

# TRASTORNOS POR LA DEFICIENCIA DE YODO

Dr. Marcelo E. Cruz (1), Dr. Ignacio Ramírez (2),  
Dr. Karsten Held (3) y Dr. Iván Cruz Utreras (1).

## INTRODUCCION

Se conoce desde hace mucho tiempo que un síndrome que comprende deficiencia mental, en conjunto con defectos predominantemente neurológicos (tales como mutismo/sordera, diplegia y estrabismo), o predominantemente endocrinológicos (hipotiroidismo y crecimiento retardado), se encuentra en áreas de severa deficiencia de yodo, asociado al bocio endémico.

En 1857 Fabre escribió que "el bocio es el padre del cretinismo" (1). Las descripciones más tempranas de estas entidades se encuentran en la literatura de los países alpinos. Al mejorar las condiciones socio-económicas, este síndrome prácticamente desapareció de la mayor parte de las regiones endémicas de los países industrializados. Sin embargo, persiste en áreas con alta endemicidad de bocio en Asia, Oceanía, Sudamérica y Africa (2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), y aún todavía en ciertas regiones de Europa (9).

Usualmente la literatura médica se refiere a esta condición como "cretinismo endémico". Esta terminología en el pasado se prestó a confusión, ya que en países de habla inglesa el término "cretino" generalmente se toma como sinónimo del hipotiroidismo congénito (10).

Recientemente, el termino "trastornos por deficiencia de yodo (TDY)" ha llegado a ser aceptado, ya que expresa un concepto que toma en cuenta diferentes etapas críticas del desarrollo humano desde la concepción a través de la vida fetal y desde la niñez a la edad de adulto (10, 11). Ya que los principales defectos del sistema nervioso cen-

- 
- (1) Academia Ecuatoriana de Neurociencias, Quito, Ecuador.
  - (2) Escuela Politécnica Nacional, Quito, Ecuador.
  - (3) Depto. de Genética, Universidad de Hamburgo, República Federal de Alemania.

tral, manifestaciones como grados variables de retraso mental, diplegia espástica y sordera/mutismo, son de comienzo prenatal, el término "trastornos fetales por deficiencia de yodo" (TFDY) parece ser más apropiado para los síntomas neurológicos arriba mencionados.

Se presupone que los TDY afectan a millones de personas en todo el mundo. Se pueden explicar las diferencias en las capacidades neurológicas y conductuales entre miembros de la misma población en áreas deficientes en yodo por la asociación con el efecto limitante de factores ambientales sobre la expresión fenotípica del potencial neurológico genético de aquellos individuos que viven en tales áreas.

En áreas deficientes en yodo en países del Tercer Mundo con alta endemicidad de bocio, los TFDY eclipsan a todos los demás factores que conducen al retraso mental (12, 13). Además, probablemente constituyen el principal factor etiológico de otros defectos neurológicos observados en estas regiones (13). Una explicación verosímil para esta situación enigmática es el grado en el cual los factores ambientales de largo o corto plazo (es decir, la insuficiencia ambiental de ciertos nutrientes) puede afectar la expresión fenotípica del potencial genético de ciertos sistemas biológicos específicos en las poblaciones humanas (14).

## EPIDEMIOLOGIA

Las tasas de prevalencia de los TFDY varían en diferentes países. Los

TFDY siempre han estado asociados con una alta prevalencia de bocio, aunque lo inverso no es verdad (2). Las tasas de prevalencia para el bocio y los TFDY, según se observan en diferentes países se muestran en la Tabla 1.

## SINTOMAS

McCarrison fue el primero en clasificar los diferentes tipos de lo que en ese entonces se denominaba "cretinismo", las variedades "nerviosa" y "mixedematosa" (15). Esta clasificación ha sido actualizada por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) (1974), y ahora consta como parte de la definición de la OMS. La versión ampliada de la OPS comprende los siguientes síntomas (2): Deficiencia mental asociada con: a) un síndrome predominantemente neurológico que consiste en defectos de la audición y del habla, y con trastornos característicos de la postura y de la marcha en un grado variable; o b) un síndrome predominantemente endocrinológico, con hipotiroidismo y crecimiento retardado.

Aunque en algunas regiones uno de los dos tipos puede predominar, en otras áreas una mezcla de los dos síndromes suele ocurrir. En varios países sudamericanos y del Pacífico Sur la variedad neurológica predomina, mientras la forma mixedematosa parece ser particularmente prevalente en África Central (2).

Para demostrar estas diferencias en la sintomatología clínica, el patrón sermiológico según se observa en dos encuestas en la región andina del Ecu-

dor, en Zaire y en Nueva Guinea se muestra en la Tabla 2.

Las diferencias clínicas entre pacientes con la variedad neurológica y pacientes con la forma mixedematosa se expresan bioquímicamente en que aquellos generalmente son eutiroides o levemente hipotiroideos, mientras que estos son obviamente hipotiroideos. Sin embargo, hay una notable superposición en los valores de los parámetros bioquímicos entre individuos de los dos grupos (revisados en 2, 16). Empero, un estudio minucioso indica que quizá las diferencias no son tan notables como inicialmente se describieron. Ciertamente, tanto en Africa Central como en otras partes, se encuentran cretinos con defectos neurológicos asociados con el hipotiroidismo.

Se menciona la baja estatura entre las características más predominantes en los TFDY. Sin embargo, se debería tener presente que en áreas de severa deficiencia de yodo la población en general tiene baja estatura. En dos encuestas realizadas en regiones rurales del Ecuador, un 70% de los afectados estaban dentro de dos desviaciones standard de lo normal (17, 18). Un mayor grado de retraso de crecimiento se observó en la forma mixedematosa, según se ha comprobado en Zaire y Tanzania (19, 20, 21). La talla, expresada en tanto por ciento de la talla normal para la población, variaba de un 56% a un 95% (con un promedio de un 77%).

Los estudios antropométricos efectuados en áreas rurales del Ecuador mostraron que, con la excepción de los pacientes con severa flexión de las ro-

dillas o franca cifoescoliosis, los individuos de talla comparable tenían aproximadamente idénticas proporciones corporales sin guardar relación con el hecho de si estaban o no afectados.

Al evaluar los dermatoglifos, no se observó ninguna diferencia estadística entre pacientes y controles, aunque se notó un alto grado de variación, incluyendo una alta frecuencia de líneas simianas y surcos transversos de tipo transicional, así como un alto tanto por ciento de vestigios en el área tenar y primera interdigital (22). De igual manera, no se encontró ningún tipo dermatoglífico patognomónico que pudiera identificar la subpoblación con TFDY en un estudio hecho en Nueva Guinea (23).

La mejor manera de clasificar el cuadro clínico del cretino endémico adulto es como una degeneración sistémica que involucra característicamente los tractos supra-espinal ponto-reticular y vetibulo-espinal descendentes. Clínicamente, se manifiesta como un trastorno motor que afecta especialmente el movimiento y tono proximal y axial, con una distonia de flexión del tronco y las extremidades, genu valgo y pie varo y mayor espasticidad de la parte proximal de las extremidades inferiores; sólo ocasionalmente se encuentra el signo de Babinski. La bradiquinesia es evidente; se trata de pacientes que caminan con dificultad, sin gracia, aunque no se obtiene ningún signo claro de disfunción cerebelar. Fig. 1.

Los pacientes con los TFDY demuestran varios grados de dificultad en la

audición y la comunicación, variando de la sordera total a menores grados de pérdida auditiva bilateral; del mutismo al habla disartrica. También tienen una atención de corta duración, y una labilidad emocional; sin embargo, se conservan las funciones vegetativas y autonómicas. Los adultos afectados desarrollan tempranos signos extrapiramidales y de liberación del lóbulo frontal.

El cretinismo endémico no parece ser una entidad nosológica precisa, sino que representa una gama clínica que se extiende de los sujetos con enfermedad subclínica a los gravemente afectados. Al examen, algunos individuos mayores que viven en estas áreas muestran signos del lóbulo frontal y extrapiramidales, lo que puede representar la segunda fase de la evolución del síndrome de paraplegia en flexión de origen cerebral (24). Yakovlev definió este síndrome como un cuadro clínico de comienzo insidioso, que evoluciona en tres fases: la rigidez paratónica, la fase de actitud de flexión, y la fase de contractura pelvocrural permanente. En la primera fase el único signo neurológico obtenido es un tono anormal, manifestado como una "fijación postural anticipatoria inoportuna" en respuesta a la manipulación pasiva de las extremidades del paciente. En la segunda fase el tono anormal ya es indistinguible del observado en el síndrome de Parkinson y está acompañado por respuestas orales primitivas, tales como los reflejos de chupeteo y hociquillo. Entonces comienza la tercera fase, con la resolución de la postura erecta y de la locomoción y la aparición de la contractura

pelvicrural, del deterioro progresivo y de la muerte. Los correlatos neuropatológicos de este síndrome son lesiones en ambos lóbulos frontales y en los globus pallidus. En los pacientes afectados con TFDY pueden hallarse, indistintamente, las manifestaciones de una u otra de las fases de este síndrome, reflejando el mayor daño congénito al SNC. Sin embargo, no se ha observado una evolución clínica en un paciente con TFDY de una a otra fase del Síndrome de Yakovlev, lo que se explica porque su trastorno neuromotor es fijo, no progresivo. Al momento no existe ningún estudio neuropatológico reciente en pacientes con estos trastornos, que demuestre la hipótesis planteada arriba.

Otras personas que viven en la misma área demuestran signos extrapiramidales y del lóbulo frontal, pero además tienen retardo mental y sordomutismo con una postura normal. Otros presentan únicamente sordomutismo, con un examen neurológico por otra parte totalmente normal; y, finalmente, en estas regiones hay una frecuencia sorprendentemente alta de personas con retardo mental (3, 13).

La distonía de flexión es el signo más notable obtenido en la evaluación neurológica de pacientes con TFDY. Esta postura es inducida por varios tipos de lesiones en el sistema nervioso, como ha sido demostrado por Denny-Brown en su serie de experimentos con monos (25). La sección de ambos nervios octavos produce posturas de flexión moderadas. Esto es de particular aplicación a nuestros pacientes, ya

que se ha demostrado que uno de los signos más frecuentemente encontrados es el sordomudismo. Parece que tanto la pérdida auditiva perceptiva como la conductiva están presentes en tales individuos. Sin embargo, los estudios histopatológicos sobre el status del oído interno y del octavo nervio han sido más bien limitados (25, 27, 28). Se ha demostrado que el Organismo de Corti y la rama coclear del octavo nervio son particularmente sensibles a la administración de medicamentos anti-tiroideos (27). Koenig (28) ha descrito cambios óseos en el cretinismo endémico, y sugiere que la patología del hueso temporal puede ser un factor contribuyente a la sordera. La destrucción bilateral del globus pallidus también provoca las respuestas flexoras, produciendo una distonia de flexión severa. Esto resulta del bloqueo de las aferencias vestibulares que entran en el cuerpo estriado, liberando de este modo los reflejos del contacto corporal (25).

En los recién nacidos afectados, el proceso patológico se manifiesta como una mielinogénesis retardada y, clínicamente, como un retraso en la de reflejos posturales. En niños mayores, Delong describió un síndrome particular que afecta especialmente las esferas social, adaptiva y del lenguaje, y que consiste en la timidez excesiva, posturamiento catatónico y dificultades en la comunicación (29, 30).

Los TDY pueden constituir un paradigma para estudiar el papel de la nutrición y otros factores ambientales en la etiología de la enfermedad y el envejecimiento del cerebro (31).

Estos resultados nos impulsaron a conducir una encuesta neuroepidemiológica formal en tales áreas. Se han publicado los resultados detalladamente (32), pero, en resumen, la morbilidad neurológica total fue sorprendentemente alta, y ciertas condiciones específicas, tales como la epilepsia, el retardo mental y los trastornos extrapiramidales, alcanzaron cifras que eran tres y cuatro veces las encontradas en los países industrializados. La Tabla 3 resume esta información.

#### EL EXAMEN NEUROFISIOLÓGICO Y LA TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA EN EL CRETINISMO ENDEMICO

Se han efectuado estudios electroencefalográficos (EEG) y de potenciales evocados auditivos del tallo cerebral (PEATC) en pacientes que sufren de TFDY en la región andina. Tanto en niños como en adultos la EEG muestra anomalías de la actividad de fondo, así como cambios focales y descargas paroxismales, apuntando hacia trastornos tanto corticales como subcorticales (33). El examen PEATC es normal en niños con TFDY, pero llega a ser anormal en adultos afectados, indicando un daño progresivo de la conductividad en el oído medio (33).

La tomografía computarizada ha ayudado en la evaluación del daño cerebral en estos pacientes, frente a la ausencia de material neuropatológico. Los resultados tomográficos estuvieron en concordancia con un proceso atrófico ponto-mesencefálico severo, probablemente secundario a la degeneración de las vías

descendientes corticales y subcorticales. También es obvia una moderada atrofia cerebelar asociada, especialmente del pedúnculo cerebelar medio y del vermis. Hay una atrofia cortico-subcortical concomitante (33).

Las Figs. 2 y 3 demuestran estos resultados.

## ETIOLOGIA

El concepto de la deficiencia de yodo como la causa primaria del bocio endémico, del hipotiroidismo juvenil endémico y de los TFDY ha sido ya generalmente aceptado. Estudios controlados en varias áreas geográficas han demostrado que la deficiencia materna de yodo compromete el desarrollo neurológico del feto, y que estos efectos se pueden evitar por la corrección de la deficiencia del yodo previa a la concepción (2). Si las noxas ambientales agobian la capacidad adaptiva genética del sistema biológico, los TDY seguirán conduciendo a la producción de déficits en los individuos en áreas endémicas, afectando el crecimiento físico y el desarrollo neurológico. El concepto de TDY no explica, sin embargo, la difícil cuestión de por qué sólo un grupo selectivo de gente es afectado por estos. A causa de la tendencia de agregación familiar con la coexistencia de hermanos afectados y no afectados, en el pasado frecuentemente se sospechó una causa hereditaria. Pero hasta recientemente no habían pruebas de que los factores genéticos jugaran un papel importante en la etiología de los TFDY. Eugster, al examinar la cuestión

de herencia en 1938, no pudo hallar pruebas para la herencia mendeliana. Al contrario, él observó que a medida que aumentaba el orden de nacimiento, aumentaba el riesgo, señalando de este modo la importancia de los factores maternos (34). Desde entonces, los investigadores se han limitado a establecer cifras de prevalencia, ocasionalmente comentando acerca de la agregación familiar (34, 35, 36).

En las áreas endémicas se ha observado que el bocio ocurre en sucesivas generaciones dentro de una familia, mientras que los TFDY no se comportan así en la mayoría de las familias. Dos hechos, el primero, el tipo de transmisión horizontal, y el segundo, la ausencia casi total de medio hermanos afectados, dio lugar a la especulación de que una predisposición heredada autosómica recesiva del feto puede ser un prerrequisito indispensable para los efectos perjudiciales de la deficiencia prenatal del yodo.

Ya que en principio las características mendelianas pueden ser reconocidas por la manera en que se segregan entre los descendientes, se emplearon los datos de 55 familias con uno o más probandos afectados de zonas rurales del Ecuador para un análisis de segregación. La probabilidad ( $p$ ) de que cualquier individuo teniendo un hermano como probando sea afectado fue  $p = 0,26$ , lo que corresponde fielmente a la esperada tasa de segregación de 0,25 para una supuesta herencia autosómica recesiva (22).

La hipótesis de un modo de herencia simple también predice que la se-

cuencia de hermanos afectados será aleatoria. Al analizar los datos de 50 familias de hermanos, no se determinó ninguna influencia del orden de nacimiento. Se puede concluir, a partir de los datos disponibles, que un factor genético, por ejemplo, un gen autosómico recesivo, tanto como la deficiencia del yodo, son operantes en la patogenesis de los TFDY.

## PATOGENESIS

Ya se ha aceptado generalmente el concepto de deficiencia materna del yodo como causa de daños neurológicos al feto (10, 37, 38). Estudios controlados han demostrado que la deficiencia materna del yodo ejerce su efecto tempranamente, y se ha reconocido al primer trimestre del embarazo como el período de daño. Ambas observaciones indican que el período en que ocurre el daño es anterior al de funcionalidad de la tiroides fetal (10, 39, 40, 41, 42).

La sordera que ocurre en la mayoría de los pacientes afectados con TFDY sigue siendo un enigma. Se han observado cambios en el oído medio en pollitos y ratas en desarrollo en las cuales se ha provocado un hipotiroidismo (43). El cretino esporádico raramente sufre de sordera y el cretino familiar no es sordo. Aunque parezca raro, en el Síndrome de Pendred los pacientes tienen bocio y sordera asociados con hipotiroidismo leve, pero sin retardo mental. El cretino africano descrito por Delangue usualmente no es sordo (44).

Aunque se propuso inicialmente que era la carencia del yodo por se la responsable por el daño temprano en el feto (44, 45), más bien la hipotiroxemia materna parece ser el factor decisivo, si nos basamos en los resultados de los últimos estudios clínicos y experimentos con animales (40, 41). Uno de los problemas más extensamente investigados de la endocrinología evolutiva es la relación de la hormona tiroidea con el sistema nervioso en desarrollo. En áreas de severa deficiencia de yodo, los habitantes pueden tener muy bajos niveles de tiroxina libre (FT4), elevados niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) y triyodo-tironina normal (FT3) (38, 47). En experimentos con animales se puede reproducir esta situación por medio de la provisión de una dieta baja en yodo (40, 46). Como consecuencia, antes del comienzo de la secreción tiroidea fetal los tejidos embrionarios llegan a estar marcadamente deficientes en T4. Ya que la mayoría del T3 en la corteza cerebral se deriva de la conversión local de T4 a T3 (48), esta situación puede ser perjudicial en el cerebro en desarrollo.

En animales de laboratorio se reconoce generalmente que, durante el período crítico del desarrollo cerebral, las hormonas tiroideas afectan la diferenciación de las células neuronales por la estimulación del crecimiento y la ramificación del axon y las dendritas (49, 50). En el humano, se han encontrado T3 y su receptor nuclear en el cerebro fetal tan temprano como en la décima semana de gestación (51). Por ende, en la deficiencia materna del yodo por ba-

jos niveles de T3, es muy probable que se disminuya la proliferación de células de los tejidos embrionarios y fetales. En la mayoría de los fetos este efecto puede ser parcial o completamente reversible, mientras que en una minoría, que tiene una predisposición genética autosómica recesiva heredada, esto conduciría a un defecto irreversible del sistema nervioso que se manifestaría como variables grados de diplegia espástica, retardo mental y defectos del habla y de la audición. Esos síntomas deberían denominarse "trastornos fetales por la deficiencia de yodo" (TFDY.)

Los diferentes fenotipos del "cretinismo endémico", según se los ha descrito en la literatura, probablemente representan los extremos polares de un continuo de déficits neurológicos y físicos, lo que es influenciado pre y post-parto por varios factores endógenos y exógenos, en lugar de constituir una población aparte (2, 13). Estos factores son: la historia genética individual, la deficiencia post-parto de yodo, y/o los bociógenos de la dieta, que conducen a un hipotiroidismo, y muy probablemente otros factores nutricionales, tales como la desnutrición proteico-calórica (18, 39, 52, 53), y la carencia de otros oligoelementos ((54).

La conclusión práctica es que la mejor manera de prevenir los TDY y TFDY es por la administración profiláctica de yodo (7, 36, 47, 55, 57, 58).

La modificación geoquímica del ambiente del suelo, generado por la glaciación, presenta múltiples covariables similares a las del yodo, y también afecta a otros componentes minerales (54).

Se ha postulado que tal mecanismo puede estar en juego en la patogenesis de cierta proporción de los síndromes extra-piramidales, relacionado con la cobertura de hielo durante la última glaciación, y la altura y cantidad de lluvia (59). De hecho, al estudiar sólo la población mayor de 50 años de edad que fue examinado en Quiroga, Ecuador (32), la prevalencia de Parkinsonismo específica para la edad alcanzó la elevada cifra de 24 por 1.000, es decir, tres a cuatro veces más alta que las cifras registradas para un grupo etéreo similar de Islandia y Dinamarca (citado en ref. 59). Por lo tanto, el estar expuesto tempranamente en la vida a un desequilibrio geoquímico, causado o agravado por la última glaciación, podría explicar una alta fracción etiológica de las enfermedades neurológicas en general en la región alto-andina, así como la morbilidad sorprendentemente elevada encontrada en las encuestas epidemiológicas hechas en estas áreas (32).

## REFERENCIAS

1. Fabre, J. P. A., *Traite du goitre et du cretinism et des rapports que extent entre ces deux affections*, Labe, París, 1857.
2. Pharoah, P., Delangue, F., Fierro-Benítez, R., Stanbury, J. B., *Endemic Cretinism*, in *Endemic goiter and endemic cretinism. Iodine nutrition in health and disease*, Stanbury, J. B., and Hetzel B. S., Eds., J. Wiley & Sons, New York, 1980, 395.
3. Dodge, P. R., Ramírez, I., and Fierro-Benítez, R., *Neurological aspects of endemic cretinism*. PAHO Sci. Pub., 193, 373, 1969.



4. Fierro - Benítez, R., Stanbury, J. B., Querido, A., DeGroot, L., Albán, R., and Córdova, J., Endemic cretinism in the Andean region of Ecuador, *J. Clin. Endocr.*, 30, 228, 1970.
5. Stanbury, J. B., The clinical pattern of cretinism as seen in highland Ecuador, in *Human development and the thyroid gland. Relation to endemic cretinism*, Stanbury, J. B., and Kroc, R. L., Eds., *Adv. in Exper. Med. Biol.*, Vol. 30, Plenum Press, New York, 1972, 3.
6. Stone, T., Endemic goitre, nutrition, and landholding in Bangladesh, *Int. J. Epidemiol.*, 13 (1), 58, 1984.
7. White, N. J., Nervous endemic cretinism in Eastern Nepal, *Dev. Med. Child Neurol.*, 19 (2) 208, 1977.
8. Pharoah, P. O. D., Hornabrook, R. W., (1974). Endemic cretinism of recent onset in New Guinea. *Lancet* 2:1038-1040.
9. Squatrito, S., Delangue, F., Trimarchi, F., Lisi, E., Vigneri, R., Endemic cretinism in Sicily, *J. Endocrinol. Invest.*, 4 (3), 295, 1981.
10. Pharoah, P. O. D., and Connolly, K. J., Congenital Hypothyroidism, *Dev. Med. & Child Neurol.*, 686, 1985.
11. Hetzel, B. S., Iodine deficiency disorders (100) and their eradication, *Lancet*, 2, 1126, 1983.
12. Warkany, J., Endemic goiter and cretinism, in *Congenital malformations. Notes and Comments*, Year book Med. Publs. Inc., Chicago, 1971, 102
13. Cruz, M., Fierro-Benítez, R., Vargas, J., Procel, P., Villamar, P., and Stanbury, J. B., Endemic neurological syndromes in the high Andean iodine deficiency region, *Proc. 11th World Congress of Neurology. Int. Congr. Series*, 434, Excerpta Medica, Amsterdam, 1978, 366.
14. Greene, L. S., Physical growth and development, neurological maturation and behavioral functioning in two Ecuadorian Andean communities in which goiter is endemic, *Am. J. Phys. Antrop.*, 38, 119, 1974.
15. McCarrison, R., Observations of endemic cretinism in the Chitral and Bilgit Valleys, *Lancet*, 2, 1275, 1908.
16. Koenig, M. P., Endemic goiter and endemic cretinism, in *Endocrine and genetic diseases of childhood*, Gardener, L. I., Ed., Saunders, Philadelphia, 1969, 235.
17. Fierro-Benítez, R., Ramírez, I., Garcés, J. B., Jaramillo, C., Moncayo, F., and Stanbury, J. B., The clinical pattern of cretinism as seen in highland Ecuador, *Am. J. Clin. Nutr.*, 27, 531, 1974.
18. Held, K. R., Cruz, M. E., and Moncayo, F., The genetics of endemic cretinism, in *Endocr. Gen. and Gen. of Growth*, Papadatos, C. J., and Bartsocas, C. S., Eds., Alan R. Liss, Inc., New York, 1985, 207.
19. Delangue, F., Ermans, A. M., Vis, H. L., and Stanbury, J. B., Endemic cretinism in Idjwi Island (Kivu Lake, Rep. Congo), *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34, 1059, 1972.
20. Washter, W., Mvungi, M. G., Triebel, E., Vanthiel, D., Marschner, I., Wood, W. G., Habermann, J., Pickhardt, C. R., and Scriba, P. C., Iodine deficiency, hypothyroidism and endemic goitre in Southern Tanzania, *J. Epid. Com. Health*, 39 (3), 263, 1985.
21. Watcher, W., Mvungi, M., Konig, A., Pickhardt, C. R., and Scriba, P. C., Prevalence of goitre and hypothyroidism in Southern Tanzania: effect of iodised oil on thyroid hormone deficiency. *J. Epid. Comm. Health*, Vol. 40, 86, 1986.
22. Held, K. R., Cruz, M. E., and Moncayo, F. The clinical spectrum and the genetics of endemic cretinism: Results of a field study in rural Ecuador, 7th Int. Congr. of Human Genetics, Berlín, Abstract 1, 315, 1986.
23. Larrick, J. W., Plato, C. C., and Hornabrook, R. W., Studies of endemic cretinism in Papua, New Guinea: digital and palmar dermatoglyphic pattern, *Am. J. Phys. Anthropol.*, 61 (2), 205, 1983.
24. Yakovlev, P. I., Paraplegia in flexion of cerebral origin.
25. Langworthy, O. R., The sensory control of posture and movement. The Wilkams and Wilkins Co., Baltimore, 1970, 79.
26. Costa, A., Embryogenesis of the ear and its central projections, in *Human development and the thyroid gland: relation to*

- endemic cretinism. Stanbury, J. B., and Kroc, R. L., Eds., Plenum Press, N. Y., 1972, 291.
27. Bergman, J., and Gardner, L. I., Experimental production of otic lesions with antithyroid drugs, *Ibid*, 305.
28. Koenig, M. P., and Neiger, M., The pathology of the ear in endemic cretinism, *Ibid*, 325.
29. Delong, S. R., personal communication, 1980.
30. Delong, S. R., Stanbury, J. B., and Fierro-Benítez, R., Neurological signs in congenital iodine deficiency disorder (endemic cretinism), *Dev. Med. Child Neurol.*, 27 (3), 317, 1985.
31. Cruz, M. E., Ramírez, I. y Varela, J., Envejecimiento neuronal en el cretinismo endémico neurológico. Simposio Internacional sobre Envejecimiento Neuronal, *Revista de Congresos 19*, Buenos Aires, 1983, p. 23.
32. Cruz, M. E., Schoenberg, B. S., Ruales, J., Barberis, P., Proaño, J., Bossano, F., Sevilla, F., and Bolis, C. L., Pilot study to detect neurologic disease in Ecuador among a population with a high prevalence of endemic goiter, *Neuroepidemiology*, 4, 108, 1985.
33. Cruz, M. E., Utreras, A., Malo, L., Canelos, P., *Guía de Tomografía Axial Computarizada*, Pub. Med., Quito, 1984.
34. Eugster, J., Zur Erblichkeitsfrage des endemischen kretinismus, *Arch. Julius Klaus Stift*, 13, 383, 1938.
35. Delange, F., Ermans, A. M., and Stanbury, J. B., Endemic cretinisms in Idjwi Island (Kivu Lake, Zaire Rep.), in *Human Development and the Thyroid Gland. Relation to Endemic Cretinism*, Stanbury, J. B., and Kroc, R. L., Eds., *Adv. Exp. Med. Biol.*, 30, Plenum Press, New York, 1972, 87.
36. Fierro-Benítez, R., Ramírez, I., Estrella, E., Querido, A., and Stanbury, J. B., The effect of goitre prophylaxis with iodized on the prevention of endemic cretinism, in *Further Advances in Thyroid Res.*, Fellingner, K. and Hofer, R., Eds., *Verlag Wiener Med. Akad.*, 1971, 81.
37. Pharoah, P. O. D., Buttfield, I. H., and Hetzel, B. S., Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy, *Lancet*, 1, 308, 1971.
38. Pharoah, P. O. D., Ellis, S. M., Ekins, R. P., and Williams, E. S., Maternal thyroid function, iodine deficiency and fetal development, *Clin. Endocr.*, 5, 159, 1976.
39. Goslings, B. M., Djokomoeljant, T., Docter, R., VanHardeveld, C., Hennemann, G., Smeenk, D., and Querido, A., Hypothyroidism in an area of endemic goiter and cretinism in Central Java, Indonesia, *J. Clin. Endocr. Metab.*, 44, 481.
40. Morreale de Escobar, G., Thyroid hormones and the developing brain, 9th Int. thyroid congress, 1985.
41. Morreale de Escobar, G., Obregon, M. J., and Escobar del Rey, F., Fetal and maternal thyroid hormones, *Horm. Resp.*, 26 (1-4), 12, 1987.
42. Pretell, E. A., Wan, W., and Palacios, P., Fetal thyroid function in endemic goiter, in *Further advances in Thyroid Res.*, Vol. 1, Felligner, K., and Hofer, R., Eds., *Verlag Wiener Med. Akad.*, 1971, 45.
43. Gardner, L. I., Bergman, G. J., Otic lesions and congenital hypothyroidism in the developing chick, *J. Clin. Invest.*, 46, 1828, 1967.
44. Delange, F., Endemic goitre and thyroid function in Central Africa, Karger, Basel, 1974.
45. Pharoah, P. O. D., The clinical pattern of endemic cretinism in Papua, New Guinea, in *Human development and the thyroid gland. Relation to endemic cretinism*, Stanbury, J. B., and Kroc, R. L., Eds. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 30, Plenum Press, New York, 1971, 71.
46. Hetzel, B. S., Rotter, B. I., Mano, M., Belling, B., McIntosh, B., and Cragg, B., Brain development in the iodine deficient ovine fetus, in *Endocrinology*, Labrie, F., and Froulx, L., Eds., *Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica*, Amsterdam, 1984, 732.
47. Vanderpas, J. B., Rivera-Vanderpas, M. T., Bourdoux, P., Luvivila, K., Lgasse, R., Perlmutter-Cremer, N., Delangue, F., Lancie, L., Ermans, A. M., and Thilly, C. H., Reversibility of severe hypothyroidism with supple-

mentary iodine patients with endemic cretinism, *N. Eng. J. Med.* 315 (13), 791, 1986.

48. Larsen, P. R., Silva, J. E., Kaplan, M. M., Leonard, J. L., and Visser, T. J., Thyroid hormone metabolism in the brain, in: *Endocrinology*, Labrie, F., and Proulx, L., Eds., Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, 727.

49. Dussault, J. H., Effect of early thyroid treatment on brain development, in *Endocrinology*, Labrie, F., and Proulx, L., Eds., Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, 739.

50. Legrand, J., Thyroid hormone effects on growth and development, in *Basic and clinical endocrinology*, Thyroid hormone metabolism, Hennemann, G., Ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1986, 503.

51. Bernal, J., Pérez-Castillo Pans, *Endocrinology*, Int. Congr. Series 655, Excerpta Medica, Amsterdam, 1984, 977.

52. Ibbertson, H. K., Tait, J. M., Pearl, M., Lim, T., McKinnon, J. R., and Gill, M. B., Himalayam cretinism, in *Human development and the thyroid gland. Relation to Endemic cretinism*, Stanbury, J. B., and Kroc, R. L., Eds., *Adv. Exp. Med. and Biol.*, 30, Plenum Press, New York, 1972, 51.

53. Vanderpas, J., Bourdeoux, P., Lagasse, R., Rivera, M., Dramaix, M., Lody, D., Nelson, G., Delangue, F., Ermans, A. M., and Thilly, H., Endemic infantile hypothyroidism in a severe endemic goitre area of Central Africa, *Clin. Endocr.*, 20, 327, 1994.

54. Boyens, P., Goldstein, J., Nsombola, B., Vis, H., Dumont, J. E., Selenium deficiency as a possible factor in the pathogenesis of myxedematous endemic cretinism, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, 114 (4), 497, 1987.

55. Thilly, C. H., Delangue, F., Ramioul, L., Lagasse, R., Luivila, K., Ermans, A. M., Strategy of goitre and cretinism control in Central Africa, *Int. J. Epidemiol.*, 6 (1), 43, 1977.

56. Hedinger, C., Geographic pathology of thyroid diseases, *Pathol. Res. Pract.*, 171 (34-4), 285, 1981.

57. Wang, Y. Y., and Yang, S. H., Improvement in hearing among otherwise normal school-children in iodine-deficient areas of Suizhou province of China, following use of iodized salt, *Lancet*, 2, 518, 1985.

58. Pharoah, P. O., and Connolly, K. J., A controlled trial of iodinated oil for the prevention of endemic cretinism: a long-term follow-up, *Int. J. Epidemiol.*, 16 (1), 68, 1987.

59. De Pedro, J. personal communication, 1988.

**TABLA 1: Tasas de pravalencia de bocio y TFDY en varios países**

AUTOR	BOCIO %	TFDY %	PAIS
Wachter et al., 1985 (Ref. 20)	65-95	3	Tanzania
Fierro-Benítez et al., 1971 (Ref. 36)	69.7	8.2 (—15)	Ecuador
Pretell et al., 1971 (Ref. 42)	58	3	Perú
Vanderpas et al., 1984 (Ref. 53)	50-70	2-6	Zaire
Ibbertson et al., 1972 (Ref. 52)	63	5.9 (—13,7)	Nepal
Eugster, 1938 (Ref. 34)	56	3.51	Suiza
Pharoah et al, 1971 (Ref. 45)	30	4.9	Nueva Guinea
Goslings et al., 1977 (Ref. 39)	85	8	Java, Indonesia.

**TABLA 2: El cuadro clínico de los TFDY (cretinismo endémico), observado en Ecuador, Nueva Guinea, y Zaire**

	Autor: Fierro-Benítez et al (1974) (Ref. 17)	Held et al (1986) (Ref. 22)	Pharoah (1971) (Ref. 45)	Delange (1972) (Ref. 35)
Síntomas	País: Ecuador n = 94 %	Ecuador n = 70 %	Nueva Guinea n = 107 %	Zaire n = 99 %
Defectos del habla	100	100	100	11.1
Trastornos de audición	94	90.4%	95.4	11.1
Trastornos de marcha y postura	94	90.4	81.4	11.1
Retardo mental	97	90.4%	"mayoría"	100
Estrabismo	16	22.7	25.2	n.d.
Síntomas neurológicos adicionales	60	55.6	"mayoría"	42 *
Extensión limitada de los codos	n.d.	76.5	n.d.	n.d.
de rodillas	45	42.6	n.d.	n.d.
Cifoscoliosis	n.d.	14	n.d.	n.d.
Corta estatura (2 SD)	26	28.8	"minoría"	"mayoría"
Puente nasal deprimido	16	21.3	n.d.	> 88.9
Bocio > II (OPS)	26	23.2	12	0

n.d.: no documentado. \* La cifra de prevalencia debe ser considerada como un estimado mínimo, puesto que el instrumento de encuesta no había sido diseñado para detectar alteraciones leves de audición ni de retardo mental.  
\* Signo de Babinski.

**TABLA 3: Prevalencia y tasas de prevalencia por 1.000; población de trastornos neurológicos en Quiroga, Ecuador, 1982 (Ref. 32)**

	N° de casos	Prev./1.000
Epilepsia	19	17.1
Neuropatías Periféricas	17	15.3
Ataxias	16	14.4
Síndromes Extrapiramidales	6	5.4
Enf. Cerebrovasc.	4	3.6
Trast. Lenguaje	20	18
Retardo Mental	35	31.4