

Efecto bociógeno de la leche. II. Contenido de tiocianato en la leche como posible factor etiológico del bocio experimental *

M. Muñoz-Rodríguez

Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra.
Pamplona (España)

(Recibido el 24 de octubre de 1969)

M. MUÑOZ-RODRIGUEZ. *Goiter-inducing Effect of Milk. II. Thiocyanate Content in Milk as a Possible Etiologic Factor of Experimental Goiter.* R. esp. Fisiol., 26, 197-202, 1970.

For one year two groups of female Wistar rats were fed on milk. The experimental group (group A) was fed on milk from a goitrous area and the control group (group B) was fed on regular farm milk.

In eight different phases of the experiment throughout one year thiocyanate content of both kinds of milk, amount of thiocyanate in serum of both groups of rats and rate of thiocyanate elimination in urine were under study.

Thiocyanate content was constantly and significantly higher in the milk from goiterous source ($P < 0.001$). Correspondently, the amount of thiocyanate in serum and the rate of thiocyanate elimination in urine were also higher in rats of group A.

There was no evidence in any of the phases of the experiment of an increase of thyroid size. However, the second generation of both groups of rats showed goiter, although much more apparent in those rats fed on milk of goiterous origin.

Finally, these results support the multifactorial hypothesis of the etiology of endemic goiter, and point out the need to prolong any experiment focusing on a biological phenomenon depending on time for the sequential action of several different factors.

Como continuación de un trabajo anterior (15), se pretende aquí referir el papel que puede desempeñar el tiocianato en la etiología del bocio endémico en una zona anteriormente estudiada (10-13).

Material y métodos

A lo largo de un año se fueron separando, en diferentes períodos, seis ratas

de cada lote en jaulas metabólicas para poder llevar a cabo el estudio del balance del yodo y al mismo tiempo se analizó en cada período de experiencia el contenido de tiocianato en la leche de ambos orígenes y en el suero de ambos lotes de ratas, según el método de ALBRIDGE (1). También se hicieron estudios del contenido del tiocianato en la orina usando un método mixto; en una primera fase se procedió a la oxidación del tiocianato a cianuro en cámara de microdifusión de Conway, según método de BOULANGE *et al.* (4) y posteriormente la reacción de coloración se

* Este trabajo se ha llevado a cabo con ayuda de una beca de «Iniciación a la investigación» del Patronato de Igualdad de Oportunidades de la Comisaría de Protección Escolar.

llevó a cabo por el proceder de ALBRIDGE (1).

Resultados

Como puede verse en la tabla I, a lo largo de toda la experiencia, los valores de tiocianatos fueron significativamente más elevados en la leche de zona bociosa (entre $5,5 \pm 1$ y $11 \pm 3,3$ γ/ml) que en la leche usada como control (de $2,66 \pm 0,8$ a $4,8 \pm 2,1$ γ/ml).

Paralelamente puede observarse cómo los sueros de las ratas del lote A contienen más tiocianato, de 10 ± 2 a $4,12 \pm 1,13$ γ/ml , que los sueros de las ratas del lote B, de $5,12 \pm 1,55$ a $2,3 \pm 0,87$ γ/ml . Para una mayor garantía se determinó el tiocianato en suero de ratas tomando dieta habitual de laboratorio, obteniéndose un valor medio de $2,12 \pm 1,1$ γ/ml entre 18 ratas.

Igualmente la eliminación urinaria de tiocianato en 24 horas en ambos lotes de ratas demuestra un valor significativamente más elevado para las ratas que tomaron leche de zona bociosa.

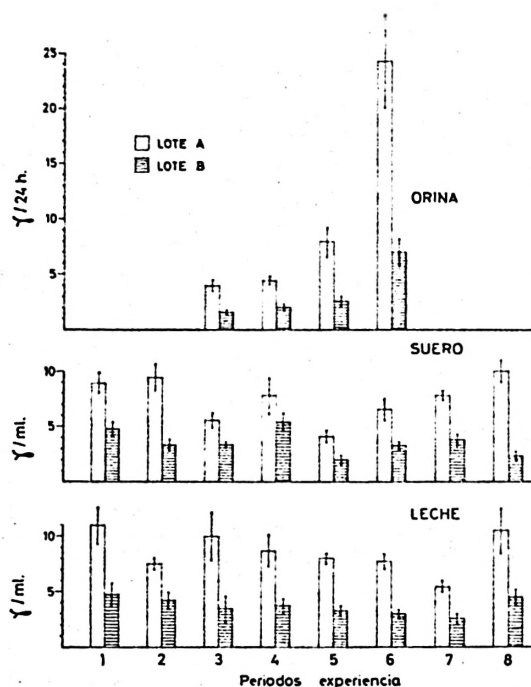


Fig. 1. Contenido de tiocianato en la leche de origen bocioso □ y en la leche de control ▨. Eliminación urinaria de tiocianato y su contenido en el suero en ambos lotes de ratas.

Tabla I. Contenido de tiocianato en suero, orina y leche en cada uno de los periodos de experiencia.

La leche que tomaba el lote A procedía de zona bociosa. La leche que tomaba el lote B era de granja y fue usada como control. Los valores se expresan como promedios $\pm$ las desviaciones standard. (P es la probabilidad que resulta de comparar los promedios de cada lote de ratas o los lotes de cada tipo diferente de leche.)

Periodos de experiencia	Suero (γ/ml)		Orina ($\gamma/24$ h)		Leche (γ/ml)	
	Lote A	Lote B	Lote A	Lote B	Lote A	Lote B
1.º	8,95 $\pm$ 1,7 *	4,8 $\pm$ 1,2	—	—	11 $\pm$ 3,3 *	4,8 $\pm$ 2,1
2.º	9,38 $\pm$ 2,3 *	3,3 $\pm$ 1,1	—	—	7,6 $\pm$ 1,1 *	4,3 $\pm$ 1,5
3.º	5,63 $\pm$ 1,3 ***	3,3 $\pm$ 0,5	3,9 $\pm$ 1,1 *	1,56 $\pm$ 0,2	10 $\pm$ 4,3 *	3,5 $\pm$ 1,2
4.º	7,8 $\pm$ 3,3 ****	5,4 $\pm$ 1,5	4,6 $\pm$ 0,8 *	1,9 $\pm$ 0,6	8,7 $\pm$ 2,7 *	3,8 $\pm$ 1,3
5.º	4,1 $\pm$ 1,1 **	1,9 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 2,9 *	2,6 $\pm$ 1	8 $\pm$ 1 *	3,3 $\pm$ 1
6.º	6,6 $\pm$ 2 *	3,2 $\pm$ 0,8	24,4 $\pm$ 8,4 *	6,9 $\pm$ 2,6	7,8 $\pm$ 1,4 *	3 $\pm$ 0,7
7.º	7,8 $\pm$ 0,86 *	3,8 $\pm$ 1	—	—	5,5 $\pm$ 1 *	2,66 $\pm$ 0,8
8.º	10 $\pm$ 2 *	2,3 $\pm$ 0,87	—	—	10,5 $\pm$ 3,9 *	4,5 $\pm$ 1,3

* 0,05-0,02; ** 0,02-0,01; *** 0,01-0,001; **** < 0,001

Discusión

La acción antitiroidea del tiocianato se conoce desde hace años (2), así como su efecto bociógeno tanto en el hombre como en el animal de experimentación. Por otro lado, la leche (6), junto con las plantas principalmente de la familia de las *Brassicaceae* (9), poseen una elevada concentración de tiocianatos.

El presente estudio pone de manifiesto cómo la leche procedente de una zona bociosa donde las vacas se alimentan con nabo (40-50 kg/animal/día) durante los meses de noviembre-diciembre a abril-mayo, contiene una mayor concentración de tiocianato que la leche usada como control que procede de vacas de granja tomando un pienso regular sin nabo.

Es de destacar que a pesar de la diferente alimentación que hacen las vacas de la zona bociosa a lo largo del año (10), no se han observado variaciones importantes del contenido de tiocianato en la leche de este origen durante la experiencia. Pueden sólo señalarse unos valores más elevados al comienzo y final de la experiencia coincidiendo con la época de floración del nabo cuando su contenido en tiocianato es más elevado en la flor que igualmente ingiere el ganado. En otro trabajo (7) se ha comprobado que por esta época del año, tanto la hoja como la raíz del nabo cultivado en esta zona tienen menos contenido de tiocianato. El valor más bajo de tiocianato en la leche de la zona bociosa se obtuvo durante el VII período de experiencia (del 11 de diciembre al 15 de enero) sin que pueda darse una explicación a este hallazgo.

La leche usada como control ofreció unos valores más constantes a lo largo de todo el año, lo que puede relacionarse con la uniformidad de la dieta que toma el ganado de granja, que en nuestro caso estaba constituido por alfalfa, ensilaje — mezcla de boza-avena, desperdicio del guisante y pulpa de remolacha — y pienso

compuesto a base de cereales y harina de algodón.

El contenido de tiocianato en el suero se ha señalado con un índice que nos indicaría la presencia de sustancias bociógenas en la dieta (8). También se ha visto una correlación significativa entre el nivel de tiocianato en el suero y el tiroideo del ganado vacuno y el porcentaje de bocio endémico (3).

Como se ha referido en los resultados, los sueros de las ratas del lote A, en cualquier período de experiencia, tienen un contenido significativamente más elevado. Pero este hallazgo no se ha acompañado de un aumento de tamaño tiroideo en este mismo lote de ratas durante el primer año de experiencia. Así, los pesos de los tiroideos de las ratas del lote A variaron en cada período de experiencia de $5,96 \pm 0,78$ a $6,50 \pm 2,06$ mg/100 g de animal; en el lote B los pesos tiroideos fueron de $5,28 \pm 0,86$ a $7,6 \pm 1,07$ mg/100 g y los de las ratas controles dieron un peso medio entre 12 ratas de $5,47 \pm 1,17$.

No obstante, continuada la experiencia, se cruzaron ratas en estudio con machos normales haciendo alimentación corriente de laboratorio, y todos los animales que nacieron del lote A, al cabo de un año, presentaban bocio ($7,46 \pm 1,5$ mg/100; $P = 0,01-0,001$) pero también las ratas nacidas del lote B ($6,7 \pm 0,8$ mg/100; $P = 0,05-0,02$) (14).

A pesar de todo, la acción bociógena encontrada no es intensa, lo cual puede explicarse por una ingesta elevada de iodo por las ratas del lote A (15) que contrarrestaría el mecanismo antitiroideo del tiocianato. También puede pensarse que estas ratas no tomaron suficiente tiocianato como para desarrollar bocio en períodos breves de tiempo; en efecto, las ratas necesitan ingerir 500 γ diarias de tiocianato como mínimo para desarrollar bocio en períodos de tiempo relativamente breves (5) y en la presente experiencia las ratas no superaron las 400 γ diarias que sólo tomaron durante breves períodos de

tiempo; de acuerdo con ello no se afectaron la captación tiroidea de I^{131} ni los valores de PBI^{131} (14).

Además, habíamos observado que (7) cobayas alimentados durante 60 a 90 días con nabos procedentes de la misma zona bociosa que la leche que tomaban las ratas del lote A, no llegaron a desarrollar bocio a pesar de mostrar una fuerte inhibición de la captación tiroidea que en ningún animal superó el 1 % de la dosis de I^{131} administrada i.p. en 24 horas antes.

Finalmente, la eliminación urinaria de tiocianatos (o mejor como cianuro) en 24 horas, fue también mucho más elevada en las ratas del lote A. Sólo se llevó a cabo este estudio en cuatro períodos de experiencia, y la mayor eliminación durante el período sexto con respecto a los anteriores se debe a que a partir de entonces ambos lotes de ratas empezaron a tomar 40 ml de leche en lugar de los 30 ml diarios que venían tomando.

Es de interés señalar que la eliminación urinaria de tiocianato constituye un proceder más sencillo de estudiar que el contenido de este anión en el suero y por ello se ha propuesto como examen rutinario en las zonas de bocio endémico, una vez que se ha comprobado cómo los escolares de esta zona bociosa eliminan cantidades de tiocianato significativamente mayores que los escolares controles (1).

Como conclusión del presente trabajo puede establecerse que el efecto bociógeno de la leche comprobado a partir de la primera generación en las ratas que tomaban leche de una zona bociosa, aun cuando no muy evidente, es posible que guarde relación con su contenido en tiocianato. En las ratas que tomaban leche de granja cuyas vacas no ingieren nabo, el efecto bociógeno observado es más débil que en los animales del lote A y puede ponerse en relación de un lado con el menor contenido de iodo en la leche de granja y desde luego con la presencia en la leche de otros factores, distintos del tiocianato, que interfieran con el metabolismo introtiroidi-

deo del iodo. Por ello continúa apoyándose la tesis etiológica multifactorial como desencadenante del aumento del tamaño tiroideo, afirmándose la necesidad de estudios prolongados en el animal de experimentación cuando se quiera objetivar un fenómeno biológico que siempre requiere la gravitación de factores, pero sobre todo a lo largo de un tiempo adecuado para que tales factores realicen su acción siempre concatenada.

Resumen

Durante un año dos lotes de ratas hembras Wistar se han alimentado con leche. Un lote de ratas tomando leche de zona bociosa (lote A) y otro leche de granja usado como control (lote B).

A lo largo del año, en ocho períodos distintos de experiencia, se ha estudiado el contenido de tiocianato en ambas leches, sueros de ambos lotes de ratas y eliminación urinaria de tiocianato.

El contenido de tiocianato ha sido, de modo continuo, significativamente mayor en la leche de la zona bociosa ($P < 0,001$). Paralelamente el contenido de tiocianato en el suero y su eliminación urinaria han sido más elevados en las ratas del lote A.

En ningún momento de la experiencia ha podido evidenciarse aumento del tamaño tiroideo. Sin embargo, ambos lotes de ratas pertenecientes a la segunda generación presentaban bocio, aunque mucho más evidente en las ratas que tomaban leche de origen bocioso.

Como conclusión se apoya la tesis multifactorial en la etiología del bocio endémico y la necesidad de prolongar cualquier experiencia cuando en ella se quiera objetivar un fenómeno biológico que siempre requiere un tiempo adecuado para la concatenada acción de diferentes factores.

Bibliografía

1. ALBRIDGE, W. M.: *Analyst*, **69**, 262, 1944.
2. BARKER: *J. Amer. Med. Assoc.*, **106**, 762, 1936.
3. BOBEK, S. y A. PELEZARSKA: *Nature*, **198**, 1002, 1963.

4. BOULANGE, M. y K. HAN: *Clin. Chim. Acta*, **8**, 779, 1963.
5. BROADHEAD, G. D., I. B. PEARSON y G. M. WILLSON: *J. Endocrin*, **32**, 341, 1965.
6. BROADHEAD, G. D., I. B. PEARSON y G. M. WILLSON: *Brit. Med. J.*, **1**, 343, 1965.
7. GARCÍA DE JALÓN, J. y M. MUÑOZ R.: *R. esp. Fisiol.*, **26**, 53, 1970.
8. LANGER, P.: Natur, occurring goitrogens function symp. Smolenice. Czech., p. 281, 1962.
9. LANGER, P. y C. STOLC: *Z. Physiol. Chem.*, **335**, 312, 1964.
10. MUÑOZ R., M.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **8**, 149, 1964.
11. MUÑOZ R., M.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **8**, 159, 1964.
12. MUÑOZ R., M.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **10**, 27, 1966.
13. MUÑOZ R., M.: *Rev. Med. Univ. Navarra*, **11**, 149, 1967.
14. MUÑOZ R., M.: *R. esp. Fisiol.*, **26**, 203, 1970.
15. MUÑOZ R., M.: *R. esp. Fisiol.*, **26**, 189, 1970.

