

Engines & the world
Bull. 1958 12 (12): 175-210, 1958

EL BOCIO ENDEMICO: ALCANCE DEL PROBLEMA SANITARIO Y ESTADOS PATOLOGICOS AFINES*

F. W. CLEMENTS, M.D., D.P.H., D.T.M.

Funcionario Médico Principal Encargado. Pediatría Social, The Institute of Child Health, Universidad de Sydney, Australia

Este trabajo tiene por objeto estudiar la historia natural del bocio endémico en las personas que afecta y examinar luego lo que se sabe sobre la posibilidad de que sus descendientes sufran de cretinismo, sordomudez o debilidad mental.

HISTORIA NATURAL DEL BOCIO ENDEMICO EN LAS PERSONAS AFECTADAS

FASES EVOLUTIVAS DEL BOCIO

Edad en que se presenta

El bocio puede afectar a personas de todas las edades en una región endémica. Donde la incidencia es elevada no es raro que los niños nazcan con bocio. En otras, en que esto no ocurre, se encuentran niños de edad preescolar con la glándula tiroides visiblemente agrandada. La incidencia más elevada de bocio endémico en la mayoría de las regiones bocígenas se observa entre niñas de 12 a 18 años y entre niños de 9 a 13. Si no ocurre un aumento de la glándula tiroides antes de la edad escolar, es lógico suponer que el yoduro existente en el lugar respectivo es suficiente para hacer frente a las necesidades del niño durante sus primeros años, pero en un elevado porcentaje de niños llega un momento en que las necesidades del crecimiento o de otros fenómenos fisiológicos—como por ejemplo el comienzo de la pubertad o la práctica de ejercicios violentos—crean una demanda de hormona tiroidea que no puede satisfacerse con el yoduro disponible, lo cual va seguido de un aumento compensatorio de la glándula tiroides.

Una observación interesante, no explicada todavía satisfactoriamente, es que incluso

en las regiones más bocígenas del mundo no todos los individuos experimentan aumento de tamaño del tiroides. McCarrison (1) encontró que sólo el 90 % de los habitantes del Valle de Gilgit, en Cachemira, padecía de esta afección, y consideró ésta una de las regiones más gravemente afectadas del mundo. En otras muchas regiones sumamente bocígenas, no padece de bocio más del 50 % de la población femenina, tanto adolescente como adulta. Si el bocio simple no se presenta durante la infancia o la adolescencia, es raro que aparezca después en varones adultos; en cambio, es bastante común que se manifieste en las mujeres durante el embarazo o la lactancia. Lawson Tait (2) fue uno de los primeros en reconocer el aumento "gradual" de tamaño de la glándula en embarazos sucesivos. Un considerable número de las personas que se trasladan a una región bocígena de otra que no lo es, especialmente los niños, adquieren bocio, algunos de ellos antes de los seis primeros meses (3), y otros no antes de tres o cuatro años (4).

Hay que reconocer que hasta un 4 % de muchachas pre-adolescentes y adolescentes de regiones no bocígenas tienen bocio esporádico, clínicamente no distinguible del de las regiones endémicas. Según ciertos autores este estado patológico es un mero aumento fisiológico de la glándula, y es fisiológico en el sentido de que responde a una mayor demanda fisiológica de hormona tiroidea, aunque en el fondo revela la insuficiencia del yoduro asimilado por estas niñas en la fase final de la síntesis hormonal. Es posible que en la constitución de estas niñas entre algún factor que implique elevados requerimientos de yoduro.

* Publicado en inglés en el *Bulletin of the World Health Organization*, Vol. 18, No. 1-2, 1958.

La fase hiperplástica

El aumento inicial de la glándula tiroidea es consecuencia directa de la acción, relativamente larga, de uno de los componentes de la hormona estimulante del tiroides (HET), de la glándula pituitaria anterior, sobre las células del tiroides. Se admite, en general, que el aumento de HET en la sangre resulta de una concentración menor que la normal de hormona tiroidea en la sangre periférica, que actúa sobre un mecanismo sensible de la glándula pituitaria, o del hipotálamo (5). La baja concentración de hormona tiroidea en la sangre se debe a una insuficiencia del yoduro disponible para la elaboración de la hormona.

Desde el punto de vista clínico, este aumento de la glándula se presenta como una tumefacción blanda y uniforme, que, normalmente, afecta a la mayor parte de aquella, aunque a veces uno de los lóbulos excede al otro. La fase hiperplástica es relativamente breve, y no es frecuente que el médico tenga ocasión de examinar la glándula durante ella. Una vez que la hiperplasia llega al punto en que el yoduro que la glándula capta equivale al que retiene una glándula de tamaño normal, la estructura glandular empieza a convertirse en un bocio coloide.

Histológicamente, el aumento inicial de la glándula es la hiperplasia de los componentes celulares de los ácinos. Los ácinos redondeados normales, con su coloide denso, de coloración homogénea, se desfiguran por proliferación e indigitaciones del epitelio interno, al parecer, como resultado de la intensa multiplicación de las células para elevar la capacidad de la glándula de captar más yoduro de la sangre que le llega. El exceso de crecimiento celular aminora el coloide coloreable. Recientemente, Klinck (6) describió el aspecto microscópico de la glándula tiroidea de 10 lactantes y niños, en los que la hipertrofia de esta glándula entorpeció la respiración o les causó la muerte por asfixia. Al parecer, la glándula se hallaba en la fase de hiperplasia aguda. La mayoría de los folículos se habían obliterado o estaban como

hendididos. Las células que revisten los folículos eran largas, en forma de columna y estaban muy apiñadas. En algunos casos se encontraron masas subendoteliales de células tiroideas hiperplásticas. Klinck considera que estas alteraciones fueron producidas por la acción de un bocígeno.

Si se elimina la causa de la hiperplasia, ya sea la deficiencia de yoduro o la acción de un bocígeno, mientras la glándula se encuentra en esta fase, su tamaño disminuye y a veces incluso puede volver a su forma normal.

El bocio coloideo

Esta forma de bocio es la fase de reposo de la glándula y la que se observa en la mayoría de los casos infantiles de bocio endémico. Clínicamente, no se puede distinguir de la fase hiperplástica de la glándula, pues se trata de un bocio uniforme y blando. Histológicamente, la glándula es una mezcla de hiperplasia con el retorno del coloide a los ácinos. La proporción de hiperplasia a coloide puede recorrer toda la escala. El bocio coloideo se parece a la glándula normal, salvo que la luz de los ácinos es mayor y las paredes se reducen a una delgada capa de células cubiculares planas. En la mayoría de las glándulas se encuentran proyecciones en el coloide del revestimiento celular interno de los ácinos; es de suponer que sean restos de repliegues del epitelio durante la fase hiperplástica. El contenido total de yoduro de los bocios coloides se aproxima al de las glándulas normales, pero la concentración de yoduro (medida en función de glándula seca) es significativamente menor que la de la glándula normal: 0,1 % en lugar de 0,2 % poco más o menos (7).

En teoría, una vez establecido un equilibrio entre la demanda de yoduro para la síntesis de tiroxina y el suministro del mismo en esta fase particular de la función glandular, pocos o ningún cambio debieran producirse en el tamaño o en la histología del tiroides mientras el estado fisiológico de la persona no se modifique. Sin embargo, en la

VARIACION DE LA PREVALENCIA DE TIROIDES VISIBLEMENTE HIPERTROFICO EN
TRES GRUPOS DE EDAD DE DIFERENTES LOCALIDADES

Grupos de edad (años)	Prevalencia (%)									
	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J
Varones										
6-8	0,5	—	2,7	8,6*	3,9*	6,0	13,4	4,5	1,4	8,1
9-11	1,2	3,1	5,4	—	—	13,0	17,5	5,6	3,7	9,0
12-14	3,8	5,0	3,8	14,2**	9,3**	16,0	13,1	5,1	6,4	9,9
Mujeres										
6-8	1,8	—	8,7	10,2*	5,0*	6,5	17,0	5,4	3,1	9,6
9-11	4,9	5,2	13,6	—	—	19,5	25,2	10,0	8,5	12,6
12-14	13,0	14,6	12,0	18,2**	10,9**	21,4	41,7	19,5	20,8	16,7

A = Cincinnati, Ohio, E. U. A. (9)

B = Oregon, E. U. A. (10)

C = Tennessee, E. U. A. (11)

D = El Salvador (12)

E = Congo Belga (13)

* Grupo de edad 5-9 años

F = Nueva Zelandia (3)

G = Victoria, Australia (14)

H = Canberra, Australia (14)

I = Tasmania, 1949 (15)

J = Tasmania, 1954 (15)

** Grupo de edad 10-14 años

práctica clínica rara vez parece ocurrir así. Tanto el suministro de yoduro en el sitio donde se sintetiza la tiroxina como las demandas de hormona varían, dando por resultado ataques periódicos de hiperplasia, a menudo en áreas localizadas de la glándula; de ahí que, histológicamente, aparezcan con frecuencia zonas contiguas de hiperplasia y de coloide en la misma glándula. Al aumentar los suministros de yoduro, o disminuir las demandas fisiológicas de hormona tiroidea, porciones de la glándula experimentan involución.

Puesto que el proceso de ensanche del tiroides durante la fase hiperplástica y su estacionamiento durante la fase de descanso (coloide) están destinados a hacer frente a las necesidades fisiológicas normales de hormona tiroidea que experimenta el organismo, se deduce que, por lo menos, estas fases del bocio endémico están relacionadas con el eutiroidismo.

A veces las personas adultas que se trasladan de una región no bociógena a una bociógena, padecen por primera vez de bocio coloide. Las secuelas son similares a las que

se observan en los bocios endémicos de la infancia.

VARIACIONES DE LA PREVALENCIA DEL
BOCIO EN LA INFANCIA

Por lugares

El Grupo de Estudio del Bocio Endémico, reunido por la Organización Mundial de la Salud en 1952, (8) propuso que los grupos de edad más convenientes para el estudio de la prevalencia del bocio endémico en una localidad son los recién nacidos, los escolares y los reclutas. Se han hecho varias encuestas en diversas partes en relación con los niños de edad escolar, y aunque las normas seguidas por los investigadores difieren, las cifras dan cierta idea de las variaciones de la prevalencia de un sitio a otro. En el cuadro se ofrece un ejemplo de resultados de encuestas que se prestan a comparación. Desgraciadamente, los resultados de muchas encuestas no se registran por edad y por sexo.

En muchas localidades, la diferencia por sexo es marcada y se observa asimismo una

amplia variación de la prevalencia. Los lugares A y B fueron estudiados por el mismo investigador, lo mismo que los G, H, I y J. El Distrito Gippsland de Victoria (G) es de una elevada endemicidad en comparación con las de Cincinnati y Oregon.

Tendencias según la época

Investigadores que trabajaban en lugares muy distantes unos de otros, han dado cuenta de un aumento de la incidencia del bocio endémico a continuación de la Primera y de la Segunda Guerras Mundiales. Al parecer, este aumento se registró en el este de Europa (16), Europa occidental (17-19), Inglaterra (20), Taiwan (21), y Nueva Zelanda (22). A este respecto es interesante examinar en la obra de Hirsch (23) los datos sobre del bocio en Francia a fines del siglo XVIII y a principios del XIX. Se han dado diversas explicaciones a estas "epidemias", entre ellas los cambios de alimentación y de abastecimiento de agua, y la deficiencia específica de yodo. No se han aportado pruebas directas en apoyo de esas diversas afirmaciones.

SECUELAS DEL BOCIO COLOIDEO EN LA INFANCIA

Después de la aplicación del yoduro como agente profiláctico

Al administrar mayores cantidades de yoduro a niños que padecen de un bocio endémico arraigado, que suele estar las más de las veces en la fase coloidea, la glándula disminuye con frecuencia y se hace más firme, aunque su consistencia permanece uniforme. Según nuestra experiencia, el bocio bien arraigado en niños que habitan en una zona donde la profilaxis de yoduro ha probado que el bocio se debe a deficiencia de este compuesto, no suele desaparecer ni siquiera administrando por largo tiempo suficiente cantidad de yoduro. Se dio cuenta de resultados análogos en Hungría meridional, donde sólo el 16% de los niños bociosos respondieron a la terapia de yoduro (24). Sin embargo Eugster (25) da cuenta de que "el

76% de un grupo de personas trasladadas a una región no bociígena, quedaron libres del bocio al cabo de 20 años." La posibilidad de que en ciertas localidades el bocio simple se pueda deber a la acción de un bociígeno, tal vez explique esta desaparición. Cuando el bociígeno deja de actuar, la glándula se reduce. Así se observó que varias drogas, prescritas para diversos estados patológicos, producían bocio. Este desaparecía al cesar el tratamiento; y este fenómeno se registró en relación con los yoduros (26-28), con el resorcinol (29) y el sulfocianato (30, 31).

Si un bocio bien arraigado y debido a deficiencia de yoduro se descubre en un niño de corta edad y durante el resto del período del crecimiento se aplica y se prosigue un tratamiento adecuado de yoduro, la glándula tiroides aumenta poco en comparación con el crecimiento general del niño, de suerte que puede llegar a la edad adulta sin tener un tiroides visiblemente aumentado. Si el tratamiento se mantiene en la edad adulta, y se dedica especial atención a la mayor demanda que se experimenta durante el embarazo y la lactancia, no es probable que ocurran secuelas desfavorables en la glándula tiroides, en el estado general de salud de la persona, ni en el crecimiento, desarrollo o salud de las generaciones siguientes.

Una profilaxis adecuada en las zonas bociígenas provoca un marcado descenso de la incidencia del bocio en la infancia, como han demostrado numerosos investigadores (32-39). Un minucioso estudio realizado por el autor de este trabajo durante varios años de la población infantil de una ciudad en una zona bociígena moderadamente grave, reveló que la disminución de la incidencia se debió principalmente a las medidas adoptadas para impedir el desarrollo de bocio en los niños al llegar a la edad normalmente afectada y para impedir que el aumento palpable del tiroides llegara a ser visible.

Efectos del tratamiento con tiroides

Un acontecimiento interesante ocurrido hace varios años es el redescubrimiento por

Greer y Astwood (40) de que la administración de preparados de tiroides a niños y adolescentes hace desaparecer los bocios visibles. Como señalan Greer y Astwood, se trata de un hecho establecido por numerosos clínicos, principalmente europeos, en las décadas de 1870 y 1880, que luego se olvidó por más de 70 años. Recientemente, un grupo de investigadores (41) de Checoslovaquia hizo una experiencia similar con la tiroglobulina. La conveniencia de esta forma de tratamiento y profilaxis puede ponerse en duda, pues se supone que los resultados obtenidos se deben a la supresión de la secreción de HET por la pituitaria anterior manteniendo en la sangre un nivel adecuado de hormona tiroidea de procedencia exógena. Cabe preguntarse hasta cuándo se podría mantener este tratamiento sin afectar de modo permanente la capacidad de la pituitaria anterior de producir HET.

Ausencia de tratamiento o profilaxis

Cuando no se proporciona suplemento de yoduro o no hay un tratamiento según líneas similares a las antes indicadas, se puede producir un aumento progresivo del tamaño de la glándula tiroides a medida que el niño crece. En muchos lugares donde se observa una elevada incidencia, se produce entre las niñas un acusado aumento del tiroides entre la preadolescencia y la menarquía. Por varios años estas niñas presentan frecuentemente un aumento del tiroides en cada período menstrual. El aumento progresivo se suele detener al llegar a la edad de 15 a 18 años. El autor de este trabajo no observó un aumento súbito similar del bocio entre niños preadolescentes. Stocks (42) reunió los resultados de encuestas realizadas por varios investigadores y relacionó la prevalencia del aumento del tiroides en diversas edades con la prevalencia a la edad de 12 años. Con estos datos formó un sólo grupo de cifras correspondientes a cada sexo. Sus resultados se representan en la gráfica.

Se observa en ella que el ritmo de aumento del tiroides subsiste hasta los 12 años en

ambos sexos, y hasta la edad adulta en el sexo femenino. En cambio, entre los varones, este ritmo empieza a decrecer después de los 14 años, confirmando así la impresión clínica de que en muchos niños el bocio desaparece durante la adolescencia y principio de la edad adulta.

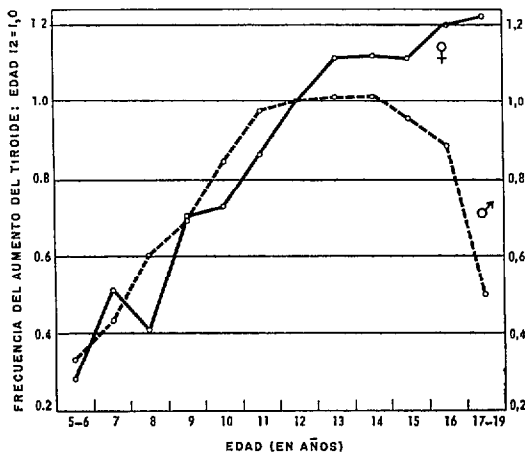
A partir de la adolescencia el bocio adopta una de las varias formas indicadas en la sección siguiente.

SECUELAS DEL BOCIO ENDEMICO EN LOS ADULTOS

Desarrollo de un bocio nodular

Según la experiencia clínica de los médicos de regiones bociógenas, aunque el bocio simple de los varones adultos desaparece muchas veces, no es corriente que ocurra entre las mujeres adultas, en especial si tienen hijos. Con frecuencia resulta difícil mantener una profilaxis de yoduro, regular y adecuada, en muchas zonas en extremo bociógenas. A juzgar por las historias clínicas y el aspecto del tiroides, parece ser que el bocio pasa en las mujeres por períodos de hiperplasia que alternan con la fase de reposo, con la subsiguiente involución que lleva a la formación de nódulos en la glándula (43).

INCIDENCIA DE LA DILATACION DE LA TIROIDES A DISTINTAS EDADES EN FUNCION DE LA CORRESPONDIENTE A LA EDAD DE DOCE AÑOS*



* Gráfica basada en los datos recopilados por Stocks.

Los nódulos pueden ser únicos o múltiples; y éstos últimos se hallan con más frecuencia esparcidos de manera irregular por el tejido de la glándula que distribuidos simétricamente. No es fácil descubrir clínicamente los pequeños nódulos, y muchas veces sólo se consigue mediante una operación, biopsia o autopsia. Los nódulos grandes pueden producir síntomas de presión, en especial los que se encuentran en el polo inferior, que si están en un pedículo, pueden convertirse en un verdadero bocio intratorácico (44), Wegelin (45) encontró que rara vez se hallaban nódulos en niños menores de 10 años. En una encuesta efectuada por el autor entre unos 22.000 escolares de Tasmania, se descubrieron nódulos en poco menos del 2% de los niños de 9 a 15 años que presentaban bocio visible. Los nódulos son cada vez más comunes a partir de los 15 años, y la prevalencia de bocios nodulares varía de un sector de la población a otro. Histológicamente, la repetida alternancia de hiperplasia e involución origina un marcado aumento de tejido conectivo en la estroma de la glándula, y, con frecuencia, ésta muestra endarteritis progresiva con la correspondiente reducción del suministro de sangre a los ácinos, lo cual degenera en quistes de retención coloidea; a veces estos quistes alcanzan proporciones enormes (46). Las células que forman su capa interior se aplanan a tal extremo que llegan a sugerir que hay muy poca o ninguna actividad.

Macroscópicamente, la sección del tiroides sugiere, con frecuencia, que el nódulo está alojado en una cápsula fibrosa; no se trata, sin embargo, de una verdadera cápsula, sino simplemente de una distribución del tejido conectivo hipertrofiado, parte del cual contiene restos de materia glandular.

En algunas regiones bocígenas la alternancia de la hiperplasia con la involución ocurre con tal frecuencia que da lugar a un bocio nodular muy grande, que cuelga por delante de la pared torácica. Estos bocios contienen muchas veces quistes, algunos de los cuales, al ser seccionados, resultan hemorrágicos.

Persistencia de un bocio coloideo o nodular con eutiroidismo

Esta es una secuela corriente, por lo menos en una fase de un bocio endémico. El solo inconveniente son los efectos antiestéticos del tumor. La experiencia clínica sugiere, una vez más, que es más probable que esto ocurra durante la tercera y cuarta décadas de la vida, pues en fases posteriores son numerosas las personas, en especial mujeres, que sufren de mixedema benigno (47).

Persistencia de un bocio coloideo o nodular con hipotiroidismo

Muchos de los antiguos textos pretendían que, por definición, el bocio endémico está siempre asociado al eutiroidismo. Esto es indudablemente cierto por lo que respecta al bocio endémico sin complicaciones durante las fases hiperplástica y coloidea; pero una vez que se producen alteraciones degenerativas, con la consiguiente formación de nódulos, es razonable afirmar que el estado patológico ya no es un bocio endémico. La destrucción progresiva de elementos epiteliales por la hiperplasia del estroma y la presión de espacios coloideos crecientes, reducen la capacidad de la glándula tiroidea de producir tiroxina. Debido a que la hiperplasia y la involución son más frecuentes en las mujeres que en los varones, y que a menudo van asociadas a embarazos repetidos (2), no es de extrañar que el mixedema de este origen ocurra con más frecuencia en las mujeres que en los hombres; según Osler (48) estas frecuencias están aproximadamente en la razón 6:1. Esta forma de mixedema es difícil de descubrir debido a que se inicia lentamente. El desarrollo de este estado patológico se demora, generalmente, hasta el quinto o sexto decenio de la vida; de ahí que la reducción de actividad física y mental que lo acompaña, se atribuya muchas veces a la edad tanto por el paciente como por las personas que le rodean. Los médicos que poseen una larga experiencia de las regiones bocígenas conocen muy bien estos cambios en muchos de sus pacientes que sufren bocios de larga duración.

Clínicamente, los signos y síntomas de mixedema que se presentan de esta forma no son distintos de los que describen los libros de texto; es probable que gran parte del material descriptivo de éstos procediera de pacientes de mixedema de este origen.

Desarrollo de tirotoxicosis secundaria

Varios autores han llamado la atención sobre la posibilidad de que el bocio endémico predisponga a un bocio tóxico secundario. Las pruebas son indirectas y, si bien no son concluyentes, vienen sin embargo a apoyar firmemente esta hipótesis. Campbell (49) comparó los mapas de distribución de la tirotoxicosis y del bocio endémico en Inglaterra y llegó a la conclusión de que "en las Islas Británicas el bocio exoftálmico es más probable que ocurra relacionado con una zona de bocio endémico". McClendon (50) mostró que en Norteamérica la distribución geográfica de la tirotoxicosis coincide con las regiones de mayor incidencia de bocio endémico. El mismo autor estableció el número de casos de bocio exoftálmico por 100 casos de bocio endémico en varias zonas de Europa. Este análisis no consiguió probar una relación firme entre ambas; por ejemplo, se obtuvieron cifras mayores de bocio tóxico en ciertas partes de Italia septentrional y en Alemania que en Suiza, donde la incidencia de bocio endémico se ha considerado siempre muy alta. En fecha más reciente Saxén y Saxén (51) han mostrado que la incidencia de bocio tóxico en Finlandia es considerablemente más elevada en las zonas rurales, de incidencia moderada o alta de bocio simple, que en las zonas rurales donde la incidencia de bocio simple es baja. El bocio tóxico en las zonas no bocígenas, en las moderadamente endémicas y en las endémicas graves estaba en la razón 1:2:3,5. En Australia, Wyndham (52) fue el primero en demostrar que en el Estado de Nueva Gales del Sur "parece haber, por consiguiente, una tendencia natural a que estos bocios no tóxicos se conviertan en hiperplásticos e hiperfuncionales en la mitad de la vida". Más tarde, Clements (53), en un estudio que abarcó a

toda Australia, mostró que las tasas mayores de mortalidad por tirotoxicosis se observan en los estados de máxima incidencia de bocio endémico, mientras que las menores correspondían a los estados donde el bocio endémico no existe. Al examinar algunos de estos hechos, Rundle (44) llegó a la conclusión de que "existen pruebas poderosas, según revelan los mapas de bocio, de que el bocio endémico predispone a la tirotoxicosis". Esta conclusión parece justificada en lo que respecta a ciertos lugares del mundo, muy particularmente en Norteamérica, las Islas Británicas y ciertas partes de Europa continental y Australia; pero no hay pruebas concluyentes o de ningún orden con relación a otras partes de Europa y a muchas regiones de escaso desarrollo económico. Es sorprendente que McCarrison (1, 54), y Stott y sus colaboradores (4, 47) no se refirieran al bocio tóxico en los valles del Himalaya y de la India, sumamente bocígenos. En lo que respecta al altiplano de los Andes, donde se han efectuado varias encuestas, sólo se hace alguna referencia incidental al bocio tóxico. Mahorner (55) fue informado de que entre los indios de Guatemala que padecen de bocios voluminosos, se observaban síntomas tóxicos, pero al parecer no tuvo ocasión de encontrar ninguno en estas condiciones durante su detenida visita al país. Kimball (56), en su encuesta sobre varios países de Centro y Sur América; no hace mención de bocio tóxico, como tampoco lo mencionan Scrimshaw y sus colaboradores en sus diversos estudios de Centro América (12, 57). La única excepción en el continente americano es la provincia de Mendoza, Argentina, donde Perinetti (58) encontró una prevalencia relativamente elevada de toxicidad superimpuesta al bocio nodular.

La irregular frecuencia de tirotoxicosis como secuela del bocio endémico plantea dos interrogantes: ¿Ha pasado desapercibido en las localidades donde este estado patológico no se ha notificado? y ¿son distintas las secuelas del bocio endémico en las diferentes localidades? Encuestas más a fondo y mejor controladas contestarán a la primera. En

cuanto a la segunda, tal vez se relacione con la cuestión de la etiología del bocio endémico.

El bocio endémico y el carcinoma del tiroides

El Grupo de Estudio de la OMS sobre el bocio endémico (8) estudió brevemente el tema, examinando los trabajos publicados de que se podía disponer en aquella fecha. El carácter sugestivo de los datos impresionó a los miembros del grupo, pero consideraron que en aquel momento no era posible formarse una opinión firme sobre si el bocio no tóxico endémico predispone al carcinoma del tiroides. Sokal (59), después de examinar ampliamente la literatura americana sobre el bocio endémico, la tirotoxicosis y el carcinoma del tiroides, llegó a la conclusión de que el cáncer del tiroides se presenta con más frecuencia en los casos de bocio tóxico que en los de bocio no tóxico. Asignó la cifra del 1% a la esperanza matemática de carcinoma durante la vida del paciente de bocio nodular, y además expresó la opinión de que el carcinoma es veinte veces más común entre los casos de hipertiroidismo que entre las personas eutiroides.

Más recientemente, Miller (60), después de estudiar los pacientes del Hospital Ford, Detroit, expresó la opinión de que es exagerado el cálculo de Sokal de que tres cuartas partes de los casos de carcinoma se presentan en personas que ya padecen de bocio nodular. En la serie de pacientes estudiados por él sólo 6 de cada 14 pacientes de cáncer no papilar tenían antecedentes de bocio de más de un año de duración. Saxén y Saxén (51), en Finlandia, no pudieron encontrar ninguna diferencia en las tasas de mortalidad por carcinoma del tiroides entre las zonas rurales donde el bocio endémico era raro y las que acusaban una prevalencia moderada o alta del mismo. Miller (60) pone en duda que se pueda resolver esta cuestión basándose en los datos existentes.

El bocio endémico y el carcinoma en general

Spencer (61, 62) llamó recientemente la atención sobre la posible influencia del tiroides en las enfermedades de carácter maligno. Encontró una correlación entre la prevalen-

cia del bocio endémico y el número de defunciones por causa de estas enfermedades. Señala el hecho de que el bocio endémico conduce al hipotiroidismo, al que acompaña un descenso de la producción de hormona tiroidea y la baja subsiguiente del ritmo metabólico. Spencer niega decididamente que estos estados deban considerarse como una causa primaria de cáncer; sugiere, más bien, que la función o disfunción del tiroides está relacionada con la susceptibilidad o inmunidad al cáncer. Hace la hipótesis de que la hipofunción del tiroides esté asociada con la senilidad prematura de las células tisulares, la cual está a su vez asociada de alguna manera a la actividad mitótica normal. Ellerker (63) ha demostrado la existencia de una relación clínica entre el bocio no tóxico y la enfermedad maligna de la mama.

SECUELAS EN LOS DESCENDIENTES DE PADRES BOCIOSOS

CRETINISMO

Varios países donde existe bocio endémico han notificado cretinismo endémico. Antes de examinar este aspecto, nos referiremos al cretinismo en general.

Se desconoce el origen de la palabra "cretino". A este respecto se han formulado varias sugerencias en diversas ocasiones, entre ellas la de que es una deformación de la palabra francesa *chrétien*—cristiano—que significa que los así llamados no pueden pecar; o bien que se deriva del latín *creta*, refiriéndose al aspecto blanco grisáceo de los afectados, parecido al de la creta; o que se originó en la lengua retorromana, hacia el siglo XVI, y que se aplicaba a los enanos (23, 64, 65); o también que se deriva del latín *creatura* (criatura) y vino a través de la lengua romance de los grisonos, *creatura*—*cretira*—*cretin* (66). Sea cual fuere el origen de la palabra, que fue utilizada al parecer por primera vez en un documento escrito por Félix Platter (67), en 1614, para describir una clase especial de personas halladas entre los grupos de población de los valles de los Alpes en suficiente número para justificar su

identificación (68). Platter notó la relativamente amplia distribución del cretinismo tras haber leído que lo había en Egipto y observarlo directamente en Carintia y en su país natal, Suiza. Este estado patológico debe haber sido común, pues Platter dio cuenta de que afectaba a muchos niños.

Según la descripción de Platter, las características más destacadas eran las siguientes: desproporción del cuerpo (cabeza grande y extremidades cortas, y una lengua inmensa), sordomudez y retraso mental. Asimismo, reconoció que no todos estos cretinos mostraban aumento del tiroides.

Autores europeos de los siglos XVIII y XIX llaman frecuentemente la atención sobre la coincidencia geográfica del bocio endémico y del cretinismo. Sin embargo, De Quervain (69), reconoció que en cualquier grupo de los denominados "cretinos" es probable que se encuentren varios de distintos tipos y que los signos que presenten dependerán del grado de tejido tiroideo activo. Según sus propias palabras: "Le crétinisme endémique est loin de présenter toujours le même tableau. Il y a d'abord des différences de degré." [(El cretinismo endémico dista mucho de presentar siempre el mismo cuadro; ante todo, hay diferencias de grado)].

Más adelante, en 1871, Fagge (70) publicó en Inglaterra una relación de otra forma de cretinismo que ocurría entre personas que en ninguna época de su vida habían vivido en una zona bocígena. A este estado patológico, Fagge le dio el nombre de "cretinismo esporádico". En los 80 años transcurridos desde las observaciones de Fagge, se han realizado numerosos estudios sobre el cretinismo. Sin embargo, casi todos ellos son de la forma esporádica de este estado. Gracias a esas investigaciones es posible definir ahora varios tipos de cretino. La clasificación que figura a continuación, se basa en los conocimientos actuales:

1. Aplasia tiroidea congénita
2. Cretinismo bocioso congénito familiar
3. Atiroidismo adquirido
4. Hipotiroidismo adquirido
5. Cretinismo endémico

Aplasia tiroidea congénita

Este estado patológico se conoce también con el nombre de mixedema congénita (71) y atiroidismo congénito. Como el término indica, las personas afectadas por él nacen sin ningún funcionamiento del tejido tiroideo. Así lo confirmaron Hamilton, Reilly y Eichorn (72) al demostrar que no se producía ninguna acumulación de yodo radiactivo en el cuello. Varios autores (73, 74) han propuesto la hipótesis de que este estado se deriva de que la "anlage" del tiroides no llega a desarrollarse a partir de la parte oral del arco mesobranquial.

Este es el tipo de cretinismo que predomina en las zonas no bocígenas. En una serie de 60 cretinos procedentes de Estados Unidos y de Canadá y examinados por Osler (48), sólo siete tenían bocio y tres de los cinco hijos de una familia eran cretinos bociosos (véase la sección siguiente). Wilkins, Clayton y Berthrong (75) encontraron bocio en seis cretinos de una serie de 115 que examinaron.

Se han notificado casos de cretinos (28) que presentaban lo que evidentemente era aplasia tiroidea congénita y un tumor en el cuello, y que se tomó por un tiroides agrandado. Si se trata de bocio—y ello se puede demostrar mediante el uso de yodo radiactivo, como examinaremos más adelante—, es evidente que el paciente no debe incluirse en esta categoría. Sin embargo, la mayoría de estos tumores, como ha señalado Benda (64), son probablemente vestigios de la cuarta fosa faríngea, que persisten como los últimos cuerpos branquiales.

Es raro identificar la aplasia tiroidea congénita al nacer el individuo, aunque al hacer un examen retrospectivo es posible recordar que muchos de los rasgos característicos de este estado patológico estaban presentes ya entonces. Generalmente, el niño tiene un peso mayor que el normal, la cabeza grande con la fontanela anterior muy abierta y una sutura frontal abierta. Las extremidades son cortas en comparación con el tronco; la piel tiene un color blanco grisáceo, es seca, arrugada y escamosa, con marcados pliegues en las muñecas, manos y cuello.

Muchas veces se observa protracción de la lengua. El examen de los huesos por medio de rayos X—y a este respecto es muy útil la epífisis distal del fémur y de la pelvis—revela un retraso en el desarrollo de los centros de osificación. En el cráneo se verá claramente el disco cartilaginoso entre el clivus y el cuerpo del esfenoides. La crianza de estos niños es lenta y fastidiosa, y a pesar de los alimentos que ingieren no ganan peso, o cuando más, ganan muy poco.

Durante toda la vida, el crecimiento físico es extremadamente lento, de forma que, al llegar a la edad adulta, el verdadero aplástico tiroideo congénito no tiene más de 4 pies de largo (1,2 m.) y a causa de la marcada encorvadura de la columna vertebral, es raro que su estatura pase de 3 pies (0,9 m.). Muchos de los centros epifisarios permanecen abiertos durante toda la vida adulta. La nariz es ancha y chata, y la piel entumecida y gruesa, especialmente alrededor de los ojos, da a la cara una expresión totalmente apática. Asimismo, la dentición se retrasa. En las personas que padecen de aplasia tiroidea congénita, estos signos son tan constantes en todo el mundo que varios autores han sugerido que les producen la impresión de haber pertenecido a una sola gran familia.

Junto con la falta de crecimiento físico se produce una ausencia de desarrollo mental. El aplástico tiroideo congénito permanece en un estado de idiotéz y es incapaz de atender a sus necesidades. No se produce ningún desarrollo mental, y en consecuencia no aprende a hablar y es dudoso que se enteren de lo que se habla; así pues, estas personas, son sordomudas. De vez en cuando emiten algún sonido tosco, ininteligible. Todos sus movimientos son lentos y torpes y caminan a paso inseguro e irregular.

Esta forma de cretinismo es inconfundible y, como se indicó anteriormente, las descripciones se basan en un estudio minucioso de casos que habitaban en zonas no bocígenas. Una de las observaciones más interesantes a este respecto la hizo Osler (48), y es que ninguno de los cretinos que él investigó procedía de distritos bocígenos de Canadá o de Estados Unidos.

Los lactantes y niños afectados de aplasia tiroidea congénita responden a la administración por vía oral de glándula de tiroides desecada o de tiroxina. Los resultados dependerán de la edad del niño al iniciarse el tratamiento y de que se mantenga hasta completarlo.

Es de considerable interés el reciente informe de Ainger y Kelly (76) sobre tres hijos de una misma familia afectados de cretinismo, dos de los cuales no presentaban ningún aumento del tiroides y el otro sólo un aumento ligero, y cuyos padres eran primos. El examen de los antecedentes genealógicos de esta familia reveló que, por lo menos, otros doce familiares cercanos pueden haber estado afectados de una manera similar. Esto indujo a los autores a sugerir que, en esta familia, el cretinismo se debía a un defecto hereditario específico que, a juzgar por los antecedentes, constituía un factor mendeliano recesivo.

Cretinismo bocioso familiar

En los últimos 12 años, más o menos, se han efectuado observaciones sumamente importantes en Estados Unidos y en la Gran Bretaña sobre varios cretinos bociosos. El factor importante, en la mayoría de estos casos era el carácter familiar de la enfermedad. Hamilton, Reilly y Eichorn (72) han dado cuenta de varias observaciones, incluso estudios mediante yodo radiactivo de dos niños que padecían de grave hipotiroidismo, como lo revelaban las minuciosas historias clínicas, el examen físico y las pertinentes pruebas de laboratorio. Estos niños presentaban también bocios pronunciados. La asimilación de yodo radiactivo fue rápida y completa en ambos casos, parecida a la que se observa en el hipertiroidismo. Los autorradiógrafos demostraron que la mayor parte del yodo radiactivo se encontraba en las células de los ácinos.

La biopsia del tiroides mostró una formación incompleta y la ruptura de muchos ácinos con poco coloide. Hamilton y sus colaboradores llegaron a la conclusión de que, en estos dos puntos, hay algún defecto que impide que la tiroxina formada pase a la

circulación. Lerman, Jones y Calkins (77) comunicaron la rápida asimilación de yodo radiactivo observada en dos hermanos cretinos que padecían de bocio. Los datos obtenidos sugieren que el cretinismo se descubrió primero en uno de los niños hacia la edad de 10 años y en el otro entre los 5 y los 8.

Stanbury y Hedge (78) estudiaron a cuatro hermanos cretinos bociosos. Los padres, que no padecían de bocio, eran indios mestizos y primos. Los tres primeros hijos se habían desarrollado normalmente, pero los cuatro siguientes resultaron cretinos. La asimilación de yoduro radiactivo en estos cuatro individuos fue rápida y alcanzó un elevado nivel, similar al que se encuentra en el hipertiroidismo; al parecer, este yoduro no se pudo incorporar a una hormona tiroidea activa. La biopsia del tiroides mostró una intensa hiperplasia compensatoria de la glándula que había ido seguida de degeneración y sustitución fibrosa.

En Escocia, McGirr y Hutchison (74) realizaron estudios similares en doce cretinos bociosos. Siete de estos individuos estaban emparentados; cuatro eran miembros de una misma familia y tres, primos de los anteriores; otros dos eran miembros de otra familia y los demás no tenían ningún parentesco entre sí, ni con las mencionadas familias. Todos estos cretinos acumularon yoduro de la corriente sanguínea, la mayoría de ellos rápidamente y en gran cantidad, y las curvas de acumulación se parecían, también en este caso, a las correspondientes al hipertiroidismo. Las pruebas demostraron que el tiroides podía convertir el yoduro inorgánico en una forma orgánica, y que parte de éste se descargaba en la circulación. El hecho de que todos los individuos fuesen cretinos es una prueba de que el yoduro ligado a la proteína recogido de la sangre no era tiroxina. Todos estos pacientes respondieron a la medicación tiroidea por vía oral, lo que indica que el defecto no era debido a falta de sensibilidad de los tejidos a la hormona tiroidea.

Smeby (79) ha informado también sobre

dos hermanas cretinas. Sus padres eran primos segundos y gozaban de buena salud. Ni el hermano mayor de las pacientes ni otros parientes presentaban hipotiroidismo.

Se ha llamado ya la atención sobre el hecho de que este tipo de cretinismo es relativamente raro en zonas no bociógenas. Osler (48) menciona 7 de estos casos entre un total de 60 cretinos, y Wilkins, Clayton y Berthrong (75) señalan 6 entre 115.

Los cinco estudios mencionados sobre cretinos bociosos mostraron que el tiroides de todos ellos presentaba marcada avidez por el yoduro acumulado en la glándula. En algunos casos, el yoduro se convertía en un compuesto orgánico que descargaba en la circulación; las pruebas obtenidas sugieren que no se trataba de tiroxina. En otros casos, la glándula no convertía, al parecer, el yoduro en hormona activa. Aparentemente, en todos los pacientes, el desarrollo del bocio era una hipertrofia compensatoria en respuesta a la falta de hormona tiroidea en la sangre circulante. En este caso, la reacción era similar a la que se produce en el bocio endémico simple. El cretinismo o el hipotiroidismo eran una expresión de un nivel en extremo bajo de hormona tiroidea activa en la sangre circulante. Estos casos eran distintos de los de bocio endémico simple, donde el aumento de tamaño del tiroides permite la acumulación de suficiente yoduro inorgánico de la sangre para que se produzcan cantidades adecuadas de hormona tiroidea.

El verdadero interés de esta serie estriba en el carácter familiar del defecto en diecisiete de los individuos estudiados. Merece señalarse el hecho de que los padres de cuatro individuos correspondientes a la serie de Stanbury eran primos, como lo eran los padres de dos casos estudiados por Smeby. McGirr y Hutchison (74) sugirieron que el cretinismo bocioso familiar que se presenta en zonas no bociógenas podía ser debido a "un defecto innato de metabolismo transmitido por los genes".

El cuadro clínico de estos casos es similar al descrito en relación con la aplasia tiroidea.

Sin embargo, las manifestaciones son, en general, menos graves, puesto que muchas veces existe algún tejido tiroideo funcional o existió en la infancia o en los primeros años de la niñez, permitiendo así cierto desarrollo y crecimiento. Es interesante notar que muchos de los investigadores del cretinismo endémico han observado que cuanto más voluminoso es el bocio menos agudo es el grado de cretinismo.

Atiroidismo e hipotiroidismo adquiridos

Como su nombre indica, son variaciones de grado de un mismo estado patológico. En uno de ellos hay una falta absoluta de secreción tiroidea; en el otro, una falta parcial que conduce al desarrollo de cierto grado de mixedema, de ahí que a veces se denomine "mixedema juvenil".

Varios autores (71, 73, 80-83) afirman que en los casos estudiados por ellos, esta situación se presentó a raíz de una enfermedad infecciosa, por ejemplo sarampión y tos ferina. Es interesante señalar que el caso original de Fagge ocurrió después de un ataque de sarampión con erisipela (70). Otros autores atribuyen la causa a lesiones de nacimiento que llegaron a afectar la glándula tiroidea. McGirr y Hutchison (74) adelantaron la hipótesis de que, en realidad, algunos de estos individuos poseen al nacer suficiente tejido tiroideo para hacer frente a las necesidades hasta dicho momento y, tal vez por algún tiempo más, pero luego resulta insuficiente ante las mayores necesidades del niño de más edad.

Es evidente que el aspecto clínico de los niños afectados por cualquiera de estos estados patológicos estará influido por la edad en que se presentaron los primeros síntomas. Cuanto mayor sea el niño, menores serán los efectos, especialmente en lo que se refiere al desarrollo mental y crecimiento. El grado de deficiencia de hormona tiroidea afectará, igualmente, a la gravedad de los signos clínicos.

El atiroidismo adquirido presenta la mayoría de las características de la forma congé-

nita. Desde que se inicia este estado patológico, la piel se vuelve pálida o amarilla, el cabello se hace más delgado y la piel adquiere tosquedad, al mismo tiempo que se detiene el desarrollo óseo. Las manos toman, con frecuencia, aspecto de palas. Igualmente pueden ser afectados el oído y el habla, lo que dependerá de la edad en que se inició el estado patológico y, por lo general, guardará relación con el grado de retraso mental. Las características que presentan los pacientes son, comúnmente, la falta de crecimiento en medida satisfactoria y el retraso mental.

En estos últimos años se ha dirigido la atención hacia otros dos tipos de aumento adquirido del tiroides en lactantes y niños. Se ha notificado un marcado aumento del tiroides en varios niños recién nacidos cuyas respectivas madres recibieron, durante el embarazo, alguna de las drogas antitiroideas terapéuticas (84-91). Se observó en dos infantes, uno de los cuales falleció poco después de nacer, un cretinismo completo; y el otro mostraba un hipertiroidismo definido. El tiroides del niño que falleció presentaba una dilatación vascular, con marcada hiperplasia del tejido glandular; los ácinos, que estaban revestidos de un bajo epitelio columnar, no contenían coloide (89). El otro cretino era en extremo difícil de alimentar—en parte, quizás, por el gran tamaño de la lengua—y no conseguía ganar peso. Pero al cabo de una semana de haberse diagnosticado su estado y de iniciarse un tratamiento apropiado, empezó a alimentarse normalmente y a ganar peso de manera regular. Esta mejoría continuó mientras recibió la medicación tiroidea.

El hipofuncionamiento y la hiperplasia de la glándula tiroidea se han producido en varios niños que habían sido tratados con cobalto por padecer de una discrasia sanguínea, o cuyas madres habían recibido este tratamiento durante el embarazo. Klinck (6) comunicó graves efectos, que acabaron siendo mortales, en niños muy pequeños cuyas madres habían recibido dicho

tratamiento durante el embarazo; en estos casos, la glándula mostraba marcada hiperplasia con destrucción casi total de los folículos. Kriss, Carnes y Gross (92) comunicaron signos similares, aunque menos graves, en varios niños, uno de los cuales padecía de mixedema grave. Holly (93), por otro lado, no logró descubrir ningún efecto anormal en 78 mujeres embarazadas, ni en sus hijos, que habían recibido cobalto y hierro, o sólo cobalto, durante los 90 días anteriores al parto. Jaimet y Thode (94) no encontraron pruebas de aumento del tiroides o de hipotiroidismo clínico en 17 niños que diariamente, durante 10 semanas, recibieron hasta 6 mg. de cloruro de cobalto por Kg. de peso. Evidentemente, se requieren muchas más investigaciones para determinar la posición del cobalto como bociógeno.

De otras drogas, entre ellas el yoduro (27, 95, 96), el resorcinol (29), el suofocianato (30, 31) y el perclorato (97) se ha demostrado que producen hiperplasia del tiroides en las personas adultas, a veces con mixedema. No tenemos el propósito de extendernos más sobre este tema. Citamos esta lista, que no está completa, para mostrar la cantidad de drogas que se ha visto producen bocio e hipotiroidismo.

Cretinismo endémico

El cretinismo se identificó en Europa como entidad clínica desde el siglo XVI. Sin embargo, no fue hasta fines del siglo XVIII cuando Fodéré (65) publicó el primer estudio científico minucioso. En otras partes del mundo, el cretinismo se identificó mucho más tarde.

Al presente, el cretinismo endémico ocurre, por lo menos, en tres regiones del mundo:

a) En zonas delimitadas de los Alpes y en las llanuras de Italia septentrional (98);

b) En las faldas del Himalaya y en colectividades aisladas de las llanuras de la península de la India (4, 47, 54);

c) En colectividades muy aisladas y restringidas del Congo Belga (13,99).

Ha habido considerable confusión acerca de ciertos aspectos del cretinismo endémico,

la cual proviene principalmente de ciertas inexactitudes del diagnóstico, así como de los argumentos lanzados, por lo menos por dos escuelas acerca de la etiología.

Descripción de los cretinos endémicos: El diagnóstico del cretinismo completo no ofrece dificultad alguna. Desde hace más de 150 años numerosos autores han dado buenas descripciones de este estado. Las características esenciales que se mencionan a continuación han sido tomadas de la descripción que se ofrece en el informe de la Comisión Sarda sobre Cretinismo, publicado en 1848 (100). Otras descripciones más recientes son exactamente iguales (64, 98).

Todavía en la primera mitad del siglo pasado era general, en los distritos afectados de cretinismo, la creencia de que el niño cretino mostraba al nacer unos rasgos que indicaban su destino. No obstante, esta creencia no era compartida por todos. Investigadores que en tiempos recientes han estudiado el cretinismo bocioso esporádico, reconocen que muchos de estos niños tienen aspecto normal al nacer y que los signos de cretinismo no aparecen hasta aproximadamente la mitad del primer año de vida, que es cuando se presentan los rasgos característicos del cretino. Al llegar a esta edad, el niño totalmente cretino presenta un retraso del crecimiento físico y del desarrollo mental. Su cabeza es grande, y presenta anchas fontanelas; se observa en él una marcada ausencia de vivacidad mental o corporal, y permanece dormido durante largas horas. Este niño no anda hasta los seis o siete años, y toda su habla se reduce a la emisión de unos cuantos sonidos toscos. Su mudez es consecuencia de la sordera característica de la enfermedad. La Comisión Sarda hizo notar que parece no existir en estos casos una edad intermedia entre la infancia y la pubertad, o entre la pubertad y la vejez; la infancia se prolonga hasta la pubertad, la cual va seguida de la vejez. La estatura del cretino totalmente desarrollado no excede de 3 pies (1 m.). Su cara tiene una expresión de estupidez. Con frecuencia la lengua es larga y sobresale entre los dientes. Esta descripción

es la del cretinismo producido por la aplasia tiroidea y es análoga a la que se ha dado de la aplasia tiroide congénita esporádica.

Otros cretinos endémicos tienen, al parecer, una pequeña fracción de tejido tiroideo funcional, por lo menos durante las primeras fases de su vida, la cual le basta para evitar el desarrollo de algunas de las características del cretino completo. El crecimiento no es tan limitado y, muchas veces, estos individuos alcanzan más de 3 pies de estatura. Con frecuencia poseen algunas facultades mentales y hablan un poco.

Clasificación del cretinismo endémico: La diversidad de signos clínicos observados en los cretinos en el antiguo reino de Cerdeña indujo a la Comisión a definir tres tipos de cretino:

1. Los que sólo poseen facultades vegetativas, están totalmente desprovistos de capacidad reproductiva e intelectual y no pueden emitir sonidos articulados. Estos individuos se denominan "cretinos".

2. Los que están dotados de facultades vegetativas y reproductivas y de un lenguaje rudimentario. Las facultades intelectuales de este tipo de cretinos se limitan exclusivamente a expresar necesidades corporales y se deben únicamente a las impresiones de los sentidos. Estos individuos reciben el nombre de "semicretinos".

3. Los que están dotados de facultades vegetativas y reproductivas y poseen un lenguaje menos imperfecto basado en palabras y gestos. Las facultades intelectuales de este tipo de cretinos son también superiores a las de los semicretinos, pero siempre están por debajo del nivel normal. Estas personas están en condiciones, hasta cierto punto, de ejercer una ocupación y de llevar a cabo trabajos manuales. Se les denomina "personas cretinoides".

Casi 100 años más tarde, De Quervain (69) utilizó prácticamente la misma clasificación. Además, reconoció que el idiota bocioso y el débil mental bocioso en una colectividad boicígena deben ser diferenciados del verdadero cretino.

No cabe duda de que en muchos estudios

realizados en países europeos en los siglos XVIII y XIX, se incluyeron entre los cretinos a muchos idiotas y otros débiles mentales (23). Es también cierto que muchos idiotas y deficientes mentales, que no eran cretinos, se admitían en instituciones destinadas a estos últimos, al ser establecidas en Europa, siguiendo el ejemplo del Dr. Guggenbuhl, cerca de Interlaken, Suiza (101), en la década de 1830. Benda (64), que durante varios años, relativamente recientes, trabajó en Suiza sobre el cretinismo endémico y visitó zonas de cretinismo en Austria y Francia, formuló la siguiente observación:

"Si se hiciera una comparación de un grupo numeroso de cretinos de una institución suiza o de una colectividad de este mismo país con un grupo numeroso de débiles mentales de una institución americana para deficientes mentales, se observaría que en el primer grupo se consideran cretinos una serie de pacientes que equivalen y se asemejan a muchos de los que se encuentran en la institución americana, donde no existe el cretinismo."

Parece que hay razones suficientes para creer que en un grupo de "cretinos" endémicos de los centros europeos estarían incluidos ciertos débiles mentales cuyo estado patológico no se debe probablemente a la deficiencia tiroidea.

El aspecto clínico que presenta el cretinismo, al igual que la clasificación de los cretinos, se prestó a confusiones en los primeros años del presente siglo por los trabajos que publicó McCarrison (54) a raíz de un estudio del cretinismo en algunos valles del Himalaya. Describió una forma de "cretinismo nervioso", que él consideró distinto del cretinismo de Europa en el sentido de que los individuos afectados mostraban una extraña postura de los brazos, acompañada con frecuencia de cierta rigidez y a veces de espasticidad de las extremidades inferiores. Muchos de estos individuos presentaban reflejos exagerados. A juzgar por esta descripción, es casi seguro que alguno de los cretinos observados por McCarrison padecía de parálisis espástica de las extremidades inferiores.

Estas observaciones de McCarrison fueron recogidas por varios autores europeos (82, 102, 103), quienes posteriormente describieron un estado patológico que denominaron "distrofia tironcural". Varios de estos casos fueron presentados, hace unos 40 años, a sociedades científicas, y las discusiones que siguieron a esa presentación pusieron de manifiesto que la mayoría de los asistentes rechazaban la necesidad de establecer una clasificación aparte. Los que así opinaban, si bien admitían que rara vez se encontraba el cretinismo asociado a una lesión producida al nacimiento o a otras causas de displejia, no veían nada extraordinario en ello. A este respecto, es interesante señalar que McCarrison informó que el 14 % de los cretinos que él estudió, habían tenido "nacimientos difíciles".

La confusión acerca del diagnóstico de cretinismo de menor grado, la separación de idiotas y deficientes mentales y las tentativas de definir las formas "mixedematosas" y "nerviosas" del cretinismo, deben haber influido en las cifras relativas a la prevalencia del cretinismo.

Casi todos los investigadores del cretinismo han reconocido que algunos cretinos tienen bocio, mientras que otros están libres de él. La Comisión Sarda (100) observó que aproximadamente una tercera parte de los cretinos estudiados no mostraban aumento del tiroides. El 56 % de la serie de cretinos estudiados por McCarrison (54) no presentaban bocio, mientras que el 60 % de los 35 cretinos que estudiaron Stott y Guptal (47) en la India sufrían de esta afección.

La presencia del bocio no ha sido utilizada por ninguno de los investigadores como base para la clasificación, aunque, a juzgar por los estudios hechos sobre el cretinismo esporádico, parece que el cretino atiróidico y el cretino bocioso son distintos en lo que se refiere a su patología. El primero de ellos con un defecto del desarrollo inicial de la glándula y el segundo, con algún defecto del metabolismo interno de la glándula, que evita la formación de hormona tiroidea efectiva. El cretino atiróidico no puede responder a cantidades crecientes de HET, mientras

que el cretino bocioso responde con hiperplasia y, más adelante, con degeneración fibrosa del tejido.

Prevalencia del cretinismo endémico: En la sección anterior indicamos ya que resulta difícil separar los idiotas no cretinos y simples débiles mentales de los verdaderos cretinos y semicretinos. Por esta razón, las cifras de las encuestas no presentan necesariamente un cuadro exacto del alcance del cretinismo. En general, es más probable que sea así cuanto más antiguos sean los datos, aunque, como ya indicamos antes, Benda (64) considera que no eran cretinos muchas de las personas internadas en instituciones para cretinos en las décadas de 1930 y 1940. Con estas reservas, es difícil interpretar las cifras de cualquier encuesta.

La Comisión Sarda descubrió 7.083 cretinos en una población de 2.651.000 habitantes de los estados sardos. La tasa oscilaba entre 0,01 % y 2,79 %, correspondiendo esta última a la provincia de Aosta al pie del Mont Blanc. La Comisión incluyó estos cretinos en las tres categorías establecidas por ella, de la manera siguiente:

Cretinos confirmados.....	2.165
Semicretinos.....	3.518
Personas cretinoides.....	433
Sin especificar.....	467

En otros lugares de Europa, la prevalencia del cretinismo en el siglo XIX varió considerablemente. Muchos de los datos corresponden a reclutas y no se refieren a la población total. Las cifras oscilan entre 4 y 22 por mil. Las regiones más afectadas fueron la de los Altos Alpes y la Saboya, en Francia, y de Alemania meridional, Austria y Hungría. Se observó que, si bien los Altos Alpes y la Saboya estaban considerablemente afectados, en el Jura, a pesar de tener una prevalencia similar de bocio, apenas se encontraban casos de cretinismo (2,7 por mil habitantes, incluidos los idiotas).

Los estudios más recientes indican que existe mucho menos cretinismo en todas las regiones afectadas. Eugster (25) registra una proporción de cretinos que oscila entre 0,6 % a 1,0 %, con excepción de una aldea suiza

que presenta una tasa de 3,5 %. No obstante, tampoco estas cifras se refieren a la situación actual. Benda (64) afirma que el número de cretinos en Suiza es de 1,25 por mil, distribuidos por todo el país. Parece que una de las más recientes encuestas, limitada a una zona determinada, es la que realizó Koller (104), pero aun esta tiene ya 50 años. Koller encontró que el 2 % de la población del cantón de Appenzell estaba afectada de cretinismo, incluidas todas las formas de retraso mental.

Benda, comentando estas cifras relativamente pequeñas señala que la prevalencia de la deficiencia mental en cualquier población es del 2 % aproximadamente. La explicación lógica es que las cifras que por lo general se citan, se refieren a grupos de población relativamente numerosos—por ejemplo, un cantón o provincia—cuando, en realidad, el cretinismo se limita a las aldeas cuya población representa un pequeño porcentaje de la de todo el cantón.

Recientemente, Wegelin (105) anunció un hecho sorprendente con respecto a la prevalencia del cretinismo en Suiza, al notificar que este estado patológico había desaparecido del país; seguramente, quiso decir que en el país ya no nacían cretinos.

Los últimos informes de los focos del Himalaya y de la India son de hace 20 años, y ni McCarrison, en sus primeros estudios (54) (en el primer decenio del siglo actual), ni Stott y colaboradores, en la década de 1930 (4, 47), levantaron realmente un censo. Sin duda es necesario llevar a cabo un minucioso estudio para determinar la situación actual. Calonne (13) notificó que eran cretinos el 4,3 % de los habitantes de la localidad que él estudió en Ruanda-Urundi. Benda (64) sugirió que cualquier grupo que se dedique a investigar el cretinismo endémico incluya a un psiquiatra a fin de facilitar la distinción de los débiles mentales no cretinos.

Etiología: Hemos dejado para el final la etiología de este estado porque es una cuestión sobre la que se sabe muy poco y también porque ha sido muy discutida casi desde que se estudió el cretinismo por primera vez. Los autores de estudios sobre la

etiología están divididos en lo que respecta a la relación del cretinismo endémico con el bocio endémico. La mayoría se inclina por una estrecha relación causal, y señalan que el cretinismo endémico sólo se encuentra en los lugares en que existe el bocio endémico. Es difícil de interpretar esta afirmación cuando se sabe que padece de bocio una proporción que llega hasta las dos terceras partes del total de cretinos. Nadie ha registrado datos sobre si el cretinismo bocioso existe en alguna localidad en que se encuentre bocio endémico en individuos normales totalmente desarrollados. Los que sostienen la opinión de que existe una relación causal sientan la hipótesis de que los antepasados de un niño cretino deben de haber padecido de cierto aumento de tamaño de la glándula tiroides a través de varias generaciones, y que en cada generación sucesiva se produce un deterioro de la glándula tiroides con un aumento de su volumen, que conduce a una reducción de la función o a una disfunción, hasta que, por último, nace un niño cretino. McCarrison (54) hizo hincapié en este punto y explicó que la razón de la ausencia de cretinismo en ciertos valles bociógenos del Himalaya es que el bocio había aparecido en estas regiones en una época relativamente reciente.

Son varios los hechos que no apoyan esta hipótesis, algunos de los cuales fueron señalados por la Comisión Sarda (100) e incluso por algunos autores anteriores a ella (106).

a) Todos los autores admiten que el cretinismo endémico no ocurre en todos los lugares de una zona bociógena endémica; incluso la sugerencia de que antes de aparecer el cretinismo debe de haber existido bocio endémico grave durante varias generaciones, no basta para explicar la diferencia. En algunas regiones, tales como la del Jura, la historia del bocio endémico se remonta a la misma época y su incidencia es tan elevada, como la de los Altos Alpes y, sin embargo, no se ha notificado cretinismo endémico en dicha región (23).

b) El cretinismo es raro, si es que ocurre alguna vez, en los Andes, en donde ha habido bocio por varios siglos.

c) Con frecuencia el cretinismo se concentra en aldeas y aun en familias de una misma aldea (25, 54).

d) A medida que los investigadores penetraban en las montañas de Hungría encontraban con más frecuencia cretinismo (23).

e) Muchos cretinos descienden de padres que no mostraban aumento del tiroides. Así se observó en el 4%, por lo menos, de la serie estudiada por McCarrison, y la proporción de estos casos parece haber sido mucho mayor en algunos de los estudios realizados en Europa (47, 54, 100).

f) La prevalencia del cretinismo parece estar en proporción directa con la cantidad de matrimonios celebrados entre miembros de la misma población en los distritos en que prevalece el cretinismo (54, 100). Por el contrario, tiende a desaparecer de los distritos en que uno de los cónyuges procede de otro lugar. Han sido muy comunes los matrimonios entre los habitantes de algunos valles remotos, relativamente aislados, en los que el cretinismo ha sido muy frecuente. Con el desarrollo de las comunicaciones se han celebrado más matrimonios entre individuos procedentes de distintas localidades. Lo mismo podría decirse de ciertas tierras aisladas por sistemas hidrográficos, como ocurre en algunos lugares de la India.

Esta última observación, junto con los estudios realizados sobre el cretinismo bocioso esporádico, que han demostrado la existencia de un factor de familia en la etiología, por lo cual cabría suponer que se trata de un factor hereditario recesivo, plantea la cuestión de si gran parte del cretinismo bocioso endémico no tiene la misma etiología.

Uno de los argumentos empleados para refutar esta posibilidad es la discrepancia de los gemelos monocigóticos con respecto al cretinismo. Eugster (25) recogió de las publicaciones al respecto nueve pares de mellizos idénticos, seis de los cuales mostraban concordancia en cuanto al estado cretinoide, mientras que otros tres diferían. En una serie de 15 gemelos no idénticos, 10 concordaban y 5 diferían. En otros tiempos, se aceptó la desemejanza de los gemelos

monocigóticos como prueba del carácter no genético de una enfermedad o estado patológico. Warkany y Selkirk (107) han estudiado la aparición de hipotiroidismo en uno de un par de gemelos monocigóticos. Estos autores señalan que los amplios estudios hechos recientemente sobre la gemelación, han demostrado que la aparición de gemelos monocigóticos puede ser seriamente modificada por factores paternos o postnatales de índole no genética. Esto explicaría la aparición del cretinismo en uno sólo de los gemelos; mientras que los gemelos cretinos de la serie de nueve pares estudiados por Eugster, podían ser todos de origen genético.

Hasta ahora, la explicación más ampliamente aceptada que se ha dado de la manera en que el bocio endémico produce cretinismo en la progenie, es la de una degeneración del tiroides o de una disfunción asociada a un bocio a través de varias generaciones; sin embargo, esta teoría se parece demasiado al lamareckismo y a la de la herencia de caracteres adquiridos para ser aceptada en nuestros días. Este hecho, junto con las firmes sugerencias de consanguinidad de los padres de cretinos, requiere una investigación a fondo del cretinismo endémico en los lugares donde se presenta, utilizando la técnica moderna con yoduro radiactivo, combinada con un estudio genético completo. Esta investigación es necesaria a causa de las repetidas afirmaciones en libros de texto (108) y en artículos científicos (56, 57) de que el bocio endémico predispone al cretinismo endémico; según parece, estas afirmaciones pasan, muchas veces, de un autor a otro sin tener en cuenta los recientes adelantos en genética o en el estudio del cretinismo esporádico.

SORDOMUDEZ

La sordomudez es una de las principales características del cretino por completo desarrollado. Esto ha llevado a muchos autores a considerar la sordomudez sola, en especial cuando ocurre en un lugar bociígeno, como secuela del bocio endémico, de la

misma manera que se ha afirmado que lo es el cretinismo endémico.

Durante los últimos 40 años se han investigado muchas formas de sordomudez. Aunque estos estudios han abarcado la mayoría de los países de Europa y de América, las contribuciones más importantes proceden de Suiza, en donde se calcula que el 0,12 % de sus habitantes son sordomudos (109, 110). Se ha demostrado que alrededor del 40 % de la sordomudez en Suiza es hereditaria; un número no revelado de los restantes casos "esporádicos" está constituido por verdaderos cretinos, y los demás parecen sufrir de una forma congénita o adquirida de la enfermedad. Albrecht (109) y Hanhart (110), después de estudiar los árboles genealógicos de considerable número de familias con antecedentes de sordomudez, que se remontaban a varios siglos, llegaron a la conclusión de que la sordomudez heredada se debe a un factor mendeliano recesivo. Las pruebas aducidas por estos autores muestran que el gene permanece intacto durante muchas generaciones, listo a manifestarse en cuanto se encuentre con un gene similar.

Los trabajos de Gregg (111), Swan y colaboradores (112), Patrick (113) y otros, demostraron en la década de 1940, que la rubéola materna, si se presenta durante el primer trimestre del embarazo, puede dar lugar a la sordomudez congénita del niño. Lancaster (114) ha señalado que la rubéola, en zonas muy pobladas, era antiguamente una enfermedad casi exclusiva de la infancia. Si un país o una región permanecen aislados durante un tiempo, la rubéola puede desaparecer y luego, al penetrar de nuevo, atacar a individuos de todas las edades. En estas circunstancias, podría muy bien ser que algunos casos de sordomudez entre los habitantes de los valles aislados donde hay bocio endémico fueran una secuela de la rubéola materna.

La identificación de dos formas de sordomudez que se producen principalmente como consecuencia del aislamiento de la población, y la completa falta de explicación

biológica de cómo el bocio endémico de los padres puede producir sordomudez simple en los hijos, requieren un estudio de la creencia de que una de las secuelas del bocio endémico es la sordomudez sin otras complicaciones.

DEBILIDAD MENTAL

La debilidad mental sin los demás síntomas del cretinismo se ha considerado a veces como secuela del bocio endémico. La mayoría de los que han hecho esta afirmación no han tenido estrecha relación con el cretinismo endémico (56, 57). La inclusión de los débiles mentales de estatura normal junto con verdaderos cretinos y semicretinos en las instituciones europeas, ha venido a aumentar indudablemente esta confusión (64). Las amplias investigaciones sobre los débiles mentales en zonas no bocígenas no han logrado mostrar relación alguna entre la función tiroidea y la debilidad mental, excepto en lo que se refiere al cretinismo (115). Parece que la afirmación de que una de las secuelas del bocio endémico en la progenie es la debilidad mental sin otras complicaciones, no tiene justificación.

RESUMEN

En la última sección del presente trabajo se pone en duda que las personas afectadas de bocio endémico tengan más probabilidades de procrear cretinos, sordomudos y débiles mentales que los habitantes de los lugares libres de dicha afección.

Los recientes estudios sobre el cretinismo esporádico han puesto de manifiesto la necesidad de investigar a fondo el cretinismo endémico mediante los mismos métodos y técnicas utilizados al estudiar el cretinismo esporádico.

Los hallazgos relativos a las sorderas hereditaria y congénita, secuela de la rubéola materna, han revelado claramente la necesidad de llevar a cabo minuciosas investigaciones en la historia familiar de los sordomudos en zonas bocígenas, antes de catalogarlos como víctimas del bocio endémico.

REFERENCIAS

- (1) McCarrison, R.: *Indian Jour. Med. Res.*, 2:778, 1915.
- (2) Tait, L.: *Edimb. Med. Jour.*, 20:993, 1875.
- (3) Hercus, C. E., y Baker, E. S.: *N. Z. Med. Jour.*, 20:116, 1921.
- (4) Stott, H. et al.: *Indian Jour. Med. Res.*, 18: 1059, 1931.
- (5) Greer, M. A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)*, 77:603, 1951.
- (6) Klinck, G. H.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 158: 1347, 1955.
- (7) Marine, D., y Lenhart, C. H.: *Arch. Intern. Med.*, 3:66; 4:440, 1909.
- (8) Organización Mundial de la Salud, Grupo de Estudios sobre el Bocio Endémico, *Bull. World Health Org.*, 9:293-309, 1953.
- (9) Olesen, R.: *Pub. Health Rep. (Wash.)* 39: 1777, 1924.
- (10) Olesen, R.: *Pub. Health Rep. (Wash.)* 42: 1355, 1927.
- (11) Mustard, H. S., y Waring, J. I.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 88:714, 1927.
- (12) Cabezas, A.; Pineda, T., y Scrimshaw, N. S.: *Am. Jour. Pub. Health*, 43:265, 1953.
- (13) Calonne, R.: *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 19:143, 1939.
- (14) Clements, F. W.: *Med. Jour. Aust.*, 1:637, 1948.
- (15) Clements, F. W.: *Metabolism*, 6:623, 1956.
- (16) Ligdas, E.: *Dtsch. GesundhWes.*, 8:1025, 1953.
- (17) Bastenie, P. A.: *Lancet*, 1:789, 1947.
- (18) Kaplan, M., y Ducas, P.: *Pédiatrie*, 5:191, 1950.
- (19) *Kinderärztl. Prax.*, 16:373, 1948.
- (20) Eason, J.: *Brit. Med. Jour.*, 1:1303, 1939.
- (21) Chen, T.: *Jour. Formosa Med. Assn.*, 51:469, 1952.
- (22) Shore, R. A., y Andrew, R. L.: *Goitre in school children*, Wellington, N. Z. 1929.
- (23) Hirsch, A.: *Handbook Geog. Hist. Path.*, Londres, 2:121, 1885.
- (24) Várbiro, B.; Száva, I., y Koch, S.: *Gyermekgyógyászat*, 4:10, 1953.
- (25) Eugster, J.: En: *Transactions of the Third International Goiter Conference and the Am. Assn. Study of Goiter*, Washington, p. 131, 1938.
- (26) Bell, G. O.: *Trans. Am. Assn. Goiter*, 1952, p. 28.
- (27) Morgans, M. E., y Trotter, W. R.: *Lancet*, 2:1335, 1953.
- (28) Smallpiece, V.: *Lancet*, 1:565, 1949.
- (29) Bull, G. M., y Frazer, R.: *Lancet*, 1:851, 1950.
- (30) Barker, M. H.: *Tex. St. Jour. Med.*, 42:462, 1946.
- (31) Richards, C. E.; Brockhurst, R. J., y Coleman, T. H.: *Jour. Clin. Endocr.*, 9:446, 1949.
- (32) Clements, F. W.: *Med. Jour. Aust.*, 2:251, 1953.
- (33) Flaxén, W.: *Acta Paediat. (Uppsala)*, 17: 565, 1935.
- (34) Hercus, C. E.: *Canad. Med. Assn. Jour.*, 68: 531, 1953.
- (35) Kimball, O. P.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 130: 1709, 1946.
- (36) Muggia, G.: *La profilassi del gozzo endemico. En: Comptes rendus de la Conférence Internationale du goitre, Berne, 24-26 août 1927*, Berna, pág. 486, 1928.
- (37) Nicod, J. L.: *Bull. World Health Org.*, 9:259, 1953.
- (38) Silberschmidt, W.: *Die Prophylaxe des endemischen Kropfes. En: Comptes rendus de la Conférence Internationale du Goitre, Berne, 24-26 août 1927*, Berna, pág. 498, 1928.
- (39) Staepoole, H. H.: *Bull. World Health Org.*, 9:283, 1953.
- (40) Greer, M. A., y Astwood, E. B.: *Jour. Clin. Endocr.*, 13:1312, 1953.
- (41) Hostomská et al.: *Cas. Lék. Ces.*, 93:1064, 1954.
- (42) Stocks, P.: *Biometrika*, 19:292, 1927.
- (43) Rienhoff, W. F., Jr.: *Medicine (Baltimore)* 10:257, 1931.
- (44) Rundle, F. F.: *Joll's diseases of the thyroid gland*, Londres, 1951.
- (45) Wegelin, C.: *Münch. Med. Wschr.*, 71:1554, 1926.
- (46) Spence, A. W.: *Brit. Med. Jour.*, 2:529, 1952.
- (47) Stott, H., y Gupta, S. P.: *Indian Jour. Med. Res.*, 21:655, 1934.
- (48) Osler, W.: *Am. Jour. Med. Sci.*, 106:503, 1893.
- (49) Campbell, J. M. H.: *Quart. Jour. Med.*, 18: 191, 1924-1925.
- (50) McClendon, J. J.: *Iodine and the incidence of goiter*, Minneapolis 1939.
- (51) Saxén, E. A., y Saxén, L. O.: *Docum. Med. Geogr. Trop. (Amst.)*, 6:335, 1954.
- (52) Wyndham, N.: *Med. Jour. Aust.*, 1:756, 1940.
- (53) Clements, F. W.: *Med. Jour. Aust.*, 2:894, 1954.
- (54) McCarrison, R.: *Lancet*, 2:1275, 1908.
- (55) Mahorner, H.: *Trans. Am. Assn. Goiter*, pág. 299, 1951.
- (56) Kimball, O. P.: *Ohio St. Med. Jour.*, 49: 313, 1953.
- (57) Scrimshaw, N. S.: *Bol. Of. San. Pan.*, 36:277, 1954.

- (58) Perinetti, H.: *Trans. Am. Assn. Goiter*, pág. 12, 1952.
- (59) Sokal, J. E.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 154:1321, 1954.
- (60) Miller, J. M.: *New Engl. Jour. Med.*, 252:247, 1955.
- (61) Spencer, J. G. C.: *Brit. Jour. Cancer*, 8:393, 1954.
- (62) Spencer, J. G. C.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 48: 554, 1955.
- (63) Ellerker, A. G.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, 48: 554, 1955.
- (64) Benda, C. E.: *Mongolism and cretinism*, Londres, 1947.
- (65) Fodéré, F. E.: *Essai sur le goitre et le crétinisme*, Turfn 1792.
- (66) Blackie, G. S.: *Cretins and cretinism*, Edinburgo, 1955.
- (67) Platter, F.: *Observationum in hominis affectibus planisque*, Basilea, 1614.
- (68) Major, R. H.: *Classical descriptions of disease*, 3a. ed. Springfield, Ill. 1945.
- (69) De Quervain, F.: *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 14:3, 1924.
- (70) Fagge, G. H.: *Med. Chir. Trans.*, 54: 155, 1871.
- (71) Gordon, M. B.: En: *Transactions of the Third International Goiter Conference and the American Association for the Study of Goiter*, Washington, pág. 114, 1938.
- (72) Hamilton, J. G.; Reilly, W. A., y Eichorn, K. B.: *Am. Jour. Dis. Child.*, 66:495, 1943.
- (73) Dorff, G. B.: *Am. Jour. Dis. Child.* 48:1316, 1934.
- (74) McGirr, E. M., y Hutchison, J. H.: *Jour. Clin. Endocr.*, 15:668, 1955.
- (75) Wilkins, L.; Clayton, G. W., y Berthrong, M.: *Pediatrics*, 13:235, 1954.
- (76) Ainger, L. E., y Kelly, F. C.: *Jour. Clin. Endocr.*, 15:469, 1955.
- (77) Lerman, J.; Jones, H. W., y Calkins, E.: *Ann. Intern. Med.*, 25:677, 1946.
- (78) Stanbury, J. B., y Hedge, A. N.: *Jour. Clin. Endocr.*, 10:1471, 1950.
- (79) Smeby, B.: *Nord Med.*, 50:1304, 1953.
- (80) Crotti, A.: *Diseases of the thyroid, parathyroid and thymus*, 3a. ed. Filadelfia, 1935.
- (81) Kraus, W. M.: *Am. Jour. Med. Sci.*, 178: 315, 1929.
- (82) Langmead, F.: *Proc. Roy. Soc. Med. (Sect. Dis. Child.)*, 6:149, 1913.
- (83) Parker, W. R.: *Brit. Med. Jour.*, 1:1339, 1897.
- (84) Aaron, H. H.; Schneierson, S. J., y Siegel, E.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 159:848, 1955.
- (85) Davis, L. J., y Forbes, W.: *Lancet*, 2:740, 1945.
- (86) Elphinstone, N.: *Lancet*, 1:1281, 1953.
- (87) Freisleben, E., y Kjerulf-Jensen, K.: *Jour. Clin. Endocr.*, 7:47, 1947.
- (88) Hepner, W. R., Jr.: *Am. Jour. Obstet. Gynec.*, 63:863, 1952.
- (89) Hone, G. M., y Magarey, I.: *Med. Jour. Aust.*, 2:524, 1948.
- (90) Pearlman, L. N.: *Canad. Med. Assn. Jour.*, 70:317, 1954.
- (91) Salm, R.: *Jour. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.*, 61:831, 1954.
- (92) Kriss, J. P.; Carnes, W. H., y Gross, R. T.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 157:117, 1955.
- (93) Holly, R. G.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 158: 1349, 1955.
- (94) Jaimet, C. H., y Thode, H. C.: *Jour. Am. Med. Assn.*, 158:1353, 1955.
- (95) Herbert, E. M., y Petrie, E.: *Lancet*, 1:108, 1954.
- (96) Raben, M. S.: *Jour. Clin. Endocr.*, 13: 469, 1953.
- (97) Kleinsong, H., y Kruskemper, H. L.: *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 225:172, 1955.
- (98) De Quervain, F., y Wegelin, C.: *Der endemesche Kretinismus*, Berlín, y Viena, 1936.
- (99) Demayer, E. M., y Vanderborcht, H. L.: *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 33:579, 1953.
- (100) Sardinia, Comisión, Comisión créée par S. M. le Roi de Sardaigne pour Étudier le crétinisme. Rapport de la . . . , Turfn, 1848.
- (101) Forbes, J.: *Physician's Holiday*, Londres, 1852, pág. 109.
- (102) Crookshank, F. G.: *Proc. Roy. Soc. Med.*, (Sect. Dist. Child.) 7:26, 1913.
- (103) Kraus, W. M.; Brock, S., y Sloane, P.: *Am. Jour. Med. Sci.*, 178:548, 1929.
- (104) Koller, A.: (Citado por Benda en (64)), 1911.
- (105) Wegelin, C.: *Praxis*, 35:601, 1946.
- (106) Ackermann: *Über die Kretinen, eine besondere Menschenabart in den Alpen*, Gotha (Citado por De Quervain y Wegelin en (98)), 1790.
- (107) Warkany, J., y Selkirk, T. K.: *Am. Jour. Dis. Child.*, 89:144, 1955.
- (108) Hubble, D., y Hutchison, J. H.: *Diseases of the thyroid gland and thymus*. En: Gaisford W., y Lightwood, R., ed., *Paediatrics for the practitioner*, Londres, Vol. 2, 1954, pág. 36.
- (109) Albrecht, W.: *Z. Hals, Nasen u. Ohrenheilk.*, 36:262, 1934.
- (110) Hanhart, E.: *Z. menschl. Vererb.- u. Konstit.-Lehre*, 21:609, 1938.
- (111) Gregg, N. McA.: *Med. Jour. Aust.*, 2:122, 1945.
- (112) Swan, C. et al.: *Med. Jour. Aust.*, 2:201, 1943.
- (113) Patrick, P. R.: *Med. Jour. Aust.*, 1:421, 1948.
- (114) Lancaster, H. O.: *Acta Genet. (Basilea)*, 5:12, 1954.
- (115) Naville, F.: *Schweiz. Arch. Neurol. Psychiat.*, 4:67, 1923.