modo especial a los profesores PALANCA e IBÁÑEZ.

iodo se apoyan además en el hecho, reiteradamente observado<sup>15</sup>, de que en las zonas de endemia bociosa el contenido del iodo en las aguas y alimentos, considerado como exponente del déficit del iodo en los terrenos, está disminuido, máxime cuando éste falta en la atmósfera, como sucede en los lugares alejados de las costas o rodeados de altas montañas.

Se calcula que normalmente el organismo adulto tiene 40 mg. de iodo repartidos en la siguiente forma: 1/2, en los músculos; 1/10, en la piel; 1/60, en el esqueleto; 1/5, en el tiroides, y que a su vez existen órganos como suprarrenales, ovario y paratiroides y en general los órganos del sistema endocrino, en que existe una cierta cuantía de iodo<sup>20</sup>. La cuantía de iodo diario en la dieta (agua y alimentos) para mantener las necesidades del organismo se calcula en 40 y 50 gammas, pero es preferible rebasar esta cifra hasta 200 gammas diarias, ya que en el embarazo, lactancia, pubertad, infecciones, etc.<sup>21</sup>, se amplían las necesidades y además la absorción intestinal es variable. Los datos estadísticos que publica EGGENBERGER<sup>22</sup> se apoyan en este punto de vista. Con ingesta diaria de 200 gammas de iodo, no hay bocio. Con 70 gammas, aparece en un 1 por 100, y con 20, en un 62 por 100. Concluye que una ingesta diaria menor de 50 gammas da lugar al bocio endémico. En las regiones más afectadas de Suiza, la ingesta oscila alrededor de 20 gammas. Es decir, que la cantidad mínima de iodo que hay que administrar para lograr un nivel suficiente es de 70 gammas en condiciones ordinarias. Pero se debe recordar que este nivel

es insuficiente en casos excepcionales, como embarazo, pubertad, lactancia, etc., siendo necesario entonces que la ingesta alcance las 200 gammas.

Como expresión de la cantidad de iodo ingerida diariamente por los habitantes de una zona determinada se considera como dato más general y fundamental la concentración del iodo en las aguas de dicha región: la composición de las aguas depende de la de los terrenos por donde atraviesa y puede asimismo relacionarse con el contenido mineral de la vegetación. El iodo atmosférico no ejerce una influencia directa apreciable a través de la respiración<sup>23</sup>, sino únicamente sobre los terrenos y las aguas<sup>24</sup>.

Según CARTER<sup>25</sup>, el procentaje de bociosos está en relación inversa del contenido de iodo en los terrenos:

$$y = \frac{360}{x} + 6.$$

$y$  = frecuencia de bociosos.

$x$  = iodo contenido en 10 gr. de tierra.

Siendo, pues, el contenido de iodo de las aguas un reflejo de la concentración de este elemento en las tierras, este dato nos puede servir para conocer la intensidad de la endemia bociosa. CHATIN<sup>26</sup> dice: "... el valor medio del iodo contenido en las aguas dulces es un índice seguro del contenido del iodo en las tierras."

El contenido de iodo en las aguas potables es variable, y a continuación insertamos un cuadro con datos recopilados de distintos autores y países:

CUADRO I  
VALORES DE IODO EN LAS AGUAS SEGUN DIFERENTES AUTORES

Aguas de		Concentración en $\gamma$ de I por 1.000	Autor
Kaisten .....	Muy bociosa.	0,03-0,7 $\gamma$ por 1.000.	FELLEMBERG <sup>27</sup> .
Hunzelschwil .....	Idem.	0,2 idem.	Idem.
Messerli, Bad .....	Idem.	0,24 id.	Id.
Bodenzingen .....	Idem.	0,36 id.	Id.
Eschli .....	Idem.	0,28 id.	Id.
Allmendeggen .....	Idem.	0,18 id.	Id.
Bad .....	No bociosa.	1,06 id.	Id.
Effingen .....	Idem.	2,5 id.	Id.
Paris .....	Bocio, cretinismo desconocidos.	5 id.	CHATIN <sup>28</sup> .
Lyon .....	Poco bocio, cretinismo casi desconocidos.	2,5 id.	Id.
Alpes .....	Bocio, cretinismo endémico.	0,5 id.	Id.
Norte de EE. UU. ....	Bocio endémico en muchas zonas.	0,01-0,22 id.	MCCLENDON <sup>29</sup> .
Sur de EE. UU. ....	Menos frecuente.	0,23-7,7 id.	Id.

Con el fin de completar nuestros estudios sobre la endemia bociosa en la provincia de Granada, hemos analizado aguas de distintas localidades bociosas y no bociosas. A continuación exponemos la metódica y los datos obtenidos.

## METÓDICA.

Las aguas de la provincia de Granada que han sido analizadas fueron recogidas entre febrero y junio.

*Determinación de iodo.*—Se evapora una cantidad exactamente medida de agua, a ser posible, un litro o más, en una cápsula de porcelana que contiene 8 ml. de KOH al 1 por 100. Se debe evitar la ebullición y la evaporación a sequedad, que hace nulo el análisis por perderse el iodo. Se concentra hasta un volumen de 20 ml. aproximadamente y después se recogen en un matraz de destilación el contenido de la cápsula junto con las aguas de lavado. El volumen final debe ser de 50 ml. aproximadamente.

El aparato utilizado para la destilación es el descrito para determinaciones de iodo en sangre según el método de Connor y cols.<sup>20</sup>, utilizado por el doctor VIVANCO<sup>21</sup> por considerarlo muy ingenioso al permitir destilar durante diez minutos sin que el destilado rebase el volumen de 10 ml.

Una vez que el agua ha sido traspasada al matraz de destilación y este se ha unido al refrigerante, se calienta hasta ebullición. Entonces, después de enfriar un poco, se añaden 2 ml. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  al 20 por 100 (en volumen) y a continuación 2 ml. de ácido fosforoso al 50 por 100. Se vuelve a calentar hasta ebullición y se destila durante diez minutos, recogiendo el destilado en un tubo de espectrofotómetro sobre 1 ml. de KOH al 1 por 100.

Terminada la destilación se lleva el volumen a 10 ml. Entonces se determina la concentración de iodo midiendo en un espectrofotómetro y en onda 430 milimicras la velocidad de decoloración de una solución de sal cérica. Esta valoración se basa en el hecho de que los ioduros catalizan la lenta reacción entre el ácido arsenioso y el sulfato cérico en medio clorhídrico, y que para concentraciones de ioduros  $M^{-1}$  la velocidad de decoloración es una función lineal de las concentraciones de  $I^-$ .

El destilado se mantiene en un termostato a una temperatura constante de  $25^\circ \pm 0.1^\circ \text{ C}$ . y se le añaden 0,25 ml. de una solución de óxido arsenioso 0,2/N en  $\text{SO}_4\text{H}_2$  3,25/N; 0,25 ml. de CIN 2,4/N y, finalmente, 0,2 ml. de una solución 0,1/N de sulfato cérico amónico. Se colorimetría inmediatamente en onda 430 milimicras. Se deja en el termostato y se vuelve a colorimetrar a los cinco y diez minutos exactamente contados a partir de la adición del último reactivo. Las diferencias de densidad óptica entre la primera lectura y las efectuadas a los cinco y diez minutos, respectivamente, leidas sobre dos curvas construidas con una solución standard de IK, nos dan la concentración absoluta de  $I^-$ . La relativa se calcula por la relación

$$\text{concentración absoluta por 1.000} \\ \text{I en } \gamma \text{ por 1.000} = \frac{\text{ml. de agua evaporados.}}{}$$

Esta técnica, aunque es un poco larga y requiere uso de aparatos especiales, da resultados muy satisfactorios para microconcentraciones de  $I^-$  y a la larga ahorra tiempo, pues evita la evaporación de cantidades mucho mayores de agua (10 a 50 litros) necesarias con otros métodos.

Pruebas dobles efectuadas han dado diferencias de 0,05 gammas en un litro.

*Determinación del calcio.*—El Ca se ha determinado precipitando en forma de oxalato cálcico el que hay contenido en 2 ml. de agua. Se separa el precipitado por centrifugación, se decanta el líquido sobrenadante y des-

pués de lavar con agua amoniaca y centrifugar se disuelve el precipitado seco en 6 ml. de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  2/N. En baño de maría a  $70^\circ \text{ C}$ . se añaden 2 ml. de  $\text{MnO}_2$  0,01/N y se mide el color en onda 520 milimicras. Los resultados se leen sobre una curva standard, controlada periódicamente con solución 0,01/N de ácido oxálico (1 ml. de ésta equivale a 10 mg. de calcio por 100). El color varía en razón inversa de la concentración de Ca.

## RESULTADOS.

En el cuadro II y mapa de la provincia de Granada (fig. 1) se anotan los resultados, pudiéndose apreciar un descenso marcado de los valores de iodo en las aguas de los lugares de endemia bociosa.

## DISCUSIÓN.

Desde antiguo han aparecido las teorías más dispares sobre la causa última del bocio simple. Modernamente, la cuestión se ha simplificado al considerar la aparición del bocio como un fenómeno compensador<sup>22</sup>. Cuando algo impidiese la formación de tiroxina la glándula pituitaria se estimularía, produciendo más hormona tirotrópica, que actuaría hipertrofiando y multiplicando los acinos tiroideos. Teniendo en cuenta que cada molécula de tiroxina contiene cuatro átomos de iodo, se comprende fácilmente que una falta de este elemento producirá una respuesta bociosa.

El bocio simple esporádico puede ser producido por múltiples y variables causas, tanto locales como individuales. En el bocio endémico, la causa tiene que ser común a una amplia zona e intimamente ligada a la calidad de las dietas. Así, el contenido en iodo de las aguas y alimentos es invariablemente bajo<sup>23</sup> y<sup>24</sup> en las zonas bociosas (véase cuadro I).

Los datos obtenidos personalmente muestran que hay una estrecha relación entre el contenido del iodo en las aguas y la intensidad de la endemia bociosa (cuadro II y mapa I).

Algunos autores han sugerido desde hace tiempo que un exceso de Ca o de Fl en las aguas potables o de proteínas en la dieta<sup>25</sup> y<sup>26</sup> son factores etiológicos importantes en la aparición del bocio endémico. En el caso del Ca, puede oponerse el hecho de que, aunque efectivamente existan zonas de bocio endémico con aguas ricas en Ca, un nivel elevado de este elemento se presenta en numerosísimas zonas no bocosas, y viceversa, hay zonas de bocio endémico donde el calcio en las aguas es bajo, todo lo cual indicaría, según MARINE<sup>27</sup>, que este catión no puede considerarse como un factor etiológico de importancia.

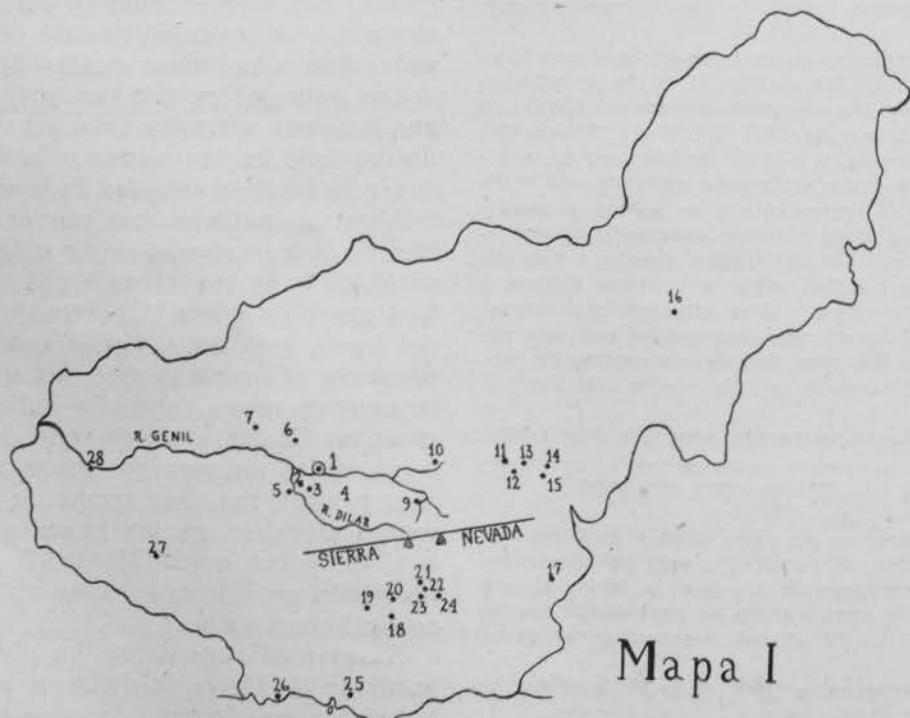
Experimentalmente se ha observado que un aumento de Ca en la dieta de animales mantenidos con una ingesta baja de iodo aumenta el poder bociogénico de dicha dieta (antagonismo entre I y Ca). Este hecho no se ha explicado. Basta aumentar, sin embargo, la ingesta de iodo

## CUADRO II

CONCENTRACIONES DE IODO Y CALCIO EN LAS AGUAS DE DISTINTAS LOCALIDADES DE LA PROVINCIA DE GRANADA

Localidad (véase mapa I)	I <sup>-</sup> en gammas por 1.000	Ca <sup>++</sup> en mg. por 100	Bocio
1. Granada	1,3	8,2	No.
2. Churriana	0,5	5,4	Sí.
3. Armilla	1,5	5,5	No.
4. Cajar	0,4	3,5	Sí.
5. Gabia la Grande	0,34	4,4	Sí.
6. Albolote	0,13	7,2	Sí.
7. Pinos Puente	1,3	11	No.
8. Guejar de la Sierra: Fuente del Ventorrillo	0,25	7,5	Sí.
Fuente de la Plaza	0,25	4,3	Sí.
Fuente de las Heras	0,23	2,2	Sí.
9. Albergue de la Sierra	0,3	1,9	(*)
10. Hotel del Duque	0,25	Indicios.	(*)
11. Jerez del Marquesado	0,27	2,5	Sí.
12. Lanteira	0,2	3	Sí.
13. Alquife	1,2	1,8	Escaso.
14. La Calahorra	0,55	1	Sí.
15. Aldeire	0,3	4	Sí.
16. Baza	0,2	5,5	Sí.
17. Ugíjar	0,45	12	Sí.
18. Orjiva	0,42	2,4	Sí.
19. Lanjarón	0,5	2,8	No.
20. Cañar: Pilar Alto	0,28	2,3	Sí.
Pilar Bajo	0,14	3,8	Sí.
21. Capileira	0,37	2,3	Sí.
22. Bubión	0,25	2	Sí.
23. Pampaneira	0,27	1,2	Sí.
24. Pitres	0,82	0,8	Sí.
25. Motril	1	7,1	No.
26. Almuñécar	1,55	6	No.
27. Alhama de Granada	0,22	5,5	Sí.
28. Loja: Nacimiento Alfaguara	0,35	11,3	Sí.
Idem de los Angeles	0,3	9,9	Sí.
Málaga	1,5	6	No.

(\*) No hay habitantes fijos.



▲ Mulhacen: 3.481 m.

▲ Veleta: 3.428 m.

Fig. 1.

para eliminar cualquier influencia bociogena del Ca.

En cuanto al Fl, se basa la teoría en la coexistencia de bocio endémico y fluorosis en distintas partes del mundo. Sin embargo, no siempre hay fluorosis en zonas bociosas y, a su vez, no hay bocio en muchas zonas de los Estados Unidos, donde sí hay fluorosis. MURRAY<sup>34</sup> considera que no hay relación entre los valores altos de Fl y la endemia bociosa.

Nosotros no tenemos experiencia en cuanto al Fl, pero con respecto al Ca opinamos, a la vista de los datos obtenidos, que no hay relación patente entre el contenido en Ca de las aguas y la presencia o ausencia de bocio.

Nuestra experiencia nos inclina a creer en la opinión más generalizada de que el factor verdaderamente importante para la aparición del bocio endémico en el hombre es el contenido, casi invariablemente bajo, del iodo de las aguas, suelo y alimentos de una zona.

Por estas razones consideramos indispensable la iniciación de la campaña profiláctica administrando IK en forma de sal completa con iodo, que además de resultar muy económica, impide la producción del bocio.

#### RESUMEN.

Se estudia el contenido del iodo en las aguas de diversas localidades de endemia bocosa en la provincia de Granada, encontrando un notable descenso del mismo en los lugares afectados. Mientras en las zonas indemnes los valores de iodo eran de más de una gamma por 1.000, en las afectadas no llega a media gamma. Se inclinan a la hipótesis de la falta de iodo en la dieta como causa del bocio endémico, ya que el contenido de iodo en las aguas es un índice del déficit global en la dieta.

Consideran necesario iniciar una campaña profiláctica con la sal completa (5 a 20 mg. de IK por kg. de sal).

#### BIBLIOGRAFIA

1. Estudios sobre el bocio.—Rev. Clin. Esp., 28, 304, 1948.
2. Idem id., 28, 369, 1948.
3. Idem id., 30, 77, 1948.
4. Idem id., 30, 148, 1948.
5. Idem id., 32, 234, 1948.
6. Idem id., 32, 311, 1949.
7. Idem id., 37, 156, 1950.
8. Idem id., 39, 27, 1950.
9. Idem id., 39, 107, 1950.
10. Idem id., 40, 376, 1951.
11. F. F. RODRIGUEZ MORENO.—Rev. Clin. Esp., 50, 1953.
12. D. MARINE.—Johns Hopkins Hops. Bull., 18, 359, 1097.
13. C. P. KIMBALL.—Transaction of the American Ass. for the study of goiter, pág. 59, 1938.
14. O. MÜLLER.—Vjschr. Schweiz. San. Offiz., 28, 89, 1951.
15. H. EGGENBERGER.—Divulgación Inst. Hig. Bern. Herisau, 1942.
16. C. WEGELIN.—Presse Med., 514, 1945.
17. B. FRAENKEL.—Anatomische Kontrolle der Iodprofilaxe des endemischen Kropfes in Kanton Bern, 1946-1950.
18. H. J. WESPI.—Untersuchungen über die Verhütung des Kropfes beim Neugeboren (en prensa).
19. B. E. BRUSCH y J. K. ALTLAND.—J. Clin. Endocrin. and Metab., 12, 1.380, 1952.
20. M. G. WOHL.—Dietotherapy-Clinical application of modern nutrition. W. B. Sanders Co., 1945, pág. 135.

21. I. S. KLEINER.—Human Biochemistry. Mosby Co., 1945, pág. 382.
22. H. EGGENBERGER.—Handbuch inn. Sekretion, III, página 815.
23. CARTER.—Cit. H. EGGENBERGER, pág. 791.
24. A. CHATIN.—Cit. H. EGGENBERGER, pág. 789.
25. H. FELLEMBERG.—Cit. H. EGGENBERGER, pág. 786 y por J. U. Dürst. Die Ursachen der Entstehung des Kropfes Hans Huber, 1941, pág. 342.
26. A. CHATIN.—Cit. EGGENBERGER, pág. 787.
27. J. F. McCLENDON.—Cit. EGGENBERGER, pág. 789.
28. A. C. CONNOR, R. E. SWENSON, C. W. PARK, E. L. GANLOFF, R. LIEBERMAN y M. G. CURTIS.—Surgery, 25, 510, 1949.
29. F. VIVANCO, F. RAMOS y J. M. PALACIOS.—Rev. Clin. Esp., 48, 7, 1953.
30. EDITORIAL.—Lancet, 6.707, 548, 1952.
31. A. W. SPENCE.—Brit. Med. J., 4.783, 934, 1952.
32. D. MARINE.—Cit. SPENCE.
33. M. N. MURRAY y cols.—Cit. SPENCE.

#### SUMMARY

A study is made of the iodine contents of water in various endemic goitre areas in the province of Granada. The iodine level was found to be remarkably low in the regions in which the disease is common. In immune regions, however, iodine levels superior to 1 microgram. The writers are in favour of the view that endemic goitre is due to lack of iodine in the diet, since the iodine contents of water are an index of the total deficit in the diet.

They recommend that the necessary steps be taken to ensure a prophylactic intake of complete salt (5 to 20 mg. of IK per kg. of salt).

#### ZUSAMMENFASSUNG

Man untersuchte den Jodgehalt des Wassers von verschiedenen Orten der Provinz Granada, wo endemischer Kropf vorherrscht; dabei fand man eine deutliche Reduktion des Jods in den befallenen Gegenden, wogegen die Jodwerte in den gesunden Gegenden mehr als ein Gamma betrugen. Man neigt zu der Ansicht, dass das Fehlen des Jods in der Nahrung als Grund für den endemischen Kropf anzusehen ist, weil der Jodgehalt des Wassers ein Index für das totale Defizit in der Nahrung ist.

Man glaubt, dass eine prophylaktische Propaganda mit kompletten, Salz (5-20 mg. JK pro kg. Salz) gemacht werden müsste.

#### RÉSUMÉ

On étudie le contenu de iode dans les eaux de différentes villes de la province de Grenade où il y a endémie goitreuse et on observe une descente sensible de iode dans les lieux atteints, tandis que dans les zones indemnes les valeurs de iode étaient supérieures à une gamma. On s'incline à croire que c'est le manque de iode dans la diète ce qui est la cause du goitre endémique, puisque le contenu de iode dans les eaux est un indice du déficit global dans la diète.

On considerera nécessaire initier une campagne prophylactique avec le sel complet (5 a 20 mg. de IK par kg. de sel).