

REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO
REDACCION Y ADMINISTRACION: Antonio Maura, 13, MADRID. Teléfono 22 18 29

TOMO LXVII

15 DE NOVIEMBRE DE 1957

NUMERO 3

REVISIONES DE CONJUNTO

ETIOLOGIA DEL CRETINISMO ENDEMICO

E. ORTIZ DE LANDÁZURI.

Clinica Médica Universitaria, Departamento del C. S. I. C.
Sección de Profilaxis del Bocio de la Jefatura Provincial
de Sanidad (Granada).

SUMARIO: I. Introducción.—II. Metabolismo de las hormonas.—III. Relaciones neurohormonales en la función tiroidea.—IV. Influencias maternas en la función tiroidea fetal.—V. Clasificación etiológica del cretinismo.—VI. Características hormonales tiroideas del cretinismo endémico.—VII. Discusión sobre la etiología del cretinismo endémico.—VIII. Resumen.—IX. Bibliografía.

I.—INTRODUCCIÓN.

La existencia de una profilaxis eficaz contra el bocio endémico (B. E.) e incluso para el cretinismo endémico (C. E.) ha contribuido en gran parte a que este tema hubiera perdido interés desde un punto de vista conceptual y se analizasen con más entusiasmo los problemas que giran alrededor del cretinismo y del bocio esporádico, así como su posible transformación tumoral^{1, 2 y 3}. Sin embargo, si bien es cierto que la administración de la sal iodada iniciada por MARINE (1915)⁴ ha solucionado prácticamente el aspecto sanitario de la cuestión —endemia bociosa⁵—, permanece sin resolver la etiopatogenia del B. E. y, sobre todo, del C. E., máxime teniendo en cuenta que no se pueden establecer estrictos límites^{6 y 7} entre lo genuinamente esporádico —por factores en su mayor parte endógenos— y lo específicamente endémico —por circunstancias principalmente exógenas—, secundarias al déficit en el aporte de iodo, que se calcula entre 200 y 250 gammas/día^{8 y 9}.

El dilema que acabamos de esbozar: lo endógeno y lo exógeno en la etiología del B. E. y del C. E., viene repitiéndose de un modo reiterado en lo que va de siglo y, sobre todo, desde 1916, en que HUZINKER lanzó la idea de la carencia de iodo en su génesis^{10, 11, 12 y 13}; aunque, y como antes decíamos,

la eficacia de la profilaxis —sobre todo por la vía materna durante la vida intrauterina^{14, 15 y 16}— hubiera mitigado aparentemente la discusión. No obstante, con el avance de las técnicas exploratorias de la función endocrina y, sobre todo, del tiroides —M. B., test de radioiodo, nivel de iodo isótopo unido a proteínas¹⁷—, esta aparente calma investigadora se ha roto y han vuelto a surgir en la actualidad científica los problemas relacionados con la etiología del C. E.

Muy en resumen, los términos de la discusión actual sobre la etiopatogenia del C. E. pueden sintetizarse diciendo: a) si es sólo suficiente el déficit de iodo de origen materno durante la gestación para provocar el C. E. o si hace falta además de esta carencia nutritiva algún minor constitucional que realice la enfermedad cuando exista un fallo de la actividad tiroidea en los primeros meses de la vida fetal, y b) cómo se proyecta esta precoz alteración tiroidea intrauterina sobre el desarrollo del S. N. central¹⁸ y, sobre todo, de la personalidad psíquica y somática, tan diferente en los distintos tipos de trastornos tiroideos infantiles¹⁹. Nosotros concretaremos esta revisión al primer aspecto: el etiológico, no negando por ello interés e importancia al segundo: el patogénico. Finalmente, digamos que este estudio, continuación de otro anterior nuestro²⁰, de la etiología del C. E., nos obliga a tratar de las características funcionales del tiroides y con ello a comprender mejor su bioquímica y fisiología²¹, así como la fisiopatología de las enfermedades de esta glándula endocrina.

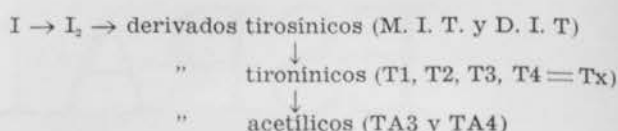
II.—METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.

El iodo que ingresa en nuestro organismo se incorpora como iodo inorgánico a los espacios extracelulares, pudiéndose seguir en parte su dinamismo gracias al estudio del I¹²⁷ y I¹³¹^{22 y 23}, que si bien no ha resuelto el problema del metabolismo del iodo en todas sus facetas²⁴, ha permitido conocer importantes aspectos de la cuestión, como los aclaramientos renal y tiroideo. El renal: por cuya determinación a través de las pérdidas urinarias conocemos

las reservas del organismo, es decir, a más eliminación urinaria de iodo en veinticuatro horas, en proporción al administrado, mayores reservas, y a la inversa cuando disminuye. El tiroideo: que mide su situación funcional con el procentaje de I^{131} captado por el tiroides, "uptake I^{131} ", en un determinado tiempo en relación con el iodo marcado administrado y que depende de múltiples influencias, en las que junto a las endocrinas pudieran considerarse las nerviosas (hipotálamo) ²⁵, estando también en relación con las reservas de iodo en tal forma, que, por ejemplo, cuando hay déficit de iodo inorgánico en el organismo, proporcionalmente disminuye el aclaramiento renal y aumenta el tiroideo. En condiciones de normalidad funcional del tiroides como de reservas de iodo, dos terceras parte del iodo administrado se elimina por la orina, una cuantía muy pequeña se elimina por la saliva, jugo gástrico y bilis ²⁶, y casi una tercera parte se fija por el tiroides, en donde, en situación de reposo, se encuentra en proporción veinte veces superior a la sangre ($T/S = 20$) y, en situación de actividad, cien veces más ($T/S = 100$). El gradiente T/S depende en sentido positivo de la cuantía de hormona tireotropa ($T. S. H.$) ²⁷ y en sentido negativo del exceso de reservas de iodo intratiroideo ²⁸, así como experimentalmente o con fines terapéuticos de los tiocianatos y percloratos.

El iodo inorgánico fijado en el tiroides en esta primera fase del metabolismo del iodo, supone un trabajo activo de la glándula, el cual puede controlarse, como hemos dicho, por el procentaje de I^{131} acumulado en ella ("uptake I^{131} "). Las modificaciones que este iodo experimenta pueden concretarse así: *Fase segunda*: Transformación en iodo libre por acción de las peroxidases, proceso que es inhibido, como mecanismo de regulación, por las tiocarbamidas. *Fase tercera*: Unión con la tirosina, interviniendo la tirosinaiodinasa de FEWETT y KIRWOOD ²⁹, originándose los compuestos mono y diiodotirosínicos. No se ha confirmado la descrita unión con la histamina. *Fase cuarta*: Estos compuestos tirosínicos ($M. I. T.$ y $D. I. T.$) pueden almacenarse como tiroglobulina en el coloide folicular o en el interior de las células, así como condensarse y originar las tironinas; por ejemplo, dos moléculas de $D. I. T.$ con la pérdida de una molécula de alanina, dan origen a la tetraiodotironina o tiroxina. Así se forma el mono, di, tri o tetraiodotironina (respectivamente, $T1$, $T2$, $T3$ y $T4$). El tránsito de aquellos compuestos tirosínicos que se transforman en tironínicos se realiza por sistemas catalizadores no bien conocidos y entre ellos el propio iodo libre, y se depositan tanto unos como otros como tiroglobulinas que se liberan del tiroides previa disociación por proteasas y lipasas. *Fase quinta*: El $M. I. T.$ y $D. I. T.$ se deshalogenan por un enzima llamado *deiodinasa*, tanto intra como extratiroideamente, y el iodo libre vuelve a ser incorporado por el tiroides a su metabolismo. Este fenómeno importantísimo para la génesis de ciertos cretinismos, como luego veremos, supone un ahorro, en condiciones normales, del 50 por 100 del iodo al recuperarse en lugar de perderse (como sucede cuando no hay *deiodinasa*) por la orina como compuesto $M. I. T.$ o $D. I. T.$ ³⁰. *Fase sexta*: Los compuestos tironinas unidos a las albúminas y, sobre todo, a las alfa-doglobulinas, circulan por el torrente circulatorio. *Fase séptima*: Los compuestos de $T3$ y $T4$ se transforman principalmente en cerebro y riñón en derivados pirúvicos y, finalmente, acetilícos, constituyendo los compuestos triiodotiroacético ($Triac = TA3$) y tetraiodotiroacético ($Tetrac = TA4$) ⁴⁴.

En resumen, y modificando en cierto modo el clásico y genial criterio de HARRINGTON ³¹, podemos decir, de acuerdo con PITTS RIVERS ³², lo siguiente:



Esta representación simbólica propuesta por la doctora PITTS RIVERS lo ha sido para subsanar la anterior nomenclatura en la que, por desconocerse los compuestos mono y diiodotironina, se expresaban como $T1$ y $T2$, lo que actualmente se denomina como $M. I. T.$ y $D. I. T.$

La triiodotironina ($T3$), descubierta por GROSS y PITTS RIVERS ³³, es el compuesto que actualmente recoge quizá la máxima atención de los investigadores. Puede obtenerse por los siguientes métodos: deiodización de la $T4$ ³³, por iodización de la $T2$ ³⁴, por condensación con pérdida de alanina de $M. I. T.$ más $D. I. T.$ Este compuesto $T3$, producido posiblemente en su mayor parte en el hígado y riñón ³⁵ y ³⁶, es tan activo como el $T4$ ³⁷ o más ^{38, 39, 40, 41} y ⁴², y se descompone por deaminación oxidativa en triiodotiropirúvico y triiodotiroacético ($TA3$), que es como sería activo y de acción más inmediata que la $T4$ ⁴³. Del mismo modo se sabe que la $T3$ puede ser muy eficaz para ciertas insuficiencias metabólicas ⁴⁴.

Así como normalmente en el plasma sanguíneo sólo hay I inorgánico e I orgánico en forma, casi en su totalidad de $T3$ y $T4$, es decir, prácticamente como iodo hormonal que se intercambia con el extra e intracelular ⁴⁵; en ciertas condiciones patológicas puede existir además de $T3$ y $T4$ un gran aumento del $M. I. T.$, $D. I. T.$, así como $T1$ y $T2$, con lo que el llamado $P. B. I.$ (iodo unido a proteínas) no representa el iodo realmente hormonal, sino incluso, por tener $D. I. T.$, elementos antihormonales ⁴⁶. Se ha dicho ⁴⁷ que en general los cuadros de hipertiroidismo, a diferencia de los de hipotiroidismo, en que sucede lo contrario, no sólo tienen aumentado el $P. B. I.$, sino además del procentaje de iodo hormonal. Por esta razón se ha puesto en duda el valor de la determinación del $P. B. I.$ como expresión de la actividad tiroidea, máxime teniendo en cuenta que la utilización periférica del iodo hormonal puede ser diferente de unos a otros sujetos, incluso sanos ⁴⁸ y ⁴⁹ y, sobre todo, en algunos cretinos en los que existiría una resistencia tisular a la $T4$ ⁵⁰. Sin embargo, la determinación de la iodemía ($P. B. I.$), que en nuestra patria se inició por VIVANCO y colaboradores ⁵¹ y ⁵², y después por nosotros ⁵³ y ⁵⁴ y CLARIANA ⁵⁵, sigue siendo de gran utilidad —si no fuera por lo complejo de su técnica—, máxime en la llamada Fracción A, soluble en butanol e insoluble en el reactivo de BLAU ⁵³. En los enfermos bociosos ⁵⁴ y cretinos ²⁰ hemos encontrado disparidades que después analizaremos, debido posiblemente a la discordancia del $P. B. I.$ y el iodo hormonal en estos casos.

Por estas razones es de especial interés el estudio de la función tiroidea a través del I^{131} e I^{127} , lo que en España ha sido detenidamente realizado por BLANCO SOLER y colaboradores ⁵⁷. De esta forma se pueden realizar las siguientes pruebas: Determinación del $P. B. I^{131}$; índice de conversión $P. B. I^{131}/I^{131}$ total en plasma por 100; "uptake I^{131} " por el tiroides y procentaje de este valor en relación con I^{131} administrado en un determinado tiempo; aclaramiento renal con I^{131} y eliminación urinaria en veinticuatro horas de I^{131} ; cociente T/S de I^{131} en tiroides y suero; fi-

nalmente, el estudio cromatográfico de los componentes iodados (I^{131}) del P. B. I^{131} , que sirve para precisar su calidad y reparto porcentual²¹. Es indispensable tener presente que el enfermo no haya tomado ni iodo ni preparados iodados antes de las exploraciones, por los graves errores que puede ocasionar⁵⁷; por ejemplo, el "uptake I^{131} " disminuye con normalidad del P. B. I^{131} . Otras veces puede suceder lo contrario: aparente hiperfuncionalidad tiroidea con "uptake I^{131} " elevado y, sin embargo, normalidad del P. B. I^{131} , en ciertos enfermos tiroideos, tales como hiperfuncionales tratados con I^{131} , con excelente resultado clínico.

III.—RELACIONES NEUROHORMONALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.

Cada vez que se trata de ordenar un problema endocrino estudiando sus posibles interrelaciones hormonales se comprende lo complejo que resulta y el fallo que lleva siempre consigo todo esquema didáctico a la hora de la interpretación de la sintomatología que la clínica presenta. No obstante, se discute, en el momento actual, y de ahí la necesidad de prestarle atención por la posible influencia en la sintomatología plurihormonal del cretinismo, la relación de los ejes T. S. H.-Tx y ACTH-F, que, según HARRIS y WORDS⁵⁹, se interregulan, en un cierto sentido de contrabalanceo, a la par que dentro de cada uno de los mencionados ejes existe un "contrajuego" ("Feed-Back")⁶⁰, T. S. H.-Tx, por un lado, y ACTH-F, por otro. De este modo se pretende profundizar en las posibles interrelaciones de estas cuatro hormonas: T. S. H., Tx, ACTH y F, de las cuales está aceptado el contrajuego T. S. H.-Tx y ACTH-F, y se discute las correspondientes relaciones entre los respectivos ejes. En resumen, se acepta como seguro el contrajuego de la hormona tirotrófica y corticotrófica, respectivamente, con las hormonas de la periferia, pero se discute la posible interrelación de estos sistemas hormonales entre sí. Pruebas a favor y en contra de esta interrelación de los referidos ejes existen en la clínica endocrinológica; así se encuentran conjuntamente en los mismos enfermos: tireotoxicosis e insuficiencia adrenal (referido desde RÖSSLE en 1914) e incluso enfermedades de Graves y Addison⁶¹, y que MARAÑÓN⁶² resumió diciendo: "La constitución asténica es un terreno común en el cual dos enfermedades se desarrollan, a saber: el hipertiroidismo y el hiposuprarrenalismo, según el elemento tiroideo o suprarrenal que predomine." Hoy sabemos que en la tireotoxicosis secundaria, a diferencia de la primaria, hay una depresión del eje hipófisis adrenal, como señaló MARINE⁶³ y otros autores⁶⁴, ⁶⁵ y ⁶⁶. Por otra parte⁶⁷, dando ACTH se puede seguir la disminución del "uptake I^{131} " en la tireotoxicosis, sobre todo secundaria, y no cuando hay un cáncer de tiroides. En la clínica podemos ver, como ya decíamos, por un lado: enfermos de Graves, estado tímico-linfático, y enfermos de Addison⁶⁸, y por otra parte: enfermedad de Cushing, hipercolesterinemia y M. B. disminuido, como ya señaló el propio CUSHING⁶⁹ y posteriormente otros autores⁷⁰.

Como decíamos antes, no todos los argumentos son favorables a esta interrelación alternante entre los ejes T. S. H.-Tx y ACTH-F, como sucede en los siguientes casos clínicos: ¿Por qué, como señalaba GREER⁷¹, no se evita dando corticoesteroides⁷² la hiperplasia tiroidea producida por sustancias bociógenas? ¿Por qué en ciertos tumores adrenales, como señalaba LONG⁷³, existe exoftalmos e incluso regresa

al extirparlos? No se puede contestar a estas preguntas, sino sólo decir que, al parecer, lo único seguro es que la hormona T. S. H. aumenta en las tireotoxicosis secundarias⁷⁴ y ⁷⁵.

Se ha podido profundizar en el estudio de las respectivas funciones de los dos citados ejes gracias, en primer lugar, al conocimiento de su común pero independiente origen hipotalámico. En segundo lugar, por la influencia que sobre ellos ejerce el fármaco denominado amphenone (1-2 bi-aminophenyl-2-metil propanona-1-hidroclohidrico), sintetizado por ALLEN y CORVIN⁷⁷. En efecto, parece ejercer una distinta acción sobre cada uno de los ejes. Sobre el T. S. H.-Tx inhibición funcional con aumento de tamaño del tiroides e incluso bocio. Con respecto al ACTH-F, igualmente insuficiencia e hiperplasia adrenal⁷⁸, ⁷⁹ y ⁸⁰, con posible inhibición de la formación de aldosterona⁸¹; al parecer, el efecto sobre el tiroides es similar al de la tiourea (50 mg. de metiltiourea equivalen a 110 mg. de amphenone), inhibiendo la transformación del I inorgánico en orgánico. La acción sobre las adrenales sería bloqueando la biosíntesis de una serie de esteroides adrenocorticales. Por otro lado, el efecto sobre el útero, aumentando su tamaño, también señalado en los estudios experimentales, no se ha confirmado en el humano. Digamos finalmente que la tiroxina impide el efecto bociógeno de la amphenone, pero no evita el efecto sobre la corteza suprarrenal.

Estudios experimentales en animales han permitido concretar algunos aspectos. En aquéllos se producen lesiones en distintas zonas del hipotálamo al mismo tiempo que se administra amphenone o dieta exenta de iodo, y ocurre lo siguiente: 1.º Lesión por encima del núcleo medial: respuesta negativa, es decir, no se produce bocio⁸², ⁸³, ⁸⁴ y ⁸⁵. 2.º Cuando la lesión esté en el hipotálamo posterior, sí se produce bocio en las condiciones del anterior apartado. 3.º Cuando la lesión está en el núcleo medial no hay respuesta hiperplásica adrenal y sí bociógena. Todo ello confirma la anatomía de los ejes tirotróicos y corticotróficos que tienen independientes relaciones hipotalámicas e incluso en el lóbulo anterior de la hipófisis: la T. S. H. y gonadotrofinas en las células basófilas y en células distintas el ACTH⁸⁶. Sin embargo, no se puede negar en absoluto una cierta conexión entre estos sistemas neurohormonales, como se hace patente en las ratas, en las que sólo se logra hipertiroidismo por estímulos en el tuber cinereum, si previamente están adrenalectomizadas⁸⁷.

La hipofisectomía —por otro lado— deprime la función tiroidea⁸⁸, disminuyendo el "uptake I^{131} " y la formación de Tx en la célula tiroidea, "verdadera bomba aspirante del I"⁷² por fallo de la función T. S. H. Así se explica que el dinitrofenol, que inhibe igualmente el T. S. H., impida el bocio del propiltiouracilo, tanto en animales normales como adrenalectomizados⁸⁹.

Todas estas consideraciones hacen presumible el sentido unitario en las regulaciones hipotálamo-hipófisis-tiroides, que LEWITT⁹⁰ sistematizó en una brillante y expresiva tesis, según la cual existía una progresiva alteración del eje T. S. H.-Tx, y que partiendo de la simple hiperplasia, llegaría tanto histopatológica como clínicamente, a los cuadros de estrumas hiperfuncionales del tipo Graves y de modo más avanzado a la enfermedad de Hashimoto e incluso hasta la fibrosis tiroidea del discutido estruma de Rieder. Estas observaciones se basaban en el estudio clínico y biopsico de enfermos de Graves-Basedow operados, pudiendo establecer seis fases

progresivas de las cuales las primeras serían de hiperplasia epitelial, con una reacción primero focal y posteriormente de tipo linfoide difuso. Finalmente, alteración fibrosa que termina invadiendo prácticamente todo el parénquima. La posible formación de respuestas bociosas nodulares lo sería debido a una especial sensibilidad local intratiroidea a la hormona T. S. H., que es responsable de la formación de nódulos, como se confirma en aquellos casos en los que la administración de Tx hace regresar estos focos nodulares bociosos⁹¹. Mucho se ha debatido la hipótesis de LEWITT, tan importante en la interpretación, a nuestro juicio, del B. E.⁷, como fué señalado en nuestra ponencia en la Reunión de la Sociedad Española de Endocrinología, en Granada (1954). No obstante, autores tan meritorios como SPJUT, WARREN y ACKERMAN⁹², revisando 76 casos (66 femeninos y 10 masculinos) de enfermedad de Graves, bocios tóxicos no exoftálmicos y bocios simples estudiados con biopsias en diferentes momentos evolutivos de varios años de intervalo, no confirman el tránsito del hipertiroidismo a los estrumas de Hashimoto y Rieder. Para aquéllos la indudable *infiltración linfocitaria* del tiroides hiperplásico, que sería el argumento más precioso del referido tránsito, no sería de características específicas y propiamente hormonales, sino inespecíficamente reaccionales de acuerdo con PARMLEY y HELLVIG⁹³: "el acúmulo de tejido linfoide es un fenómeno secundario y representa una respuesta de linfocitos a una anormal función y proliferación del epitelio tiroideo". De todas maneras, y aun considerando el carácter inmunitario de la enfermedad de Hashimoto⁹⁴, creemos que se puede aceptar un concepto teóricamente unitario en la progresión de los bocios, cuya etiología, momento evolutivo y como consecuencia sintomatología clínica y pronóstico, pueden ser muy diferentes. En este sentido conceptual sí creemos que dentro de la diversidad evolutiva de la clínica del B. E. la situación del eje ACTH-F puede tener su papel.

Muy recientemente nuestro colaborador HERNÁNDEZ FELICIANO⁹⁵ ha descrito una zona de endemia bociosa, también observada por nosotros, en la isla de San Miguel de la Palma (Canarias), con cuadros clínicos muy variados —desde enfermos de Graves a cretinismos—, pero predominando los bocios de sintomatología hiperfuncional con M. B. estadística-

mente elevado (medio de exploración que, dicho sea de paso, es excelente cuando se enjuicia con justo criterio⁹⁶ y ⁹⁷). En la génesis de estos enfermos con B. E. hiperfuncional es factible aceptar, además de la deficiencia de iodo en su agua (inferior en la mayoría de los manantiales a 0,3 gammas por 1.000 c. c.), un posible desfallecimiento del eje ACTH-F (respuestas anormales a la prueba de Thorn), que al menos facilitaría el carácter hiperfuncional de muchos de aquellos bociosos, pues en los casos más acusados de Basedow mejoraron con preparados del tipo de la prednisona y prednisolona (observaciones personales del Dr. HERNÁNDEZ FELICIANO y nuestras).

IV.—INFLUENCIAS MATERNAS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA FETAL.

Siendo el cretinismo un trastorno eminentemente tiroideo (véase cuadro) durante la vida fetal, como fué señalado desde 1796 por FODERE⁹⁸, conviene que sucesivamente analicemos: a) Actividad tiroidea estrictamente fetal. b) Permeabilidad placentaria para el I, hormonas tiroideas y tiotropas. c) Factores bociógenos maternos y su repercusión en el feto.

a) *Actividad tiroidea estrictamente fetal.*—Desde la catorce semana de la vida intrauterina el feto ya tiene autonomía formadora de las hormonas tiroideas⁹⁹, ¹⁰⁰ y ¹⁰¹. Así se explica, por un lado, que de una madre atireósica surja un hijo normal, y, por otra parte, lo que es igualmente importante, que un hijo sea cretino por agenesia tiroidea y la madre sea normal, lo cual significa que las hormonas tiroideas del feto son suficientes para su desarrollo y que, por el contrario, las de la madre no sirven para compensar el déficit tiroideo de un feto con agenesia de su tiroides. Todo ello habla de la relativa independencia hormonal tiroidea entre la madre y el feto que, según DORFF¹⁰², sería absoluta, en lo que, si bien quizá sea esto un poco exagerado, no hay duda es en que las hormonas maternas que pasan al feto no son suficientes para cubrir sus necesidades¹⁰³. Sin embargo, su fallo favorece ciertos trastornos como el mongolismo, que se da más frecuentemente en hijos de madre hipotiroidea¹⁰⁴, y el peligro de abortos y trastornos fetales; por otra parte, se conocen las ventajas de dar tiroxina a la madre en estas condiciones durante el embarazo¹⁰⁵.

FUNCION TIROIDEA DESDE EL CUARTO MES DE LA GESTACION

FISIOLÓGICA		PATOLÓGICA		
Madre	Hijo	Dependientes de la madre		Independiente a la madre salvo fac. genéticos
		Madre	Hijo	
I inorg. —————→ I inorg. (Dieta)	F/M = 0,33 (1)	I inorg.	{ Déficit — B. E. y C. E. (3) Exceso — Bocio (> T. S. H.)	Atireosis con cretinismo.
I orgánico —————→ I orgánico ↓	F/M = 0,022	I org.	{ Déficit — Normalidad (4) Exceso — Normalidad	Errores metabólicos congénitos en cretinismo.
↑	↓			Mixedema por falta de mecanismo T. S. H.-Tx.
T. S. H. (2)→ T. S. H.		T. S. H.	{ Déficit — Normalidad Exceso — Suele haber bocio	Síndromes neuroendocrinos diversos.
		Medicamentos bociógenos o exceso de I ¹³¹ — Bocio		

(1) Relación del iodo fetal (F) y el materno (M), que expresa el factor de permeabilidad placentaria.—(2) Atraviesa cuando hay exceso de T. S. H.—(3) Se discute si el cretinismo endémico (C. E.) es sólo por carencia.—(4) Normalidad, incluso de madres cretinas.

En relación con la hormona T. S. H. el feto tiene su mecanismo propio de regulación, como lo demuestran las alteraciones del lóbulo anterior de la hipófisis en el cretinismo primariamente tiroideo, que debe separarse de aquellos otros cretinos pituitarios secundarios a una insuficiencia tirotrópica¹⁰⁵ que puede motivar una agenesia tiroidea.

b) *Permeabilidad placentaria para el I, las hormonas tiroideas y tirotrópicas.*—Para el I, en animales de investigación (conejo y cobaya) se sabe existe un gradiente del paso del I¹³¹ de la sangre materna al feto (3:1)¹⁰⁶ y ¹⁰⁷. Esta permeabilidad explica el fenómeno, aparentemente paradójico, de que un exceso de iodo ingerido por la madre produzca un exceso de iodo fetal y éste ocasione una inhibición de su propio tiroideo con el consiguiente aumento de T. S. H. fetal y una reacción hiperplásica e incluso con aparición de bocios congénitos¹⁰⁸, ¹⁰⁹ y ¹¹⁰, que puede acontecer en zonas endémicas de bocio si la ingestión de iodo por la profilaxis es exagerada, originando el fenómeno curioso de que tanto la falta como el exceso de iodo pueden ocasionar reacción hiperplásica e incluso bociosa en la vida fetal.

Administrando la tiroxina marcada I¹³¹ se sabe que el cociente sérico Tx I¹³¹ feto/Tx I¹³¹ madre es menos de 0,022 hasta la diecinueve semana de gestación y se hace después más llevadero en la evolución del embarazo¹¹¹. Esta relación, más que indicar la velocidad de transferencia, significa el equilibrio de las iodemias que, según FRIES y HALL¹⁰⁷, representa un proceso lento de tránsito del iodo o del Tx entre la madre y el feto. En efecto, POSTEL vió, con la T3 I¹³¹ inyectada a un cobaya madre, que a la hora y a las veinticuatro horas sólo hay una pequeña proporción de esta hormona en la sangre fetal; del mismo modo, con T4 I¹³¹ inyectada a mujeres embarazadas antes del parto y con su tiroideo bloqueado por iodo, que en el feto sólo había de un 2 a un 8 por 100 del T4 I¹³¹ administrado a las primeras horas y alcanzaba un 49 por 100 a las ciento sesenta y nueve horas.

El paso de T. S. H. de la madre al feto es discutible¹¹³, aunque parece indudable, como se demuestra en ratas embarazadas tiroidectomizadas, en las que su descendencia tiene una hiperfunción tiroidea e incluso cuadros de tireotoxicosis¹¹⁴. En la clínica el problema es más arduo: en nuestra experiencia hemos observado embarazadas con tireotoxicosis exoftálmica, al parecer clínicamente de origen hipofisario y, sin embargo, los niños nacen completamente normales, e incluso mejorar el cuadro clínico de la madre al empezar el embarazo. Sin embargo, aunque de modo excepcional, se han descrito hipertiroidismos congénitos en niños nacidos de madres que fueron tireotóxicas secundarias durante el embarazo o han sido tratadas por hipertiroidismo algunos años antes¹¹⁵, ¹¹⁶, ¹¹⁷, ¹¹⁸, ¹¹⁹, ¹²⁰, ¹²¹ y ¹²². Hasta 1954, para KOERNER¹¹⁹, sólo habían sido citados diez casos en la bibliografía de niños menores de un año con hipertiroidismo; la rareza en los niños del cuadro de hipertiroidismo se puede concretar diciendo que sólo el 1 por 100 de los enfermos de Graves son menores de trece años¹²³. Un caso reciente ha sido descrito por LEWIS¹¹⁴. Se trata de una enferma con historia de tireotoxicosis tratada y tiroidectomizada parcialmente catorce meses antes del parto. El hijo presentaba bocio hiperfuncional y retracción de párpado, tratándose a partir de los dos meses con carbimazole e IK y consiguiéndose mejoría. En este caso se piensa que la patogenia del bocio hiperfuncional infantil ha sido por el tránsito de T. S. H. de la madre al feto, ya que si fuera —dice LEWIS— por

paso de Tx, no habría bocio en el niño. Finalmente, digamos en favor del tránsito de T. S. H. por la placenta, como dice KOERNER¹¹⁹, que puede haber casos de niños nacidos hipertiroideos de madre hipotiroidea¹²² e incluso transmitirse intrauterinamente sólo el exoftalmos sin tireotoxicosis, lo que hablaría de un factor hipofisario que pasa de la madre al feto.

c) *Los factores bociógenos maternos y su repercusión en el feto.*—La administración de sustancias bociógenas a la madre puede proporcionar hiperplasias en el feto por un doble mecanismo: 1) Por la influencia directa de dichas sustancias que, atravesando la placenta¹²⁴, interfieren en la vida fetal. 2) Por el efecto de dichas sustancias en la madre, aumentando el T. S. H., que puede influir a la vez en la alteración tiroidea del feto. Así, PETERSON y YOUNG¹²⁵ administran propiltiouracilo a cobayas embarazadas y encuentran efectos bociógenos en el feto que sólo en parte se compensan, si además se administran diariamente 25 gammas de Tx. Ello quiere decir, como antes veíamos, que la Tx atraviesa sólo parcialmente la placenta y compensa en parte el efecto bociógeno del propiltiouracilo. Del mismo modo se sabe que los hijos nacidos de madres tireotóxicas tratadas con tiouracilo hasta el parto, tienen durante un mes hiperplasia tiroidea que no se presenta si durante el último mes del embarazo deja de administrarse¹²⁶, ¹²⁷ y ¹²⁸. Se han descrito casos de bocio unas veces tóxico, otras hipertiroideo y otras eutiroideo, en recién nacidos por administración de derivados tiouracilos a la madre¹²⁹ y ¹³⁰. No conocemos si se ha estudiado el posible efecto del cobalto sobre el feto, dada su acción bociógena¹³¹ y ¹³².

V.—CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL CRETINISMO.

Ningún problema etiológico ha sido tan discutido en las zonas de endemia bociosa como la presencia del cretinismo, por ello llamado endémico, y que por esta misma frecuencia (1 por 4.000 habitantes en la zona endémica de la Alpujarra (Granada) y familiar presentación se diferencia del esporádico, el que, sin embargo, desde los tiempos de OSLER¹³³, también tiene a veces una presentación familiar. La definición del cretinismo ha sido muy discutida: MEANS¹³⁴ la considera para recoger aquellos enfermos que "sufren de atireosis durante la vida intrauterina o muy precozmente en la infancia", con lo que se señala su origen y no se prejuzga su carácter funcional. Este trastorno fetal o del recién nacido que se proyecta sobre el sistema nervioso y el esqueleto, más o menos acompañado de sintomatología tiroidea propiamente dicha, puede instaurarse, según STANBURY y QUERIDO¹³⁵, por las siguientes causas: I, *disgenesias anatómicas*; II, *errores metabólicos* en los sistemas enzimáticos tiroideos por: a) insuficiencia de la transformación del I inorgánico a I orgánico (organificación del iodo); b) insuficiencia de la transformación de los compuestos iodotirosínicos a iodotironínicos; c) fracaso de la deshalogenación de los compuestos iodotirosínicos, y d) otras causas; III, *desórdenes nutritivos*. De todas estas causas de cretinismo, a los grupos I y II se les considera como esporádicos y al III, en la mayoría de las ocasiones (salvo circunstancias muy especiales por ingestión en la madre de sustancias bociógenas), como endémico.

La existencia o no de bocio en el cretino tiene también su importancia clasificadora e incluso pronóstica —más graves los que no lo tienen— como

fué ya señalado por FAGGE¹³⁶, para el que en el esporádico —concebidos según su peculiar y anecdótica interpretación, de padres embriagados— no existiría respuesta tiroidea, por fallo genético y, por tanto, no existiría formación coloide en su estructura ni estigmas de actividad, a diferencia de la respuesta bociosa más o menos considerable de los cretinismos endémicos, aunque, como señaló EGGENBERGER¹³⁷, el bocio no es ningún síntoma de cretinismo ("der Kropf ist kein Symptom der Kretinismus").

Así surgió un concepto clasificador que recoge HUBLE¹³⁷ sobre los cretinismos, que subdividió en: cretinismo esporádico individual (generalmente sin bocio), cretinismo esporádico familiar (generalmente con bocio) y cretinismo endémico (con o sin bocio). *Cretinismo esporádico individual*: En regiones sin epidemia bociosa con falta de respuesta tiroidea, es decir, sin bocio, por incapacidad a la respuesta a estímulos, sobre todo tirotrópicos, ya que suele acompañarse de aumento de hormona T. S. H. *Cretinismo esporádico familiar*: Descrito por varios autores^{138, 140 y 141} y considerado como trastorno metabólico, en el que suele haber bocio ya que existiría una capacidad de respuesta tirotrópica. Para HUBLE¹³⁸ sería por un déficit cuantitativo en la formación de tiroxina, mientras que para otros autores, como MCGIRR y HUTCHINSON¹⁴¹, sería por un fallo en la calidad hormonal (aparente normalidad en la fracción extraíble con butanol, del P. B. I., pero no reextraíble con la solución al 5 por 100 de carbonato sódico en sosa 4 normal). Este es el grupo más estudiado, como luego veremos, del cretinismo, y que hoy se acepta por errores metabólicos en el sentido de los ya clásicamente señalados por GARROD. *Cretinismo endémico*: Que es el objeto principal de esta revisión y que, en parte al menos, debe aceptarse de origen nutritivo.

Nosotros seguiremos la clasificación de STANBURY y QUERIDO¹³⁵:

A. *Disgenesia anatómica*.—Es el cretinismo típico donde el bocio no es endémico. No sólo no suele ser familiar¹³⁵, aunque se ha citado una familia con tres miembros afectados¹⁴², sino que incluso es más frecuente ver factores hereditarios para otros procesos tiroideos que para el cretinismo atireótico¹⁴³. En ocasiones el tiroides queda prácticamente sin desarrollo, pero sólo hay residuos de glándula que trata de compensar el fallo endocrino con una exuberante hiperplasia e hipertrofia, que, sin embargo, no es capaz de evitar el déficit tiroideo intrauterino, que se denomina *hipotrofia tiroidea*, y que es un subgrupo de las disgenesias tiroideas y como consecuencia causa de algunos cretinismos esporádicos. Otras veces estas disgenesias tiroideas más o menos compensadas no llegan a producir el cretinismo, sino sólo un mixedema. Realmente habría que plantearse dónde están los límites exactos entre el cretinismo y el mixedema congénito¹⁴⁴. Para nosotros, en el cretinismo, lo característico es la alteración del S. N. y el déficit psíquico. Consideramos que no se han estudiado con la suficiente profundidad las relaciones entre el metabolismo de las hormonas tiroideas y el desarrollo del S. nervioso, y hasta qué punto el mixedema congénito y el cretinismo por déficit intrauterino del tiroides son dos enfermedades genuinamente similares en el sentido cualitativo, o, por el contrario, cuáles son las diferencias cualitativas. Experimentalmente se ha reproducido el cretinismo en perros destruyendo con I¹³¹ el tiroides de la madre y del feto¹⁴⁵.

B. *Errores metabólicos en sistemas enzimáticos tiroideos*:

a) *Por insuficiencia de transformación del iodo inorgánico a orgánico* (déficit de organificación del

iodo).—Se caracteriza por: hiperplasia tiroidea e incluso bocio con zonas de atrofia y fibrosis; disminución del P. B. I. (1 gamma por 100). Al dar I¹³¹, rápidamente desaparece del tiroides al administrar tiocianatos que desplazan el iodo inorgánico de esta glándula no transformado en orgánico. El comportamiento funcional del tiroides de estos enfermos es similar a lo que sucede dando drogas antitiroideas como la tiocianato, que inhibe el tránsito de iodo inorgánico a orgánico. Se conoce una familia¹⁴⁶ compuesta de un matrimonio normal (americano-indio) y siete hijos con cuatro afectados de cretinismo de este tipo. Igualmente hay otras referencias^{146, 147, 148 y 149}.

b) *Por insuficiencia de transformación de compuestos tirosínicos a tiroinicos*.—Se caracteriza por: P. B. I. normal o aumentado (5 a 6 gammas por 100), M. B. aumentado, bocio grande multinodular, "uptake I¹³¹" normal o aumentado. La administración de mercaptoimidazoles (que impide la transformación de yodo a iodo libre¹²) hace aumentar el iodo urinario. Es decir, que el fallo está después, cuando la iodotirosina pasa a iodotironina, como se demuestra por estar aumentado el M. I. T. y D. I. T. en plasma y, por el contrario, disminuido el T3 y T4 en la glándula y en el plasma (métodos cromatográficos)¹⁵⁰.

c) *Por insuficiencia de deshalogenación (déficit de desionización) de los compuestos iodotirosínicos*. Se caracterizan por: aumento del "uptake I¹³¹"^{101, 151 y 152}, aumento de M. I. T. y D. I. T. en tiroides y descenso del T3 y T4, gran bocio, incluso produciendo obstrucción traqueal; M. B. disminuido y aumento de colesterolina, descenso del P. B. I. (0,5 gamma por 100). Es decir, que el I¹³¹ entra rápidamente en el tiroides (70 por 100), quedándose allí almacenado sin apenas salir y de ahí el bajo valor del P. B. I. Lo que sale del tiroides no es T3 y T4, sino M. I. T. y D. I. T., que, a su vez, se encuentran aumentados en la orina. Es decir, que el trastorno está en la deshalogenación de los compuestos M. I. T. y D. I. T. Mientras a un sujeto normal si se inyecta M. I. T. o D. I. T. marcado, en la orina se encuentra principalmente como iodo inorgánico marcado, en estos cretinismos se elimina por la orina el M. I. T. o D. I. T. marcado prácticamente en la cuantía administrada. Como QUERIDO y sus colaboradores¹⁵³ han demostrado, el tiroides de cualquier proceso (Graves, b. nodulares, etc.) tiene, como los normales, una capacidad fisiológica para deshalogenar de la que carecen los cretinismos de este grupo que es el más numeroso dentro de los esporádicos. COSTA¹⁵⁴ descubrió un trastorno similar —con aumento de D. I. T. en el suero y orina— en cretinismos pertenecientes a las zonas de epidemia bociosa del norte de Italia que, según dice STANBURY²³, "éstos pueden ser variantes de la enfermedad". Se han citado casos^{155 y 156} de cretinismos esporádicos con buena capacidad para deshalogenar al M. I. T., pero no, por el contrario, la D. I. T. Con lo que, en estos casos, aumenta D. I. T. en proporción a M. I. T. (Creemos se debe recordar que, como luego veremos, en el cretinismo endémico hay inversamente tendencia al aumento del M. I. T. en proporción al D. I. T.). Finalmente, señalemos

d) *Otras causas de cretinismo esporádico*, como el descrito por DIGEORGE y PACHKIS¹⁵⁷, con escaso T4 y T3 en plasma, así como M. I. T. y D. I. T., sin que hubiese insuficiencia de organificación, así como el señalado por HUTCHISON, ARNEIL y MCGIRR¹⁵⁸, por déficit de un enzima que normalmente, extratiroides, transforma el T3 en T4.

En todos estos casos referidos de cretinismo esporádico el carácter familiar tiene gran importancia y se aceptan²³ como errores metabólicos hereditarios al estilo clásico de GARROD, según el cual se hereda un gen (enzima) anormal. Este gen autosomal y recesivo puede hacerse: clínicamente ostensible (homozigotes), pasar de modo inaparente (heterozigotes) o dar una sintomatología *minor*^{159, 160} y ¹⁶¹. Hasta qué punto estos trastornos enzimáticos hereditarios del cretinismo esporádico tienen relación con el C. E., que, como sabemos, se da más frecuente en aldeas alejadas, donde conviven prácticamente siempre las mismas familias (consanguinidad ancestral), es un problema por resolver. Deberíamos preguntarnos si la carencia de iodo durante la vida fetal podría favorecer la realización de ciertas formas de cretinismo. En último término, la relación entre carencia y trastorno enzimático hereditario se ha planteado en la clínica no sólo con el cretinismo, sino con otros procesos, tales como con la pelagra, en la que no sólo hay la forma avitaminósica exógena o enfermedad de Casal, sino la enzimática familiar por déficit en la utilización del ácido nicotínico o enfermedad de Hart¹⁶².

C. *Desórdenes nutritivos*.—En las zonas de endemia bociosa, la génesis del C. E. depende de modo primordial del déficit de iodo en el agua y alimentos que se ingieren. Su frecuencia es variable (0,4 por 100 en la Alpujarra (Granada)⁷, con bocio en un 75 por 100 de los casos y en ocasiones con carácter familiar. Los valores de P. B. I. son variables, tanto por debajo como por encima de lo normal²⁰. Es clásicamente conocido desde las descripciones de NIEPCE, QUESRAIN, WEGLIN, EGGENBERGER¹² y, sobre todo, entre nosotros, por MARAÑÓN, cuya aportación sigue siendo fundamental, no sólo por la objetividad de su descripción, sino porque además planteó su etiopatogenia en términos que siguen siendo de actualidad^{163, 164, 165, 166, 167 y 168}. Histopatológicamente merece sobre todo señalar para nuestro objetivo, su polimorfismo: zonas degeneradas que alternan con nódulos adenomatosos al parecer hiperactivos¹⁶⁹. El estudio funcional del tiroides del C. E. demuestra una mayor capacidad para captar iodo (aumento "uptake I¹³¹"^{70 y 170}, lo que no puede sorprender, como señalaba STANBURY y QUERIDO¹⁷¹, dadas sus características histopatológicas posiblemente relacionadas con la hiperactividad formadora de T. S. H. no sólo para compensar, sino incluso para supercompensar en cierto modo el fallo primitivo. Podemos aceptar que el tiroides del C. E. tiene funcionalmente, además de posibles trastornos cualitativos en su capacidad hormonal, como después comentaremos, alteraciones cuantitativas que repercuten en la llamada por VAN DER LEAN y CAPLAN bomba de iodo. Esta bomba de la célula tiroidea, donde se recoge iodo inorgánico del plasma para producir iodo orgánico (organificación del iodo) está hiperactiva en el B. E., que se dan las condiciones óptimas para ello: aumento de T. S. H. (razón por la cual la piel en el cretino es más o menos mixedematosa, a diferencia de la piel fina del enano hipofisario con disminución del T. S. H.), disminución de iodo, sobre todo intratiroideo, así como posiblemente, en algunos casos, insuficiencia del eje ACTH-F. Cuando hay un estado de "stress" (aumento del ACTH) puede producirse, lo mismo que cuando se inyectan estrógenos, un descenso del P. B. I.^{172, 173, 174 y 175}. Esta situación hiperactiva de la célula tiroidea funcionante en el C. E. desde la vida intrauterina puede tener clínicamente una repercusión más o menos aparen-

te, dependiendo entre otras circunstancias de la masa de tiroides funcionante y el aporte de iodo. Realmente esta situación de hiperactividad tiroidea no es sino una exageración de un estado fisiológico en el recién nacido, donde normalmente el "uptake I¹³¹" llega a un 90 por 100¹⁷⁶. Analicemos ahora las posibles alteraciones hormonales cualitativas en el C. E.

VI.—CARACTERÍSTICAS HORMONALES TIROIDEAS DEL CRETINISMO ENDEMICO.

Sucesivamente comentaremos las experiencias recogidas en diversos focos de E. B. donde se ha estudiado la situación hormonal tiroidea de sus habitantes: a) *Holanda*: Los estudios de QUERIDO y colaboradores¹⁷⁷ han permitido conocer las fases evolutivas del organismo con déficit de iodo ingerido. 1.ª fase: de adaptación, con aumento del aclaramiento iódico por el tiroides durante el cual en lugar de ser 1/3 de lo ingerido lo que se fija por el tiroides, aumenta hasta casi un 100 por 100, con lo que puede descender la ingestión diaria de iodo de 200 gammas, que es lo normal, a incluso 17 gammas, sin que haya realmente déficit¹⁷⁸. En esta fase se hiperplasia el tiroides, aumenta el "uptake I¹³¹", por hiperproducción de T. S. H. (ya que esto no sucede en ratas con dieta sin iodo¹⁷⁹, pero hipofisectomizadas¹⁸⁰), disminuye el iodo urinario (incluso a valores de 17 gammas/día en sujetos aparentemente normales, siendo por ello éste el mejor "test" para el diagnóstico de una zona de B. E.) y el P. B. I. oscila (5,6-0,7 y 5,7-1,1 gammas por 100). 2.ª fase, de adaptación, con disminución del P. B. I., es decir, de inadaptación fisiológica o adaptación patológica. Ello quiere decir que habitualmente vivimos con una reserva funcional tiroidea; mientras no se agota estamos en la 1.ª fase de adaptación fisiológica, y cuando se agota, se inicia la 2.ª fase, de adaptación patológica.

En los habitantes de la zona de B. E., estudiados por QUERIDO y colaboradores¹⁷⁷, encontraron: tiroides de dos a seis veces mayor, I¹²⁷ excretado diariamente en orina = 15 a 42 gammas en lugar de 176 que se considera normal; P. B. I¹²⁷ = 4,9 a 6 gammas por 100; P. B. I¹³¹, después de veinticuatro horas = 0,02 a 0,11 por 100; cociente de conversión porcentual después de veinticuatro horas (P. B. I¹³¹ suero/I¹³¹ total del suero) = 42 a 87 por 100. Es decir: *aumenta tiroides, disminuye notablemente el iodo urinario excretado, no varía el P. B. I¹²⁷, no se modifica el P. B. I¹³¹ en el momento de su administración, pero desciende más precozmente a las veinticuatro horas; aumenta el cociente de conversión hasta el 80 por 100*. El mejor "test" para conocer la gravedad de una E. B. es saber la cuantía de iodo excretado por la orina de veinticuatro horas. *Todo descenso diario por debajo de 20 gammas representa gravedad*.

Podemos diferenciar¹⁸¹ un B. E. (aumento de "uptake I¹³¹" y disminución del I¹³¹ urinario) del bocio esporádico hiperfuncional (aumento aún mayor del "uptake I¹³¹" y disminución del I¹³¹ urinario), así como del bocio esporádico hipofuncional (descenso del "uptake I¹³¹" y aumento del I¹³¹ urinario), simplemente siguiendo el poder de captación por el tiroides y eliminación por la orina del I¹³¹; es decir, los aclaramientos tiroideos y urinario con el I¹³¹.

Ahora bien, lo más importante desde el punto de vista conceptual son las experiencias que QUERIDO y colaboradores¹⁷⁷ llevaron a cabo en ratas con déficit de iodo; unas sin y otras con suplemento de IK.

En el primer grupo (sin suplemento), la cuantía de M. I. T. es igual a la de D. I. T. en el tiroides, así como es la misma la cuantía de T3 y T4. En el segundo grupo (con suplemento), hay más D. I. T. que M. I. T. y más T4 que T3 en la glándula. *Ello quiere decir que el déficit de iodo favorece la formación de M. I. T. y T3 (monoiodotirosina y triiodotironina) o inhibe la formación de D. I. T. y T4, ya que al suplementar la dieta sin iodo con IK aumenta comparativamente el D. I. T. y el T4 (diiodotirosina y tetraiodotironina).* Sin embargo, los mencionados autores¹⁷⁷ aún no dan suficiente seguridad a estas conclusiones.

b) *Mendoza (Argentina)*¹⁶⁹ y¹⁸², demuestran el aumento del "uptake I¹³¹", que es de un 24 por 100 hora a 7 por 100 hora normal; disminución del iodo excretado por orina, que es de 15 a 40 gammas en vez de 100 a 200 gammas/veinticuatro horas normal. Sería un trastorno en el aporte de iodo, pero no en la función del tiroides que trata de compensar el déficit.

c) *Bailadores (Venezuela)*¹⁸³. Se confirman las observaciones de STANBURY y colaboradores¹⁶⁹; es decir, aumento del "uptake I¹³¹" y disminución del I¹³¹ urinario/veinticuatro horas. Lo que indica un déficit en el aporte con una buena función tiroidea.

d) *Alpujarra (España)*. El estudio de los valores de la iodemia llevados a cabo por G. MORREALE y colaboradores⁵⁴ nos demostraron un hecho que deberá confirmarse, pero de la mayor importancia, en relación con lo que después diremos: "Los valores de iodo orgánico del suero están en gran parte cerca del límite normal superior e incluso lo rebasan, dando cifras patológicas en exceso." "Esto sólo podría interpretarse como indicio de una hiperactividad tiroidea de origen hipofisario o como indicio de un trastorno en la biosíntesis de la hormona, de forma que pasarían al torrente circulatorio compuestos iodados carentes de acción hormonal y entonces el valor del iodo orgánico no sería medida de la cantidad de tiroxina y triiodotironina circulante."

Nuestros resultados en dos cretinos: uno de Granada (capital) y otro de Illora (Granada)²⁰ son un tanto discordantes; por un lado, iodemias ligeramente elevadas (5,5 gammas por 100), que responden con elevaciones muy considerables al dar tiroxina (10 gammas por 100), y por otro lado, iodemias más bajas (2,4 gammas por 100), que descienden incluso al dar tiroxina (1,3 gammas por 100). Indudablemente, para concretar lo que sucede en el cretinismo hacen falta estudios sistematizados con técnicas apropiadas que realmente nosotros no hemos hecho y que incluso los que lo han llevado a efecto tampoco han dado seguridad en sus resultados; de ahí la discusión actual sobre estos problemas.

e) *Valle de Aosta (Italia)*¹⁵⁴ y¹⁸⁴. Los estudios realizados por COSTA los hemos dejado para los últimos por plantear un problema lleno de sugerencias, que queremos comentar más ampliamente y, sobre todo, por la discusión que sus observaciones ha suscitado. Estos autores vienen señalando un papel hiperfuncional al tiroides de los C. E., lo que si bien es aceptado por el grupo de STANBURY y QUERIDO en este caso, unido a un aumento del P. B. I. —como nosotros hemos visto en las zonas de B. E.— y, sobre todo, la presencia de una sustancia hormonal en el suero, habitualmente en normales apenas apreciable, y que ellos identifican con el D. I. T. Por otro lado, el "uptake I¹³¹" es de 49,2 por 100 a la primera hora y de 49,05 por 100 a las veinticuatro horas de la administración del I¹³¹. Esta diferencia

cualitativa en el reparto del I-hormonal del C. E., ya sugerida en parte, como hemos dicho, por QUERIDO y colaboradores¹⁷⁷, plantea una discusión entre las escuelas de los anglosajones y holandeses, por un lado (STANBURY y QUERIDO), y los italianos por otro (COSTA), que brevemente expondremos.

VII.—DISCUSIÓN SOBRE LA ETIOLOGÍA DEL C. E.

Precisamente los hallazgos de los autores italianos (COSTA y colaboradores) sobre el Valle de Aosta ha removido nuevamente todo el viejo problema del B. E. y del C. E. Ha sido en este sentido de la mayor trascendencia el diálogo reciente (cartas al editor) de los mencionados autores: A. COSTA¹⁸⁵, en primer término, y la contestación de STANBURY y QUERIDO¹⁸⁵.

Dice COSTA¹⁸⁵: La clásica teoría de PARACELSUS y MALACARNE de que el bocio y el cretinismo tienen un origen común, y la afirmación de STANBURY y QUERIDO¹⁷⁰ de que su causa es un déficit de iodo, no parece estar absolutamente probada, especialmente en nuestros contornos. El que se presenten unidos en algunos enfermos no quiere decir que coincidan ambos procesos en su "pathologic nature" (*naturaleza patológica*). Por otro lado, el hecho de que se puedan dar en una familia de padres normales uno o varios hijos cretinos y el resto normales, le hace pensar se trate de una enfermedad constitucional ("el cretinismo endémico es una típica enfermedad constitucional"). Se han descrito cretinos e hipertiroidismo por HURXTHAL¹⁸⁷ y por el mismo COSTA¹⁸⁸. Para STANBURY y QUERIDO¹⁷⁰, en estas circunstancias existirían en el complejo histopatológico del tiroides de estos enfermos zonas celulares en hiperactividad funcional. Esta opinión, dice el profesor COSTA, puede ser cierta, pero el propio STANBURY, en su estudio de 50 cretinos en Mendoza¹⁶⁹, "no pudo reconocer un solo paciente con la piel, temperatura y textura de un hipotiroideo". "La mayor parte de estos sujetos tenían una concentración normal de P. B. I. y dos con valores más elevados." "¿Cómo es que, después de haber sufrido el tiroides en edad tan precoz —se pregunta— la más intensa influencia mórbida que la endemia es capaz de producir¹⁸⁴ todos aquellos tiroides habitualmente ejecutan una función normal?"

Basado en estas consideraciones, así como en que desde 1952 no ha visto el Prof. COSTA ningún cretino con M. B. bajo y colesterina elevada (nosotros²⁰ realmente tampoco los hemos visto), que los valores de P. B. I. son más bien altos (4,45 gammas por 100 de media) y que el "uptake I¹³¹" es de 49 por 100 a la primera y veinticuatro horas mientras normalmente es, respectivamente, de 10,59 y 30,11 por 100 tras la administración de I¹³¹, concluye diciendo que el cretino no se puede incluir entre los hipofuncionales tiroideos y que sea su causa consecuencia del déficit de iodo. El Prof. COSTA sugiere que posiblemente las manifestaciones de anormalidad metabólica iódica, sobre todo la presencia de sustancias iodadas anormales en el plasma de estos C. E. (posiblemente D. I. T.) deben aceptarse más como consecuencia en lugar de origen del bocio. Del mismo modo —dice el Prof. COSTA— que el cretinismo esporádico es un error del metabolismo, por ejemplo, por déficit de fermentos deshalogenantes que realiza secundariamente un trastorno del metabolismo iódico y el bocio, "el C. E. es una "extremadamente compleja" enfermedad del grupo de los llamados errores metabólicos y en donde, como su-

cede en el B. E., el trastorno del metabolismo iodado es la consecuencia más que la causa de la enfermedad". Para el Prof. COSTA —pensamos nosotros— la carencia de iodo, sobre todo para el C. E. y en parte para el B. E., no es su causa, sino lo que lo realiza.

STANBURY y QUERIDO¹⁸⁶ contestan diciendo: Quizá la causa más convincente del origen carencial, por déficit de iodo, en el C. E., es que desaparece en aquellas zonas donde se ha hecho la profilaxis. Por el contrario, sorprende que los valores de P. B. I. sean normales y que igualmente se comporten muy normales con la administración de iodo isótopo, lo que parece indicar que la deficiencia de iodo "nada tiene que ver con la enfermedad". Sin embargo, hay que tener en cuenta que no es lo mismo el estudio del metabolismo del iodo en un adulto cretino que lo que sucedió cuando durante la vida fetal la alteración estructural se hizo irreversible. De todas maneras sorprenden los resultados del Prof. COSTA —dicen STANBURY y QUERIDO—, ya que, como acabamos de transcribir, el tiroides de estos cretinos capta a la hora de su administración un 50 por 100 del I¹³¹ y persiste en igual cuantía a las veinticuatro horas. Esto les hace suponer que en las fases intermedias debió ser aún superior la capacidad de captación. "Estos hallazgos sólo podrían deberse a dos circunstancias —dicen STANBURY y QUERIDO— o a que los referidos cretinos estuvieran a un régimen carente de iodo —lo que no sucedía— o a que el tiroides funciona con normalidad metabólica."

Reconocen STANBURY y QUERIDO que no se puede negar esta posibilidad, que ellos no han tenido en cuenta, ya que en su experiencia en Mendoza (Argentina) había una relación estricta entre déficit de I y el aumento de capacidad de captar el iodo por el tiroides, y de ahí que al dar la sal completa y corregir el déficit de ingesta de I la función de la glándula retornara a la normalidad. Por ello no podemos "extrapolar nuestros estudios —dice STANBURY y QUERIDO— con los del Prof. COSTA". De todas maneras reconocen el excelente servicio prestado por el Prof. COSTA abriendo de nuevo el capítulo del cretinismo a la posibilidad de que sea una enfermedad sui géneris con manifestaciones secundarias del tiroides. "Por ello nadie puede negar que factores constitucionales, nutritivos y ambientales, unidos al déficit de iodo, sea lo que origine el C. E." Esta fué justamente la tesis sostenida por MARAÑÓN¹⁶³ en 1927.

VIII.—RESUMEN.

Nos ha parecido excepcionalmente interesante referir estos puntos de vista que, indudablemente, dejan abierto un nuevo capítulo de interrogantes en la génesis del C. E. y en parte del B. E.

Muy en esquema podríamos plantearlos así:

Teniendo en cuenta que, gracias al progreso logrado, como consecuencia del esfuerzo conjunto de la química endocrina, la experimentación y la clínica, cuya iniciación hace un siglo con la enfermedad de Addison¹⁸⁹, ahora celebramos¹⁹⁰, nuestros conocimientos sobre la tiroidología¹⁹¹ han avanzado, sobre todo en los últimos diez años por la aplicación de los isótopos, la cromatografía y la electroforesis. Se ha podido conocer: Primero, el ciclo del iodo desde los compuestos inorgánicos a los derivados orgánicos tiro-sínicos, tiro-nínicos y acetilicos (pirúvicos, propiónicos y acetilicos), tanto en su formación como en su transporte, unido a las proteínas séricas, y utilización, siendo esto último¹⁹² lo más discutible. Segundo, que parte de los sistemas enzimá-

ticos que lo dirigen y realizan —como se demuestra al observar sus perturbaciones cuando se bloquean o genéticamente se modifican—, e inversamente la vía enzimática de la deiodización, al parecer en gran parte de asiento renal, tan importante cuando falla, en la génesis de muchos bocios y cretinismos. Tercero, todo ello regulado por influencias neuroendocrinas posiblemente muy complejas¹⁹³; en parte hipofisarias (T. S. H.) y otros sistemas endocrinos —ACTH-F, gonadas— y en parte hipotalámicas que, como ha señalado BROWN-GRANT y colaboradores¹⁹⁴ "en relación con la secreción de T. S. H. parece ser mantener la velocidad normal de secreción y modificar esta velocidad de respuesta a estímulos activos a través del sistema nervioso central". Realmente, la llamada tiroidología, en recuerdo a otro sistema cuya viscera central ocupa la máxima atención, no puede aceptarse limitada al tiroides, sino que éste sólo es una parte del gran sistema regulador del metabolismo del iodo, cual bomba impulsora en un sistema de complejísimas derivaciones y en donde intervienen influencias muy variadas¹⁹⁵ y muy ligadas a la propia constitución —modificaciones genéticas— que, como ha dicho MARAÑÓN¹⁹⁶ con frase acertada, "las enfermedades endocrinas son en su mayoría continuidad de situaciones constitucionales".

Por todo ello es consecuencia lógica que las clásicas entidades nosológicas, como sucede con el C. E., hayan sufrido hondas perturbaciones interpretativas, todavía en franca discusión, que nosotros hemos tratado de exponer y que en síntesis podríamos considerarlas agrupadas teniendo presente el papel que lo exógeno —carencia de iodo y de otros posibles factores bociógenos¹⁹⁷— y lo endógeno —factores genotípicos— puedan tener en la génesis del B. E. y de una manera concreta del C. E. En el momento presente los límites de lo endémico y esporádico en el bocio y el cretinismo no se pueden mantener de una manera rigurosa, y si bien es cierto que hay dos variantes etiológicas en la realización del cretinismo: por un lado los errores enzimáticos —las disferencias que señaló de modo general nuestro maestro el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ¹⁹⁸— y por otro lado la carencia de iodo —ya que la profilaxis con sal completa lo impide—, no podemos negar que existen hechos que hacen presumir que en absoluto se puede aceptar como etiología del cretinismo esporádico las causas genotípicas con fracaso en la transformación del iodo inorgánico a orgánico y, finalmente, a hormonal, e incluso en su utilización tisular, y como endémico el nutritivo. Los estudios recientes del metabolismo hormonal en este C. E., que, sobre todo, ha sido recogido en el apartado VI de esta revisión, sugieren tan honda perturbación del metabolismo del iodo, que parece no puede ser achacada estrictamente a una carencia de iodo en la vida fetal y es posible que razones endógenas, constitucionales —quizá de herencia heterozigótica—, logren su plenitud clínica con el déficit de iodo. Nos atreveríamos a decir: El C. E. es la síntesis de una carencia de iodo en la vida fetal de un ser genéticamente predispuesto (heterozigote) y que sin esta carencia no habría realizado la enfermedad, como sucede, sin ningún factor sobreañadido, en el caso del cretinismo esporádico (homozigote).

Todo esto no deja de ser una hipótesis que necesita amplia confirmación. Lo primero es profundizar y estudiar mejor el metabolismo del iodo —con las técnicas actuales, tanto químicas como físicas— en los cretinos endémicos no tratados previamente

ni alcanzados por la profilaxis, ya que realmente los datos que la bibliografía nos proporciona no son absolutamente concluyentes, como incluso los propios STANBURY y QUERIDO lo reconocen. Con este fin venimos trabajando hace años, aún sin fortuna —es complejo todo esto—. Esperamos que con la valiosa ayuda del Prof. QUERIDO, de la Universidad de Leyden, al que desde aquí quiero rendir mi tributo más firme de admiración, y nuestros comunes colaboradores los señores DE ESCOBAR (GABRIELA y FRANCISCO), tan finos e inteligentes investigadores, cuyos trabajos¹⁰⁹ han sido tan justamente celebrados, podamos dar una aportación al problema del C. E., que si bien sanitariamente está resuelto, desde un punto de vista conceptual su etiología nos permite penetrar al mejor conocimiento de un capítulo lleno de amplias posibilidades etiopatogénicas: La influencia de los factores exógenos en la realización de las posibilidades genéticas del ser humano.

IX.—BIBLIOGRAFÍA.

1. Annual Meeting of the American Goiter Ass., 28, 29, 30 mayo 1957.
2. S. TAYLOR.—Am. J. Med., 26, 698, 1956.
3. M. SONENBERG.—Am. J. Med., 20, 719, 1956.
4. D. MARINE.—Cit. F. RODRIGUEZ MORENO. Rev. Clin. Esp., 50, 270, 1953.
5. R. IBÁÑEZ, A. GIRAUM, F. ESCOBAR, F. MORATA, E. ORTIZ DE LANDÁZURI.—Rev. Clin. Esp., 61, 528, 1956.
6. G. MARAÑÓN.—Rev. Iber. Endocrin., 1, 41, 1954.
7. E. ORTIZ DE LANDÁZURI.—Ponencia I Reun. Soc. Esp. Endocrin., Granada, 1954, y Act. Méd., 423, 1954.
8. H. J. WESPI y H. EGGENBERGER.—Die Kropfprophylaxe. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. Ed. Springer, Berlin, 1942.
9. A. G. SATRONOV.—Abstracts of Soviet Med., 1, 1, 1957.
10. CH. REPIN.—C. r. Acad. Sci. Paris, 147, 387, 1908.
11. L. HUNZIKER.—Die Prophylaxe der Grosse Schilddrüse. E. Bircher-Bern und Leipzig, 1924.
12. H. EGGENBERGER.—Hand. d. inn. Sekretion. Leipzig. Ed. Kabitzsch.
13. H. J. WESPI.—Schw. Med. Wschr., 83, 452, 1953.
14. C. WEGELIN.—Press. Méd., 39, 514, 1945.
15. H. EGGENBERGER.—10 Jahre Kropfverhütung in Appenzell a. Protok. der Schweiz Kopfkommision von 29 sept. 1932.
16. F. RODRIGUEZ MORENO.—Tesis doctoral. Granada, 1955.
17. R. FRASER.—Lancet, 2, 581, 1956.
18. R. MCCARRISON.—Diseases of Thyroid. London, 1917.
19. F. BRAID.—B. Med. J., 1, 1, 1951.
20. A. SÁNCHEZ AGESTA, E. ORTIZ DE LANDÁZURI y J. SILLERO CAÑETE.—Rev. Clin. Esp., 55, 169, 1954.
21. R. MICHEL.—Am. J. Med., 20, 670, 1956.
22. S. A. BERSON.—Am. J. Med., 20, 653, 1956.
23. J. B. STANBURY y E. M. MCGIRRE.—Am. J. Med., 22, 712, 1957.
24. G. MORREALE.—Comunicación personal.
25. R. PITTS RIVERS.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 1, 1957.
26. V. VANNOTTI.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 215, 1957.
27. W. P. WANDERLAN y R. CAPLAR.—Endocrinology, 64, 437, 1954.
28. W. L. MONEY y J. G. RALL y R. W. REWSON.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 12, 1, 495, 1952.
29. D. M. FEWETT y S. KIRKWOOD.—Bi. Chem., 205, 795, 1953.
30. Ed.—Metabolism of Iodothyrosine. Lancet, 1, 611, 1956.
31. C. G. HARRINGTON.—Proc. Roy. Soc. Biol., 132, 223, 1944.
32. R. PITTS RIVERS.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 204, 1957.
33. J. GROSS y R. PITTS RIVERS.—Lancet, 1, 593, 1952.
34. J. ROCHE, S. LISSITZKY y S. MICHAEL.—Rev. Acad. Sci. Paris, 232, 2, 148, 1951 y 234, 997, 1952.
35. E. C. ALBRIGHT, F. C. LARSON y R. H. TUST.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 86, 137, 1954.
36. H. LARDY, K. TOMITA, F. C. LARSON y E. C. ALBRIGHT.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 156, 1957.
37. N. COMPSTON y R. PITTS RIVERS.—Lancet, 1, 22, 1956.
38. W. R. TROTTER.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 270, 1957, y Lancet, 2, 885, 1957.
39. J. GROSS y P. LEBLAND.—Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 76, 686, 1951.
40. R. PITTS RIVERS, J. S. STANBURY y B. RAPP.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 616, 1955.
41. J. ROCHE, R. MICHEL, P. JOUAN y W. WOLF.—C. R. Acad. Sci. Paris, 241, 1, 880, 1955.
42. J. GROSS, D. F. FORD, S. SYMCHOWICZ y J. H. HORTON.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 182, 1957.
43. J. ROCHE, R. MICHEL y P. JOUAN.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 168, 1957.
44. Ed.—Triiodothyronine f. met. insuf.—Lancet, 2, 826, y 768, 1956.
45. N. FREINKEL, S. H. INGBAR y J. T. DOWLING.—J. Clin. Inv., 36, 23, 1957.
46. J. C. SOMOGY.—Ergebnisse der Medizinischen Grundlagenforschung antihormonellen des Thyroxin. G. Thieme. Stuttgart, s. 178, 1954.
47. J. E. RALL.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 10, 996, 1950.
48. E. KLEIN.—Schw. m. Wschr., 1, 146, 1954.
49. N. H. MYANT.—B. M. Bull., 8, 141, 1952.
50. H. VOGLIAZZO, G. VIALE, A. SCORTA, E. MARCHIS.—Rass. Clin. Sci. Inst. Biochim., 28, 53, 1952.
51. F. VIVANCO, F. RAMOS y M. PALACIOS.—Rev. Clin. Esp., 48, 7, 1953.
52. F. VIVANCO y F. RAMOS.—Rev. Clin. Esp., 54, 208, 1954.
53. E. ORTIZ DE LANDÁZURI, G. MORREALE, F. ESCOBAR DEL REY y J. R. MORA LARA.—Rev. Clin. Esp., 52, 236, 1954.
54. G. MORREALE, E. ORTIZ DE LANDÁZURI, J. R. MORA LARA, F. ESCOBAR DEL REY y A. ARANZANA.—Rev. Clin. Esp., 52, 247, 1954, y G. MORREALE.—Laboratorio, 11, 1, 154.
55. S. CLARIANA PASCUAL.—Rev. Clin. Esp., 65, 120, 1957.
56. C. BLANCO SOLER y colab.—Los radioisótopos en la Clínica.—Ed. Paz Montalvo, Madrid (1953), y C. BLANCO SOLER, S. OTTE, C. BLANCO SOLER y ROS, A. SALGADO e I. MADRIGAL.—Rev. Iber. Endocrin., 2, 539, 1955.
57. M. PERLMUTTER y S. L. SLATER.—New. Engl. J. of Med., 255, 65, 1956.
58. S. PÉREZ MORENO y F. MATEO RUIZ.—Bol. del Inst. de Pet. Med., 12, 192, 1957.
59. G. W. HARRIS y J. W. WOODS.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 3, 1957.
60. R. G. HOSKINS.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 9, 1, 429, 1949.
61. J. J. RUPP y K. E. PASCHIS.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 143, 1957.
62. G. MARAÑÓN.—Deuxieme Conf. int. du Goitre. Berne. Ed. H. Huber, 1935.
63. D. MARINE.—Am. J. Sci., 180, 767, 1930.
64. L. MARTIN.—Practitioner, junio 1956.
65. E. J. KRAUS.—Virchow's Arch., 247, 421, 1923.
66. A. C. CROOK y D. S. RUSSEL.—J. Path. Bact., 40, 255, 1935.
67. S. R. HILL, R. S. REISS, P. H. FORSHAM y G. W. THORN.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 10, 1, 375, 1950.
68. W. BOYD.—The Pathology of internal disease 4th. Ed. H. Kimpton. London.
69. H. CUSHING.—Arch. int. Med., 51, 487, 1933.
70. P. HEINECKER.—Medicine, 23, 225, 1944.
71. M. A. GREER.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 14, 1957.
72. N. S. HALMI y S. B. BARKER.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 16, 1957.
73. C. N. N. LONG.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 19, 1957.
74. A. QUERIDO.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 17, 1957.
75. N. D. PURVES.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 17, 1957.
76. M. A. GREER y H. L. ERVIN.—Endocrinology, 54, 437, 1954.
77. M. J. ALLEN y A. H. CORVIN.—J. Am. Chem. Soc., 72, 117, 1950.
78. R. HERTZ, W. TULNER y J. A. MILTON.—Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 77, 480, 1951.
79. R. HERTZ, J. A. PITTMAN, M. M. GRAFF.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 705, 1956.
80. J. LEVER, A. P. OVERBERKE.—Acta Endocrin., 22, 279, 1956.
81. A. E. RENOLD, J. CRABBE, L. HERNANDO-ARENDANO, H. NELSON, E. J. ROSS, K. EMERSON (JR.) y G. W. THORN.—New. Eng. J. of Med., 256, 16, 1957.
82. M. A. GREER.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 77, 603, 1951.
83. M. A. GREER.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 12, 1, 259, 1952.
84. E. M. BOGDANARE, B. N. SPIRTOS y N. S. HALMI.—Endocrinology, 57, 302, 1956.
85. J. A. D'ANGELO y R. E. TRAUM.—Endocrinology, 59, 593, 1956.
86. H. D. PURVES y W. E. GRIESBACH.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 51, 1957.
87. G. W. HARRIS y J. W. WOOD.—B. Med. J., 4, 995, 737, 1956.
88. W. P. WANDERLAN y R. COPLAN.—Endocrinology, 54, 437, 1957.
89. R. C. GOLBERG, J. WOLFF y R. O. GREER.—Endocrinology, 60, 38, 1957.
90. T. LERITT.—The Thyroid a Physiological pathological study. Ed. E. y S. Livingstone. Edimburgh a. London (1954).
91. H. ZONDECK y H. LESZYNSKI.—Lancet, 1, 77, 1956.
92. H. J. SPJUT, W. D. WARREN y L. V. ACKERMAN.—Am. J. Clin. Path., 27, 367, 1957.
93. C. C. FARMLEY y C. A. HELLWIG.—Arch. Surg., 53, 190, 1946.
94. E. WITEBSKY, N. R. ROSSE, K. TERPLAN, J. R. PAINE y R. W. EGAN.—Jour. Am. Med. Ass., 164, 1, 439, 1957, y Ed.—The immunology of Thyroid disease. Lancet, 1, 1, 075, 1957.
95. M. HERNÁNDEZ FELICIANO.—La evolución hiperfuncional del bocio endémico. Ed. Paz Montalvo. Madrid (1957).
96. W. S. FOWLER, C. M. BLACKBURN y H. F. HELMHOLTZ (JR.).—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 786, 1957.
97. EDITORIAL.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 795, 1957.
98. P. FODERE cit. HILLESMAA VILHE.—Studies of the thyroid gland of parturients and newborn infants in Southern Finland. Helsinki, 1948.
99. E. M. CHAPMAN, G. W. COVNER, D. ROBINSON y R. D. EVANS.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 8, 717, 1948.
100. R. E. HOGGES, R. C. EVANS, J. T. BRADBURY y W. C. KEETEL.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 661, 1955.
101. E. MCGIRRE y J. H. HUTCHISON.—Lancet, 1, 106, 1956.

102. C. B. DORFF.—Am. J. Dis. Child., 48, 1316, 1934.
103. EDITORIAL.—Maternal and foetal Thyroid. B. Med. J., 1, 996, 1957.
104. I. M. FREEDBERG, M. V. HAMOSLEY.—Mex. Eng. J. of Med., 256, 551, 1956.
105. S. H. SILVERMAN y L. WILKINS.—Pediatrics, 12, 288, 1957.
106. J. LOGOTHETOPOULOS y R. F. SCOTT.—Nature, 175, 755, 1955.
107. T. FRISS y T. HALL.—Cit. J. B. STANBURY y A. QUERIDO (170).
108. N. TALBOFF.—Cit. (104).
109. A. B. HAYLES, R. L. J. KENNEDY, L. B. WOOLNER y M. BLACK.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1580, 1956.
110. G. S. SERIF y S. KIRKWOOD.—Endocrinology, 58, 23, 1956.
111. P. F. HALL y N. B. MYANT.—J. Physiol., 133, 181, 1956.
112. M. M. GRUMBOCH y S. C. WERNER.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1392, 1956.
113. J. D. RILEY y G. SCLARE.—B. Med. J., 1, 979, 1957.
114. I. C. LEWIS.—Lancet, 1, 14, 1957.
115. C. WHITE.—J. Obst. Gyn. Brit. Emp., 21, 231, 1912.
116. B. M. MARGETTS.—Proc. R. Soc. Med., 43, 615, 1950.
117. P. M. FISCHER.—S. Afr. Med. J., 25, 217, 1951.
118. V. JIRSOVA y V. BRYCHNAC.—Pediat. Listy, 8, 107, 1953.
119. K. A. KOERNER.—J. Pediat., 45, 464, 1954.
120. M. O. SKELTON y B. GANS.—Arch. Dis. Child., 30, 460, 1955.
121. R. W. B. ELLIS.—Proc. R. Soc. Med., 28, 832, 1935.
122. J. C. MCCLINTOCK, T. F. FRAWLEY y J. H. P. HOLDEN.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 62, 1956.
123. R. B. CATTELL.—Ann. Surg., 129, 638, 1949.
124. E. FREISLEBEN y K. K. KLERUL-JENSEN.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 7, 47, 1947.
125. R. R. PETERSON y W. C. YOUNG.—Endocrinology, 50, 218, 1952.
126. D. VEVEL.—B. Med. J., 1, 892, 1949.
127. A. RUNE FRISK y E. JOSEFSON.—Act. Med. Scand., 196, 85, 1947.
128. N. ELPHINSTONE.—Lancet, 1, 1281, 1953.
129. D. MORRIS.—Lancet, 1, 1284, 1953.
130. EDITORIAL.—B. Med. J., 1, 996, 1957, y L. K. BRANCH, S. W. TUTHILL.—Ann. Int. Med., 46, 145, 1957.
131. J. S. ROHRY, P. M. VEZEY y J. H. CRAWFORD.—New. Eng. J. of Med., 255, 955, 1956.
132. M. ROCHE, M. LAYRISSE.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 831, 1956.
133. W. OSLER.—Sporadic Cretinismus in America. Tr. Congress Am. Phys. a. Surg., 4, 169, 1897.
134. J. H. MEANS.—The Thyroid and its disease. Ed. J. B. Lippincott Co. Philadelphia (1948).
135. J. B. STANBURY y A. QUERIDO.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1522, 1956.
136. C. H. FAGGE.—Med.-Child. Trans., 54, 155, 1871.
137. H. EGGENBERGER.—Kropf und Kretinismus. Hacd. inn. Sekretion. Ed. C. Kabitzsch. Leipzig (pág. 854).
138. D. HUBBLE.—Lancet, 1, 1112, 1953.
139. J. LERMAN, H. W. JONES y E. CALKINS.—Ann. int. Med., 25, 677, 1946.
140. J. B. STANBURY y A. N. HEDGE.—Endocrinology, 10, 1471, 1950.
141. L. M. MCGIRR y J. H. HUTCHISON.—Lancet, 1, 117, 1953.
142. L. E. AINGER y V. KELLEY.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 469, 1955.
143. B. CHILDS y L. I. GARDNER.—Ann. Human. Genetics., 19, 90, 1954.
144. W. M. ROGERS.—Normal and anormalus development of the thyroid. Capter XIX in S. C. Werner. The Thyroid. Ed. P. B. Hoeber. New. York (1955).
145. C. A. SMITH, H. A. OBERHELMAN (JR.), E. H. STOVER, E. R. WOODWARD y L. R. DRAGSTEDT.—Arch. Surg., 63, 807, 1951.
146. J. B. STANBURY.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 11, 740, 1951.
147. A. SCHULTZ, E. FLINK, B. J. KENNEDY y L. ZIEVE.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 411, 1957.
148. M. LELONG, R. JOSEPH, P. CAULORRE, J. C. JOB y B. PAINFORSE.—Arch. franc. pediat., 13, 1, 1956.
149. J. B. ROLL.—Com. personal cit. (23).
150. J. B. STANBURY, K. OHELA y R. PITTS RIVERS.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 54, 1955.
151. J. B. STANBURY, J. W. A. MEIJER y A. A. H. KASSENAR.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 1216, 1955.
152. J. B. STANBURY, J. W. A. MEIJER y A. A. H. KASSENAR.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 848, 1956.
153. A. QUERIDO, J. B. STANBURY y A. A. H. KASSENAR.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1096, 1952.
154. A. COSTA, F. COTTINO, G. M. FERRARIS, E. MARCHIS, F. MARROCO, M. MORTORA y R. PIETRA.—Medicine (Parma), 2, 455, 1953.
155. J. LITVAR y J. B. STANBURY.—Sin publicar, cit. (23).
156. R. BIZZARD.—Com. personal, cit. (23).
157. A. M. DIGEORGE y PACHKIS.—Cit. (23).
158. J. H. HUTCHISON, G. C. ARNEIL y E. M. MCSIRR.—Lancet, 2, 314, 1957.
159. J. H. HUTCHISON y E. M. MCGIRR.—Lancet, 1, 1035, 1956.
160. D. W. SLINGERLEND.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 131, 1956.
161. J. V. NEEL y W. J. SCHULL.—Human Heredity. University of Chicago Press. Chicago (1954).
162. D. N. BARON, C. E. DENT, H. HARRIS, E. W. HART y J. B. JEPSON.—Lancet, 2, 421, 1956.
163. E. ORTIZ DE LANDAZURI, A. ORTEGA, R. LUCENA y J. M. PALENZUELA.—Rev. Clin. Esp., 28, 369, 1948.
164. G. MARAÑÓN.—El bocio y el cretinismo. Estudio sobre la epidemiología española y la patogenia de esta enfermedad. Ed. Paz. Madrid (1927).
165. B. NIEPCE.—Traité du goitre et du cretinisme. Ed. Bailliere Tindall y Co. London (1851).
166. F. QUERRAIN.—Die Struma Maligna. Ed. Enke. Stuttgart (1914).
167. K. WEGELIN.—Die Pathologische anatomic der Struma maligna und der Kretinenschilddrüse, in Bericht über die Internationale Kromfkonzferenz. Deuxieme conf. int. du Goitre. Berne, Ed. H. Huber (1935).
168. F. QUERRAIN y K. WEGELIN.—Die Endemische Kretinismus. Ed. J. Springer. Berlin (1936).
169. M. RUIZ MARTIN, E. ORTIZ DE LANDAZURI, J. DE LA HIGUERA ROJAS, R. J. MORA LARA, M. NÚÑEZ CARRIL y F. MORATA GARCÍA.—Rev. Clin. Esp., 53, 89, 1954.
170. J. B. STANBURY, G. L. BROWNELL, D. S. RIGGS, H. PERINETTI, J. ITOIZ y E. B. CASTILLO. Ebdemic goiter the adaptation of man to iodine deficiency. Ed. Mass. Harvard University Press. Cambridge (1954).
171. J. B. STANBURY y A. QUERIDO.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1522, 1956.
172. S. R. HILL, R. S. REIRS, P. H. FORSHAM y S. W. THORN.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 10, 1375, 1950.
173. K. BROWN-GRANT.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 97, 1957.
174. S. HALMI.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 79, 1957.
175. H. ANDERSEN, G. ASBOE, HANSEN y F. QUADE.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 15, 459, 1955.
176. L. VAN MIDDLESWORTH.—Ann. J. dig. Child., 88, 489, 1954 (ref. Lancet, 1, 14, 1957).
177. A. QUERIDO, K. SCHOT y J. TERPSTRA.—Ciba Found. Coll. Endocrin., 10, 124, 1956.
178. TH. VON FELLEBERG.—Cit. G. LUNDE. Deuxieme conf. int. de Goitre. Ed. H. Huber. Berne (1933).
179. R. E. REMINGTON y R. W. REMINGTON.—J. Nutrition, 15, 539, 1938.
180. N. S. HALMI.—Endocrinology, 54, 216, 1957.
181. E. M. MCGIRR y J. H. HUTCHINSON.—Lancet, 1, 1117, 1953.
182. J. B. STANBURY.—Bull. World. Health. Org., 9, 183, 1953.
183. M. ROCHE, F. DE VENANZI, J. VERA, E. COLL, M. SPINATTI-BERTI, J. MÉNDEZ MARTÍNEZ, A. GERARDI y J. FORERO.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 99, 1957.
184. A. COSTA.—Lancet, 2, 940, 1953.
185. A. COSTA.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 801, 1957.
186. J. B. STANBURY y A. QUERIDO.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 17, 803, 1957.
187.
188. A. COSTA.—L'ipertireosis nell cretino. Rass. Clin. Sci., 29, 7, 1953.
189. TH. ADDISON.—On the constitutional and local effects of the suprarenal capsules. Ed. Highley. London (1855).
190. C. Z. SORKIN.—Bull. of the N. Y. Acad. of Med., 32, 819, 1956.
191. R. R. RAWSON.—J. Clin. Endocrin. a. Met., 16, 1405, 1956.
192. E. C. ALBRIGHT y F. C. LARSON.—Year Book of Endocrinology. Ed. Year Book Publisher. Chicago (1957).
193. Ed.—Endocrine Complex. Lancet, 2, 1226, 1957.
194. K. BROWN-GRANT, B. W. HARRIS y S. REICHLIEN.—J. Physiol., 136, 364, 1957.
195. J. DE LA HIGUERA y J. GUIJARRO OLIVERAS.—Rev. Iber. Endocrin., 2, 301, 1955, y J. DE LA HIGUERA y L. DURÁN MARTÍN.—Rev. Clin. Esp., 62, 302, 1956.
196. G. MARAÑÓN.—Rev. Iber. Endocrin., 11, 591, 1954.
197. K. A. J. JARVINEN y E. LEIKOLA.—Ann. Med. int. Fenniae, 45, 1, 1956 (cit. Year Book, 1957 (pág. 102)).
198. C. JIMÉNEZ DÍAZ.—Nuevos horizontes en la patogénesis. Ed. Paz Montalvo. Madrid (1956).
199. F. ESCOBAR DEL REY y G. MORREALE.—Rev. Clin. Esp., 65, 114, 1957.