



Colombia Médica

ISSN: 0120-8322

colombiamedica@correounivalle.edu.co

Universidad del Valle

Colombia

Zaninovic, Vladimir

Posible asociación de algunas enfermedades neurológicas con el consumo excesivo de la yuca mal
procesada y de otros vegetales neurotóxicos

Colombia Médica, vol. 34, núm. 2, 2003, pp. 82-91

Universidad del Valle

Cali, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=28334205>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Posible asociación de algunas enfermedades neurológicas con el consumo excesivo de la yuca mal procesada y de otros vegetales neurotóxicos**Vladimir Zaninovic', M.D.***

RESUMEN *El análisis de la epidemiología, toxicología y fisiopatología de algunas polineuropatías periféricas sugiere que puede ser debido al consumo excesivo y al proceso inadecuado de la yuca y de otros vegetales neurotóxicos. El cultivo, proceso y consumo de la yuca y sus derivados deben ser controlados por las entidades de salud pública y de seguridad industrial. Algunos casos de paraparesia espástica tropical podrían estar asociados con el consumo y proceso de la yuca.*

Palabras clave: Latirismo. Fitotóxicos. *Vicia sativa* ssp. Yuca. Polineuropatías. Glucósidos cianogénicos. Cianuro. Konzo. Paraparesia espástica tropical.

Las sustancias naturales derivadas de las plantas utilizadas como alimentos pueden causar impactos negativos en la salud de los seres humanos. La idea que tiene el público sobre la toxicología de las plantas es ingenua y simplista y se basa en la premisa que “unas pocas plantas son venenosas y no deben ser ingeridas, pero todas las plantas utilizadas como alimentos son nutritivas o medicinales y carecen de efectos tóxicos”. Es bien conocido que ciertos productos inmaduros derivados de las plantas pueden contener venenos, pero se asume que estos venenos desaparecen durante la maduración de los frutos. Las plantas activas farmacológicamente son consideradas promotoras de salud debido a que sus productos son de origen natural. El público se equivoca al no evaluar la presencia de sustancias potencialmente tóxicas en las plantas mientras clama por la exclusión de cualquier rastro de contaminación química causada por el hombre. Algunas plantas pueden contener más de un agente tóxico en sus derivados.

La vulnerabilidad de las poblaciones desprotegidas de los países o regiones pobres las obliga a depender de dietas monótonas derivadas de alimentos baratos obtenidos de cultivos fáciles y tolerantes al medio ambiente y a

las plagas. Las sequías, las inundaciones, los problemas de orden público y las guerras, aumentan la dependencia sobre algunos cultivos y los alimentos derivados de ellos.

Esta revisión se refiere a la revisión de estudios de alimento neurotóxicos, principalmente la yuca amarga (*Manihot esculenta* Crantz), como causa de enfermedades neurológicas. La yuca amarga, de la cual se obtiene almidón agrio, edulcorantes, saborizantes, preservativos de alimentos y alimentos para animales, contiene cianuro (ácido cianhídrico), uno de los venenos naturales más potentes y antiguos de la humanidad. Es obvio que la acción casi siempre mortal del cianuro se debe al consumo o inhalación de altas dosis, lo cual no sucede con la ingestión crónica de pequeñas dosis de yuca amarga, cassava en inglés y manioca o mandioca en portugués.

Como este trabajo está dirigido no sólo a médicos sino a nutricionistas y a personal que controla y maneja alimentos es saludable explicar que las neuropatías periféricas son enfermedades que afectan los nervios periféricos es decir los “cables conductores” que transmiten la información desde el sistema nervioso central (SNC) hacia los órganos periféricos y desde los órganos

periféricos hacia el SNC. Casi todos los nervios periféricos salen o llegan a la médula espinal y al tronco cerebral (bulbo, protuberancia y pedúnculos cerebrales) y sólo los nervios ópticos y ofactorios entran directamente de la periferia al cerebro.

Los nervios periféricos son como unos cables de electricidad. El centro del cable está constituido por los axones, uno microcables que tienen funciones metabólicas y transportan hacia y desde la periferia sustancias necesarias para la supervivencia y para el buen funcionamiento del sistema nervioso. Estos cables de doble vía están cubiertos por una especie de “plástico” (la mielina) que además de “aislante” sirve como conductor de los impulsos eléctricos que van y vienen hacia y desde la periferia. Los nervios periféricos pueden ser lesionados en la mielina (neuropatías mielínicas), en los axones (neuropatías axonales) y lo más común, en ambos componentes, como son las neuropatías periféricas mixtas o axomielínicas.

Las causas de las neuropatías periféricas pueden ser inflamatorias, vasculares, traumáticas, compresivas, inmunológicas, metabólicas, tóxicas y hereditarias. Entre los múltiples tóxicos que causan neuropatías periféricas se encuentran agentes farmacológicos, industriales, ocupacionales, productos biológicos y agentes ambientales entre

* Profesor Titular Emérito (r), Neurología Clínica, Universidad del Valle, Cali.
e-mail: vlazani@univalle.edu.co

los cuales se encuentran¹:

Medicamentos. Cloranfenicol (antibiótico), clioquinol, Enterovioformo® (amebicida y antidiarreico), dapsone (usado contra la lepra y en algunas enfermedades dermatológicas), difenilhidantoinato, Epamin® (anticonvulsivante), disulfiran (tratamiento del alcoholismo crónico), etionamida (antituberculoso), oro (artritis reumatoidea), glutetimida, Doriden® (sedante e hipnótico similar a la talidomida), hidralazina, Apresolina® (antihipertensivo), isoniácida (el más efectivo y barato tratamiento contra la tuberculosis), metronidazol, Flagyl® (antiamebiano y efectivo contra infecciones por bacterias anaeróbicas), misonidazol (utilizado como sensibilizador para la radioterapia del cáncer), nitrofurantoina, Furadantina® (tratamiento de infecciones del tracto urinario, óxido nitroso (anestésico dental), maleato de perhexilina, Pexid® (para la angina de pecho), platino, Cis Platinum® (anticanceroso), piridoxina, vitamina B6 (en dosis mayores de 2 gramos diarios produce neuropatía sensitiva), cianuro de sodio (usado en anemia de células falciformes), talidomida (sedante e hipnótico), vincristina, Oncovin® (tratamiento de leucemias, linfomas y de algunos tumores sólidos), capsaicina (derivado del ají picante utilizado para dolores neurálgicos y colchicina (usado contra la gota).

Agentes industriales ocupacionales, productos biológicos y agentes ambientales. Monómero de la acrilamida (polimerización de monómeros), arsénico inorgánico (industrias del cobre y plomo), disulfato de carbono (producción de fibras de rayón y de películas de celofán), dimetilaminopropionitrilo (DMAPN) (en la fabricación de espuma de poliuretano), ácido diclorofenoxiacético (2-4-D) (herbicida), toxina diftérica (utilizada experimentalmente), hexacarbonos (solvente

y componente de lacas, colas y adelgazador de pegantes «thinners»), óxido de etileno (para esterilización de materiales biomédicos sensibles al calor), plomo (industrias de fundición, fábricas de baterías, trabajos de demolición y en la reparación de radiadores de automóviles), metilbromuro (fumigantes, extinguidores de fuego, refrigerantes e insecticidas), ésteres organofosforados (insecticidas, aditivos para el petróleo, modificadores de plásticos) pesticidas, antihelmínticos, sustancias utilizadas como gases biológicos para la guerra, triortocresilfosfato (TOCP) (ablandador de plásticos y como lubricante para altas temperaturas), talio (rodenticida e insecticida), tricloroetileno (TCE) (lavandería en seco, producción de caucho y desengrasante), mercurio (baterías electrónicas y termómetros) y fenol (alcohol utilizado en medicina para tratar dolores neurálgicos y espasticidad).

ALIMENTOS ASOCIADOS CON SÍNDROMES NEUROLÓGICOS

Es oportuno mencionar la dogmática frase del gran fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878): «*Tout est poison, rien n'est pas poison, c'est une question de dose*». «*Todo es tóxico, nada es tóxico, todo depende de la dosis*». Hoy tendríamos que agregarle: «*y de la vía y velocidad de administración y de la cronicidad de la exposición*».

1. Yuca, cassava, mandioca o tapioca. *Manihot esculenta* Crantz. Planta de la familia de las euforbiáceas nativa de las Américas tropicales donde se cultiva extensamente al igual que en África y Asia tropicales. Tiene hojas y raíces alimentarias, siempre y cuando éstas sean preparadas adecuadamente. Tanto las hojas como las raíces contienen cantidades apreciables de glicósidos cianogénicos y deben ser procesadas

adecuadamente para evitar la aparición de efectos tóxicos. La yuca puede ser dulce o amarga. Debe evitarse el eufemismo de “yuca menos dulce” para denominar a la yuca amarga (bitter cassava). La yuca amarga es de consumo popular y está en aumento debido a que su cultivo es más barato pues es resistente a la mayoría de las plagas porque su cáscara contiene una insecticida que también es tóxica.

Los cultivos extensos empezaron en Brasil, Colombia y Jamaica y de allí se difundieron a África Occidental, India, Tailandia e Indonesia. La yuca es un cultivo de fácil manejo. Hoy en día la yuca o cassava es una de las más importantes plantas alimenticias en las regiones húmedas tropicales.

La planta de yuca produce una sabia o jugo lechoso que contiene el glicósido cianogénico venenoso la linamarina. Los indígenas suramericanos le extraen el veneno con un dispositivo especial llamado “tipiti”. El hecho de hervir, procesar con vapor y el hornear elimina la mayoría de la linamarina². No siempre se detoxifica la yuca de manera correcta y, además, la variedad que más se utiliza en la industria es la yuca amarga (bitter cassava) la más tóxica pero también la más rentable. La variedad Tailandia-8 (Thai 8) tiene 650 partes por millón (ppm) de cianuro mientras que la variedad M Colombia 1468 tiene 100 ppm. La variedad Thai 8 es la más rentable pero también la más peligrosa. La producción de ácido cianhídrico (cianuro) depende de la biosíntesis de glucósidos glicogénicos (GCs) y de la existencia o ausencia de las enzimas que los degradan.

Con la destrucción de las células que componen la yuca se produce la liberación de la linamarina que estaba dentro de las células del vegetal. De este proceso salen la linamarina (97%) y la lotaaustralina (3%), los dos componentes cianogénicos. La linamarina con

el agua y bajo la acción de la enzima linamarasa produce glucosa (azúcar) y cianohidrina-acetona. La cianohidrina bajo la acción de la enzima dihidronitrilasa produce cianuro de hidrógeno (HCN) y acetona. Una parte del cianuro se volatiliza y se mezcla con el aire y la otra se mezcla con el agua. La acetona es eliminada (Gráfica 1)³.

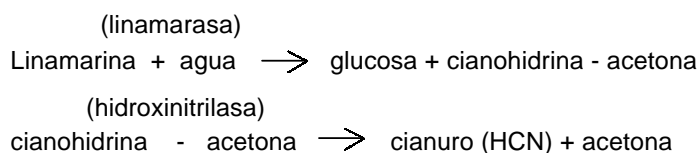
La manera más importante por la cual los compuestos cianogénicos causan toxicidad es mediante la formación del cianuro que bloquea la capacidad de transportar oxígeno de los glóbulos rojos de la sangre. La dosis mortal de cianuro es 1 mg por kilo de peso corporal. Es decir, una persona de 60 kg muere si ingiere 60 mg de cianuro derivado de materia prima seca.

Al analizar los datos toxicológicos anteriores en compuestos alimenticios se puede observar qué tan fácil es envenenarse con cianuro. El ganado vacuno y caprino puede ser expuesto a un alto riesgo. Hay que tener en cuenta que el sistema digestivo y las enzimas de los ganados no son iguales al de los humanos y que los tóxicos pueden afectar de manera distinta a diferentes especies.

En el Cuadro 1 aparece en orden descendente⁴ los alimentos para seres humanos y animales que más contienen cianuro.

2. *Vicia sativa*. No hay duda que la semilla de *V. sativa* tiene un alto contenido de proteínas (28% a 32%) y es un buen alimento para los rumiantes como el ganado y las ovejas pero se debe prohibir su utilización en individuos monogástricos como los seres humanos y las aves de corral por la reconocida neurotoxicidad. Cuba y posiblemente Colombia también consumieron parte de las grandes exportaciones de esta leguminosa utilizada como alimento para animales.

Estas falsas lentejas (algarroba, alberjana o arvejona) (common vetch,



Gráfica 1. Producción de ácido cianhídrico

Cuadro 1
Alimentos para seres humanos y animales que contienen cianuro

Alimento	mg de cianuro por 100 g de planta
Puntas de bambú o guadilla	800
Cereza silvestre	140-370
Sorgo o millo	250
Hojas de yuca	104
Raíces de yuca	53

Tomado de: Cheeke PR. Cassava. *Manihot esculenta*. In *Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants*. 1998.

Vicia sativa ssp., *sativa* cv, blanchefleur) contienen cialoalaninas, sustancias tóxicas que producen neuropatías periféricas en humanos pero no en el ganado⁵.

3. *Lathyrus sativus* (chickling vetch, chickling pea, grass pea, chícharo en Chile, garbanzo de yerba o fríjol de yerba). El *Lathyrus sativus* causa una de las enfermedades neurológicas más antiguas de la humanidad llamada latirismo, enfermedad de la médula espinal similar a la paraparesia espástica tropical (PET), común en el Pacífico colombiano. El latirismo es de presentación aguda, horas a días, y no lentamente progresiva (semanas a meses) como es la PET. Se presenta en epidemias en las épocas de hambruna como las guerras, las sequías y las inundaciones. El latirismo es producido por la ingestión crónica del aminoácido excitatorio L-βOAA (L-β-N-Oxalyl-Amino-L-Alanina), que lesiona las conexiones motoras entre el cerebro y la médula espinal de los primates y de los humanos⁶.

ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS ASOCIADAS CON EL CONSUMO DE FITOTÓXICOS

Neuropatía tropical. Strachan en 1888⁷ informó por primera vez como neuropatía tropical (NT) una forma de polineuropatía periférica («neuritis»). Los signos y síntomas principales fueron hormigueos y adormecimientos en las manos y pies, visión borrosa, sordeza uni o bilateral, dolores de cadera y articulaciones, estomatoglositis, dermatitis urogenital, cambios sensitivos y motores que correspondían a la distribución anatómica de los nervios periféricos, ausencia de reflejos osteotendinosos, ataxia de la marcha, hiperemia retiniana y a veces atrofia óptica, uni o bilateral. En algunos casos crónicos se presentaron cambios mentales y demencia. Como además se encontraron cambios en la piel similares a los que se observan en la desnutrición, se consideró que las dietas deficientes y algunas toxinas o tóxicos ambientales

podrían ser la causa de este pleomórfico síndrome, más frecuente en las clases pobres y desnutridas de los trópicos.

La NT ha sido descrita en toda África, en las Guyanas, Jamaica, Trinidad, Sri Lanka, Malasia, sur de India, Filipinas y suroriente de Asia. Como los síndromes variaban entre las regiones se consideró que eran varios los defectos nutricionales y varias las toxinas o tóxicos causantes. Esto no debe sorprender porque la energía del sistema nervioso central y periférico depende principalmente de los carbohidratos (los cuales no se almacenan en el sistema nervioso) y de un conjunto complejo de sistemas enzimáticos que gobiernan y controlan el uso de esta energía, incluidas las vitaminas B1 (tiamina), ácido nicotínico, riboflavina, B6 (piridoxina), ácido fólico y la vitamina B12. Estos sistemas y vitaminas son susceptibles de ser inactivados por tóxicos y toxinas, y de manera especial por el cianuro o ácido cianhídrico (HCN) que contiene la yuca

En 1934 y 1937 Moore^{8,9} en Nigeria sugirió que la dieta a base de yuca (*Manihot esculenta*) era la causa de la NT. En 1935 y 1936, Clark^{10,11} postuló que la NT era causada por el consumo crónico del ácido hidrocianico (cianhídrico) liberado mediante la hidrólisis enzimática o ácida, del glicósido linamarina presente en grandes concentraciones en los tegumentos de la raíz de la yuca y estableció que la cantidad de tiocianato en la orina y en la saliva de los pacientes era mayor que en los casos controles. La NT afecta por igual a hombres y mujeres y es rara antes de los 10 años. La mayoría de los pacientes están entre los 50 y 60 años de edad y son de clase socioeconómica baja. La dieta es principalmente derivada de yuca y sus derivados, con suplementos de ñame, maíz, arroz, vegetales y proteínas animales.

Fue Osuntokun¹² de Nigeria quien

con métodos estadísticos y con análisis bioquímicos demostró en 1981 que la NT y algunas otras polineuropatías similares eran causadas por la intoxicación crónica por cianuro derivado de la yuca o cassava.

Konzo o buka-buka («piernas tiezas»). La konzo es una enfermedad neurológica inicialmente descrita en África que produce una parálisis espástica rápida (en minutos a horas) de los miembros inferiores (paraparesia); puede comprometer los brazos. Además de la dificultad progresiva para caminar se presenta urgencia o retención urinaria, estreñimiento, dolor lumbar e impotencia. Al examen neurológico se encuentran signos de lesión del sistema corticoespinal como hiperreflexia, signo de Babinski, clonus y espasticidad. Puede haber dificultad para hablar y visión borrosa durante un mes. Algunos pacientes quedan con disartria y atrofia óptica. La mayoría de los pacientes llegan a necesitar uno o dos bastones y 10% quedan en silla de ruedas. Pueden presentar otras recurrencias años después¹³.

Ha habido epidemias de konzo en varios países africanos como República del Congo (antigua Zaire), Mozambique, Tanzania y República Central del África. Los brotes epidémicos se han presentado en personas pobres que viven en áreas rurales con prevalencias de hasta 7% en la población general¹⁴.

Los estudios epidemiológicos demostraron que la konzo se debía al consumo excesivo de yuca amarga procesada inadecuadamente, la cual contenía glucósidos cianogénicos que no fueron removidos antes del consumo¹⁵ sumado a una pobre ingesta de proteínas. Ninguno de los pacientes tenían anticuerpos contra los retrovirus HTLV-I ni VIH¹⁶. La konzo es la principal causa de dificultad para caminar en Zaire, país de África Ecuatorial similar a Colombia no sólo desde el punto de

vista geográfico sino desde el punto de vista racial y sociopolítico.

Las únicas dos autopsias de pacientes con konzo fueron hechas en 1937 y no mostraron anomalías¹⁷, al igual que las resonancias magnéticas cerebrales realizadas en 1994¹³. Las respuestas motoras a la estimulación magnética transcranial fueron ausentes tanto en las piernas paralizadas como en los brazos normales¹⁸. Más de 3,700 casos habrían sido confirmados en 1994 y la gran mayoría se presentaron durante el verano y las sequías. No se ha informado ningún caso en niños menores de 2.5 años y la incidencia es mayor en mujeres en edad reproductiva.

Se observaron grandes variaciones geográficas en la ocurrencia de los casos en la mayoría de las regiones afectadas. En casi todas las aldeas afectadas la prevalencia varió de 2% a 5%, mientras que a una distancia de 20 km o menos era 0%. Como casi todos los pacientes eran pobres sólo unos pocos fueron admitidos a hospitales con recursos y personal especializado.

Después de haberse descartado causas infecciosas, degenerativas, hereditarias, virales y retrovirales (todos los casos son seronegativos al HTLV-I y al VIH) la creencia actual es que la konzo es secundaria a un trastorno metabólico resultante de la combinación de una dieta monótona a base de yuca amarga la cual produce cianuro, asociada con una baja ingesta de aminoácidos sulfurados lo cual provee el sustrato para que el cianuro se convierta en tiocinatos¹⁹.

La cadena de acontecimientos en las epidemias de konzo sería:

1. Cultivos de yuca amarga en áreas rurales pobres.
2. Inadecuado manejo de las hojas o de la raíz de la yuca amarga, lo cual se evidencia por los altos niveles de linamarina y cianohidrina.
3. Alta ingesta o absorción de cianuro demostrable por niveles elevados

de tiocianatos en sangre y en orina.

4. Baja ingesta de alimentos ricos en aminoácidos sulfurados demostradas por bajos niveles urinarios de sulfatos inorgánicos y niveles altos de cianuro.

Neuropatía atáxica tropical (*tropical ataxic neuropathy-TAN*). Es una combinación de mielopatía, atrofia óptica, sordera neurosensorial y polineuropatía periférica simétrica. Los pacientes tienen una marcha de “borracho” (atáxica) y el síndrome progresa lentamente durante años. Afecta por igual a hombres y mujeres y la mayor incidencia es entre los 50 y 60 años. Siempre se presenta en las personas más pobres.

Al examen se encuentra arreflexia osteotendinosa en 80% de los casos e hiperreflexia en el 20% restante debido a una mielopatía asociada. Parece que además de la ingesta prolongada de yuca mal procesada y a la poca ingesta de proteínas hay otros factores alimenticios y/o metabólicos asociados con esta entidad que sin duda existe en Colombia y no se diagnostica o se confunde con otras entidades neurológicas parecidas.

La ingesta de plantas alimenticias constituye una fuente importante de exposición al cianuro especialmente en las clases socioeconómicas bajas de las regiones tropicales y subtropicales del mundo. La yuca es el cuarto producto de cosecha en el mundo tropical y unos 700 millones de personas la consumen. Produce más carbohidratos por hectárea que cualquier otra planta pero con muy baja cantidad de proteínas²⁰.

La cianogénesis (producción de cianuro) debida a la destrucción de las células de la yuca produce la liberación de linamarina (97%) y la lotaustralina (3%) que son los *glicógenos cianogénicos* (GC). Las sequías y los suelos pobres aumentan los niveles de GC y entre más amarga sea la yuca más resis-

tente será a las plagas y por esto es más barata y se consume más. La secuencia química para la producción de cianuro a partir de la linamarina de la yuca se mostró anteriormente (*vide supra*).

Neuropatías periféricas en Colombia. Se ha visto un aumento notorio en Colombia y en Suramérica de las neuropatías periféricas y del síndrome de Guillain-Barré (SGB). El SGB se diagnostica con cinco de los siguientes criterios:

1. Afecta todas las edades sin distinción de sexo y por lo general los pacientes llegan en estado afebril.
2. Se acompaña de adormecimiento y hormigueos en miembros inferiores y/o en superiores, generalmente antes de que aparezca la parálisis.
2. La debilidad en las extremidades es rápida y progresiva.
4. Se aprecia hipoestesia e hipoalgesia que se describe como en «guante y media».
5. Hay pérdida o disminución simétrica de los reflejos osteotendinosos.
6. Mejoría antes de la cuarta semana.
7. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) hay hiperproteinorrea (100-1000 mg%) sin pleocitosis.
8. Ocurre recuperación total usualmente entre 3 y 6 meses. La hiporreflexia puede durar meses o más.
9. Cuando ocurre muerte, ésta es por falla respiratoria en los primeros estadíos.

En el Hospital Universitario del Valle (HUV) se observó un aumento de casos a partir de 1964²¹, hecho ya informado por Correa *et al.*²² en 1969 en Antioquia. Al analizar la distribución por meses, se notó una mayor acumulación de casos en enero y junio. De los 340 casos de SGB evaluados entre 1957 y 1975 en el HUV²¹, 51.6% fueron provenientes de Cali. A partir de 1966 se comenzó a observar un aumento en el número de casos de las otras ciudades del Valle, alcanzando una cifra

mayor que Cali en 1968.

Del total de 340 casos 187 (55%) fueron hombres y 153 (45%) mujeres. En cuanto a la edad 190 (55%) eran adultos y 150 (43.1%) menores de 14 años de edad. La paciente más joven era una niña de 9 meses de edad y el paciente mayor un hombre de 71 años.

La distribución de los casos de Guillain-Barré según la ocupación fue hogar (16.8%), agricultores (7.9%) y comerciantes (2.9%). El resto (72%) tenía otras ocupaciones.

Uno de los hallazgos más llamativos de los trabajos en mención fue el aumento en el número de casos a partir de 1964. En Itagüí (Antioquia)²² un mes antes de la epidemia de polineuropatías de aparición aguda hubo un aumento del doble para las afecciones gastrointestinales y del triple para las del tracto respiratorio superior. Es curioso que un aumento similar al observado en el HUV ocurrió en Medellín²³ y en Bogotá²⁴ en el mismo año. En 1968, año en que se presentó el mayor número de casos en el HUV, se presentó también el mayor número de casos en el Hospital Militar de Bogotá coincidiendo este hecho con la duplicación de casos en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl de Medellín y con la epidemia en Itagüí (Antioquia).

Como algunos autores han relacionado este síndrome con tóxicos^{22,25}, se investigó la asociación entre el SGB y el uso de pesticidas en agricultores, fumigadores, obreros industriales y pintores sin lograr encontrar relación importante entre estas sustancias tóxicas y el SGB aún considerándolas en conjunto. Con los resultados encontrados se sospechó la posibilidad de algún contaminante ambiental químico que estuviera originando el síndrome de Guillain-Barré.

Estudios epidemiológicos recientes muestran que las neuropatías periféricas constituyen la segunda causa de enfer-

medades neurológicas en Bucaramanga, Piedecuesta y Aratoca en el departamento de Santander^{26,27} (Cuadros 2 y 3), y el tercer lugar en el Valle del Cauca, después de las migrañas y las demencias²⁸ (Cuadro 4).

En una visita (julio 23, 2002) al Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT), Palmira, Valle, se pudo constatar que la variedad Tailandia-8 (Thai-8), una de las más utilizadas en Colombia, tiene 650 partes por millón (ppm) de cianuro mientras que la variedad M-Colombia-1468 sólo tiene 100 ppm. La variedad Thai-8 es más rentable pero también más peligrosa.

La epidemia de neuropatías en Cuba. Durante el segundo semestre de 1991 se presentó un número inusitado de casos de neuropatía óptica en Cuba en la provincia de Pinar del Río, en el extremo occidental de la isla²⁹. Los pacientes se quejaban de pérdida de peso, visión borrosa, fotofobia y disminución progresiva de la agudeza visual en un período de 1 a 4 semanas.

En el momento se hizo un diagnóstico de ambliopía por tabaco y alcohol y se mencionó la posibilidad de una neuropatía óptica de etiología tóxico-nutricional. A finales del mes de julio de 1992 se había informado un total de 168 casos, todos en la provincia de Pinar del Río. En diciembre del mismo año los casos habían aumentado a 472 y ya se informaban nuevos casos en La Habana, Espíritu Santo, Holguín y Santiago de Cuba, además de Pinar del Río, 5 de las 14 provincias de Cuba.

Se observó igualmente un cambio en el patrón de la enfermedad. Se presentaron casos con quejas de dolor en las extremidades (superiores e inferiores) hormigueos y adormecimiento sobre todo en las piernas, y en especial los tobillos, sensación de quemadura en las plantas de los pies, debilidad en las piernas, aumento de la frecuencia uri-

Cuadro 2
Enfermedades neurológicas en el departamento de Santander

Enfermedad	Proporción Nº casos x 1,000 habitantes			
	Bucaramanga	Piedecuesta	Aratoca	Total
Migraña	199.4	215.3	189.3	198.8
Neuropatía periférica	40.2	6.9	22.1	26.8
Epilepsia	16.1	17.4	33.1	22.7
Enfermedad cerebro-vascular	16.1	20.8	16.5*	17.2
Demencia	9.6	54.3	10.5	17.9
Enfermedades extrapiramidales	6.4	20.8	3.7	8.3

* Mayores de 50 años

Adaptado de: Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE, Bautista L, Vesga E, Gamboa N. Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Rev Colomb Neurol* 2002; 34: 1035-1043.

Cuadro 3
Prevalencia de enfermedades neurológicas en Aratoca, un área rural de Santander, Colombia

Enfermedad	Total	Hombres	Mujeres	Personas x 1,000 habitantes
Migraña	103	32	71	189.3
Epilepsia	18	10	8	33.0
Neuropatía periférica	12	4	8	22.1
Enfermedad cerebro vascular	10	1	9	4.7
Demencia	2	1	1	10.5

Adaptado de: Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE. Estudio neuroepidemiológico en Aratoca, en un área rural del oriente colombiano. *Rev Med Chile* 2002; 130: 191-199.

Cuadro 4
Prevalencia de las enfermedades neurológicas en la región suroccidental de Colombia

Enfermedad	Prevalencia global ajustada por edad por 1,000 habitantes
Migraña	65.3
Demencia	21.9
Neuropatías periféricas	14.4
Enfermedad cerebrovascular	6.8
Epilepsia	3.9

Adaptado de: Takeuchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Colomb Med* 1999; 30: 74-81.

naria, urgencia para orinar y en algunos casos incontinencia urinaria. Estos casos predominaban entre las mujeres, de edad media y se caracterizaban clínicamente por pérdida de la percepción bilateral y simétrica vibratoria, al tacto, y al dolor principalmente en los pies y en las manos. Otros pacientes presentaban reflejos disminuidos o ausentes en los talones, mientras otros mostraban reflejos rotulianos exagerados, presen-

cia de respuestas cruzadas de los adductores con o sin el signo de Babinsky.

Estos hallazgos fueron consistentes con una neuropatía periférica sensitiva y con una mielopatía dorsolateral asociados a veces con una neuropatía óptica. Los casos oculares puros, forma de neuropatía óptica, y los casos mixtos, forma de neuropatía mielo-óptica, se siguieron presentando también. Otros signos observados fueron la pérdida

auditiva neurosensorial, ataxia sensorial, disfonía y disfagia. Las biopsias de los nervios surales fueron compatibles con una axonopatía distal que en neurología casi siempre es de causa nutricional, tóxica, metabólica o hereditaria.

En los primeros meses de 1993 ocurrió un aumento exponencial en el número de casos en todas las provincias de Cuba, exigiendo la atención inmediata de seis grupos científicos de 55 instituciones y de la Presidencia de la República. Al 18 de junio de 1993 el total de casos informados era de 45,584 con una tasa de prevalencia de 418,7 por cien mil. La mayoría de los casos (86.6%) fue del grupo de edad de 25 a 64 años, con un rango entre los 4 y los 75 años. Existió una mayor incidencia en mujeres que en hombres. La distribución geográfica de la epidemia mostró un gradiente de mayor a menor de occidente a oriente de la isla.

La evaluación, el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes requirió una movilización masiva de los recursos humanos, incluyendo un aumento del 30% del número de camas hospitalarias, la participación de los 18,000 médicos de familia, la creación y dotación de 60 centros de apoyo en todas las provincias y la ayuda de oftalmólogos, neurólogos e internistas equipados con instrumental adecuado.

Todos los pacientes recibieron tratamiento con vitaminas del complejo B por vía parenteral. La mayoría de los pacientes mostraron una mejoría significativa excepto aquellos que habían tenido daño del nervio óptico. Algunos enfermos presentaron recaídas. No hubo casos fatales.

La causa de la neuropatía epidémica cubana fue multifactorial con elementos de deficiencia nutricional y un probable factor neurotóxico. Sin embargo, no se encontraron casos de desnutrición proteico-calórica en los pacientes.

Los resultados mostraron niveles no tóxicos de pesticidas, metales pesados, ni metanol. Se consideró que la intoxicación crónica por cianuro a partir del consumo de alimentos como la yuca, era en parte la responsable de la epidemia.

Como resultado de las dificultades económicas en Cuba, aunque no se observó una clara desnutrición en la población, se supo que los enfermos tenían una disminución en la ingesta de proteínas, restricciones en los alimentos disponibles, introducción de alimentos sustitutivos nuevos y aumento en la producción y consumo de productos vegetales principalmente la yuca lo mismo que problemas de almacenamiento y refrigeración de los comestibles por la frecuente y prolongada interrupción del fluido eléctrico durante esos años. La buena respuesta al tratamiento y al mejoramiento de las condiciones nutricionales, indican que la causa de la epidemia de neuropatías en Cuba fue producida por la combinación de factores neurotóxicos presentes en los alimentos.

En 1995 científicos cubanos y suecos³⁰ informaron sobre una investigación realizada en cubanos no fumadores después de consumir durante 3 días un total de 1 a 4 kg de yuca blanca hervida. Infortunadamente el estudio sólo demoró 3 días, sólo se evaluaron 9 personas en el primer experimento y 5 en el segundo, y sólo consumieron yuca blanca, la menos tóxica. De todas maneras los resultados fueron interesantes y abrieron nuevos campos de investigación.

La eliminación urinaria de linamarina aumentó de 0 a 19 $\mu\text{mol/l}$ (micromol x litro) en las primeras 12 horas y volvió a 0 $\mu\text{mol/l}$ en las siguientes 12 horas del primer experimento (9 adultos sanos). En el segundo experimento 5 adultos sanos y no fumadores consumieron una semana antes, 500 g de yuca blanca

de la misma cosecha pero congelada. Después de la ingesta de los 500 g de yuca blanca o dulce, las personas reasumieron una dieta normal, pero sin yuca. Los niveles de cianohidrina y ácido cianhídrico de las yucas habían sido medidos antes del consumo en los dos experimentos.

En el primer experimento todas las personas mostraron altos niveles de tiocianato en orina y la concentración de linamarina aumentó de 2 a 68 $\mu\text{mol/l}$.

Se aceptó que la harina de yuca amarga causante de la kongo y de algunas de las polineuropatías periféricas en la gente pobre de África Ecuatorial contenía niveles 10 veces más altos de sustancias cianogénicas demostrado por niveles urinarios de 1.000 $\mu\text{mol/l}$ ¹⁵.

Es bien conocido que algunos animales pueden metabolizar la linamarina a otros compuestos diferentes al cianuro y al tiocianato³¹. Esto no es sólo importante desde el punto de vista práctico sino que explicaría también por qué se encuentra en la orina apenas 30% de toda la linamarina ingerida. Es posible que el 70% restante se quede dentro del organismo y sería el causante del daño crónico en los seres humanos. En algunos individuos la microflora intestinal puede proporcionar β glucosidasas capaces de hidrolizar la linamarina, o estas enzimas pueden ser adquiridas a partir de otras fuentes alimenticias.

Debido a la crisis alimentaria por el bloqueo de Estados Unidos, Cuba tuvo que importar muchos alimentos. Entre estos se mencionó la importación de unas «lentejas baratas» ricas en proteínas. Australia exportaba una lenteja color rojo anaranjado como alimento para ganados y que de manera ilegal se estaba utilizando para consumo humano a un precio inferior a las lentejas genuinas.

Esas falsas lentejas (algarroba, alberjano o arvejona) (common vetch, *Vicia*

sativa ssp., *sativa* cv, blanchefleur) contienen cialalaninas, sustancias tóxicas que producen neuropatías periféricas en humanos pero no en el ganado. Es probable que la *Vicia sativa* o lenteja falsa haya llegado a Cuba no directamente de Australia sino a través de un tercer país. Lo peor es que el comercio fraudulento persiste, no sólo de las lentejas falsas sino de la harina derivada de ellas³².

En resumen, se puede asegurar hoy en día que la epidemia de neuropatías periféricas y mielopatías sucedida en Cuba entre 1991 y 1993 y que causó 45,584 casos registrados, fue de causa tóxica y alimentaria.

DISCUSIÓN

El presentar en Colombia a la yuca y sus derivados como una de las posibles causas de algunas polineuropatías no busca darle un carácter de sensacionalismo ni de alarmismo a este escrito. El fin primordial es llamar la atención de las entidades encargadas de la salud pública y estimular la investigación sobre este problema para prevenirlo antes que lleguemos a situaciones como las de África Tropical y Cuba.

En Colombia, al parecer todavía no hay situaciones tan extremas que produzcan epidemias de malnutrición con dietas monótonas aunque la situación sociopolítica hace prever que si no se toman medidas a tiempo sin duda se pueden presentar.

Con la yuca amarga se deben tomar medidas extremas de seguridad durante el proceso de preparación de alimentos y en la industria. Este proceso no siempre se hace adecuadamente por diversas razones y los humanos y animales quedan expuestos a la ingestión crónica de pequeñas dosis de tóxicos que, durante meses o años lesionarán al sistema nervioso central (SNC), cerebro, tronco cerebral y médula espinal y

al sistema nervioso periférico (SNP), nervios periféricos y órganos de los sentidos.

A pesar de ser necesario tener estos cuidados, en la visita con un ingeniero industrial a cultivos de yuca en Quindío, a microempresas procesadoras de yuca en el Valle del Cauca y a una planta productora de empacados de yuca en el Quindío fue aparente que existían deficiencias en la aplicación de criterios de seguridad industrial. No se utilizaban guantes impermeables durante la recolección de las hojas, tallos y tubérculos y los trabajadores no se lavaban las manos ni se bañaban al terminar su faena o antes de comer; las aguas residuales tóxicas se esparcían sin ningún control.

No existe duda de que el cianuro se absorbe por inhalación, por vía oral y por la piel. Durante el proceso de picado y secado no se utilizaron máscaras o caretas protectoras. El producto es empacado en sacos de polietileno y almacenado para su venta a las empresas que producen almidón, concentrados para alimentos de animales y productos congelados de la yuca en forma de croquetas, astillas o trozos. La planta empacadora visitada en el Quindío cumplía con los criterios de seguridad industrial y entregaba un producto de alta calidad y excelente presentación.

El problema de las neuropatías periféricas en los trópicos no es el consumo *per se* de la yuca sino la utilización de las variedades con mayor contenido de cianuro y el inadecuado manejo casero, rural e industrial de este vegetal que produce más harina por hectárea que cualquier otro vegetal, pero con un contenido muy bajo en proteínas. El verdadero problema lo constituye el manejo inadecuado a nivel casero y de la pequeña y mediana industria de la yuca. Los desechos de la yuca no deben ser arrojados a los ríos, riachuelos, quebradas, lagunas ni a ninguna otra

fuelle de agua que pueda ser utilizada por humanos y animales.

Los gases y aguas residuales derivados del proceso de la yuca tanto a nivel de las microempresas como a nivel industrial deben ser controlados con estrictos criterios de seguridad industrial. Ya existen en Colombia personas y empresas dedicadas a la producción de concentrados para animales que contienen hojas y tallos de la planta de yuca, que son las partes con mayor contenido de cianuro.

Los signos y síntomas principales de la exposición al cianuro son inespecíficos: dolor de cabeza, mareo o vértigo, pérdida del apetito y trastornos del sueño⁵.

El Departamento de Salud Humana de los Estados Unidos³³ dispone de regulaciones, recomendaciones y guías para evaluar la presencia de cianuro en los alimentos, el aire, agua y otras fuentes. Estas regulaciones y recomendaciones están disponibles y deberían ser aplicadas estrictamente en Colombia.

Como gran parte de las polineuropatías periféricas se quedan sin una explicación de la causa, se ha sindicado a virus como el del sarampión, paperas, rubeola, influenza A y B, varicela-zoster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, mononucleosis infecciosa, vaccinia, viruela, hepatitis, Coxsackie y ECHO, sin haberse podido demostrar la relación causa-efecto¹ con estos virus como tampoco con las infecciones por otros gérmenes como *Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella typhosa*, listeriosis, brucelosis, tularemia y ornitosis. En ninguna de estas infecciones se ha demostrado que los gérmenes mencionados sean la causa del SGB. Los tres retorvirus humanos (HTLV-I, VIH y HTLV-II) también han sido asociados con polineuropatías periféricas y con mielopatías.

Al tener en cuenta todo lo anterior no queda la menor duda de que los

cultivos y producción de yuca y sus derivados deben ser vigilados por las entidades de salud pública y de seguridad industrial y que la contaminación ambiental por cianuro debe ser penalizada.

A continuación se mencionan 42 agentes químicos, farmacológicos, biológicos y ambientales que producen neuropatías periféricas³⁴:

Monómero de la acrilamida (polimerización de monómeros), arsénico inorgánico (industrias del cobre y plomo), disulfato de carbono (producción de fibras de rayón y de películas de celofán), dimetilaminopropionitrilo (DMAPN) (en la fabricación de espuma de poliuretano), ácido diclorofenoxiacético (2-4-D) (herbicida), toxina diftérica (utilizada experimentalmente), hexacarbonos (solvente y componente de lacas, colas y adelgazador de pegantes «thinners»), óxido de etileno (para esterilización de materiales biomédicos sensibles al calor), plomo (industrias de fundición, fábricas de baterías, trabajos de demolición y en la reparación de radiadores de automóviles), metilbromuro (fumigantes, extinguidores de fuego, refrigerantes e insecticidas), ésteres organofosforados (insecticidas, aditivos para el petróleo, modificadores de plásticos) pesticidas, antihelmínticos, sustancias utilizadas como gases biológicos para la guerra, triortocresilfosfato (TOCP) (ablandador de plásticos y como lubricante para altas temperaturas), talio (rodenticida e insecticida), tricloroetileno (TCE) (lavandería en seco, producción de caucho y desengrasante), mercurio (baterías electrónicas y termómetros) y fenol (alcohol utilizado en medicina para tratar dolores neurálgicos y espasticidad).

CONCLUSIONES

1. La yuca y sus derivados contienen pequeñas cantidades de cianuro,

peligrosas para la salud de los humanos y de los animales.

2. Existen claras evidencias de que la hoja, los tallos y los tubérculos de la yuca amarga en exceso o por mal manejo producen enfermedades neurológicas en seres humanos, animales y lesionan el ambiente.
3. En Colombia algunos casos de neuropatías periféricas pueden deberse al proceso inadecuado y consumo excesivo de yuca y en especial de las variedades de yuca amarga con altos contenidos de glucósidos cianogénicos.
4. Las experiencias de otras regiones del mundo como África y Cuba deben ser tenidas en cuenta para evitar problemas serios de salud pública en Colombia.
5. El proceso y el consumo de las diferentes variedades de yuca deben ser vigilados y controlados por las entidades encargadas de la salud pública y de la seguridad industrial.
6. El manejo y desecho inadecuados de los derivados de la yuca debe ser penalizado por el daño que causan al ser humano, a los animales y al ambiente.

AGRADECIMIENTOS

A Jorge Eliécer Zuluaga, Ingeniero Industrial de la Universidad Central de Tulúa por el trabajo de campo y por la información sobre la seguridad industrial obtenida en las empresas dedicadas al proceso de la yuca en el Quindío y en el Valle del Cauca. A Teresa Sánchez, química del CIAT por la información acerca de las variedades de yuca, la medición y análisis y la revisión y sugerencias hechas. Al doctor Alberto Pradilla y a la doctora Cecilia de Plata, profesores de la Universidad del Valle y al doctor Gabriel Toro del Instituto Nacional de Salud de Bogotá por la revisión y sugerencias a este artículo.

Al doctor Gustavo Ordóñez, Gerente de ALIVAL de Cali, por sus ayuda económica para el trabajo de campo.

SUMMARY

Some toxicological and epidemiological aspects about bitter cassava, *Vicia sativa* and *Lathyrus sativus* derivatives are reviewed. The possible association of these vegetables with some peripheral neuropathies and with some sporadic cases of spastic paraparesis is proposed. Some recommendations are given.

Key words: Polineuropathies. Cyanogenic glucosides. Cyanide. Lathyrism. Phytotoxics. Tropical Spastic Paraparesis. Cassava. *Vicia sativa* ssp. Konzo.

REFERENCIAS

1. Schaumburg HH, Spencer PS, Thomas PK. Toxic neuropathy: Pharmaceutical agents. In *Disorders of peripheral nerves*. Contemporary Neurology Series. Philadelphia: FA Davis Company; 1983. p. 119-130.
2. Lötschert W, Beese G. Cassava, manioc, tapioca. *Manihot esculenta* Crantz. In *Tropical plants*. London, Glasgow, Sydney: Harper Collins Publishers; 2000.
3. Vetter J. Plant cyanogenic glycosides. *Toxicon* 2000; 38: 11-36.
4. Cheeke PR. Cassava. *Manihot esculenta*. In *Natural toxicants in feeds, forages and poisonous plants*. (en línea) 1998. (fecha de acceso 14 de mayo de 2002). Disponible en <http://www.ansci.cornell.edu/courses/as625/1999term/block/toxicity.html>
5. Tate ME, Enneking D. A mess of red pottage. *Nature* 1992; 359: 357-358.
6. Spencer PS. Intoxications of the nervous system. Part II. Vol. 21. Lathyrism. In De Wolff FA (ed.). *Handbook of clinical neurology*. New York: Elsevier Science; 1995. p. 1-20.
7. Strachan H. On a form of multiple neuritis prevalent in the West Indies. *Practitioner* 1888; 59: 477-484.
8. Moore DF. Retrobulbar neuritis and partial optic atrophy as sequelae of avitaminosis. *Ann Trop Med* 1934; 28: 295-303.
9. Moore DF. Nutritional retrobulbar neuritis followed by partial optic atrophy. *Lancet* 1937; i: 1225-1227.

10. Clark A. On the aetiology of pellagra and allied nutritional diseases. *W Afr Med J* 1935; 8: 7-9.
11. Clark A. Report on effects of certain poisons contained in food plants of West Africa upon health of native races. *J Trop Med Hyg* 1936; 39: 269-276.
12. Osuntokun BO. Cassava diet, chronic cyanide intoxication and neuropathy in the Nigerian Africans. *Wld Rev Nutr Diet* 1981; 36: 141-173.
13. Tylleskär T. *The causation of konzo. Studies on a paralytic disease in Africa*. Thesis. Uppsala: Uppsala University; 1994.
14. Tylleskär T, Légué FD, Peterson S, Kpizingui E, Stecker P. Konzo in the Central African Republic. *Neurology* 1994; 44: 959-961.
15. Tylleskär 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: 208-211.
16. Tylleskär T, Banea M, Böttiger B, Thorsen-R, Biberfeld G, Rosling H. Konzo, an epidemic spastic paraparesis in Africa, is not associated with antibodies to HTLV-I, HIV, or HIV gag-encoded proteins. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1996; 12: 317-319.
17. Trolli G. Paraplégie spastique épidémique, Konzo des indigènes du Kwango. In *Résumé des observations réunies, au Kwango, au sujet de deux affections d'origine indéterminée*. Trolli G (ed.). Brussels: Fonds Reine Elisabeth; 1938. p. 1.
18. Tshala-Katumbay D. Clinical and neurophysiology studies on a non-progressive upper motor neuron disorder. In *On the site of the lesion in konzo*. Uppsala: Uppsala University; 2001.
19. Tor-Agbidye J, Palmer VS, Lasarev MR, Craig AM, Blythe LL, Sabri MI, Spencer PS. Bioactivation of cyanide to cyanate in sulfur amino acid deficiency: relevance to neurological disease in humans subsisting on cassava. *Toxicol Sci* 1999; 50: 228-235.
20. Rosling H, Tylleskär T. Cassava. In Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (eds.) *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 338-343.
21. Maestre JA, Ortega E, Solarte MT de, Torres M del S de, Peniche D. Estudio clínico-epidemiológico de 340 casos de Guillain-Barré en el Hospital Universitario del Valle, Cali de 1957-1975. *Acta Med Valle* 1977; 8: 109-114.
22. Correa P, García C, Sulianti JM, Quiroga A. Polineuropatías periféricas agudas. *Antioquia Med* 1969; 19: 337-351.
23. López F, López JH, Holguín J, Flewett TH. Una epidemia de polirradiculoneuropatía en Colombia en 1968. *Bol Of Panam* 1974; 76: 392-397.
24. Ordóñez N, Palacios E, Potes J. Síndrome de Guillain-Barré (polirradiculoneuritis). Monografía y revisión de 139 casos. *Univ Med* 1971; 13: 15-48.
25. Leading Article. Industrial solvents and neuropathy. *Br Med J* 1976; 2: 960.
26. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE, Bautista L, Vesga E, Gamboa N. Neuroepidemiología en el oriente colombiano. *Rev Neurol* 2002; 34: 1035-1043.
27. Pradilla G, Vesga BE, León-Sarmiento FE. Estudio neuroepidemiológico en Aratoca, un área rural del oriente colombiano. *Rev Med Chile* 2002; 130: 191-199.
28. Takeuchi Y, Guevara JG. Prevalencia de las enfermedades neurológicas en el Valle del Cauca. Estudio Neuroepidemiológico Nacional (EPINEURO). *Colomb Med* 1999; 30: 74-81.
29. Organización Panamericana de la Salud. Neuropatía epidémica en Cuba. *Bol Epidemiol* 1993; 14: 1-4.
30. Hernández T, Lundquist P, Oliveira L, Pérez-Cristiá R, Rodríguez E, Rosling H. Fate in humans of dietary intake of cyanogenic glycosides from rotos of sweet cassava consumed in Cuba. *Natural Toxins* 1995; 3: 114-117.
31. Maduagwu EN. Metabolism of linamarin in rats. *Food Chem Toxicol* 1989; 27: 451-454.
32. Tate ME, Rathjen J, Delaere I, Enneking D. Covert trade in toxic vetch continues. *Nature* 1999; 400: 207.
33. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *Toxicological profile for cyanide (update)*. Washington; US Department of Health and Human Services; 1997.
34. Schaumburg HH. Human neurotoxic disease. In Spencer PS, Schaumburg HH, Ludolph AC (eds.). *Experimental and clinical neurotoxicology*. 2nd ed. New York, Oxford: Oxford University Press; 2000. p. 55-82.