



Hipoplasia tímica en pacientes pediátricos con enfermedad respiratoria

Thymic hypoplasia in pediatric patients with respiratory illnesses

Hermes Fundora-Hernández ^{1,a} , Sandier Tamayo-Gutiérrez ^{1,b} , Jesús Rabaza-Pérez ^{2,c} ,
Katia Rodríguez-Gutiérrez ^{2,d} , Evelyn Milagros Antiguas-Valdés ^{2,e} , Hermidia Ricardo-Pereira ^{1,f} 

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características clínicas y epidemiológicas de niños con hipoplasia del timo y enfermedad respiratoria en Cuba. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo en niños con edades comprendidas entre 1 y 6 años, de ambos sexos, atendidos en la consulta de Inmunología Pediátrica del Programa de Proyección Comunitaria del Municipio Arroyo Naranjo de La Habana o en la consulta de Inmunología Pediátrica del Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí Arellano del Municipio Arroyo Naranjo La Habana, entre los meses de septiembre 2019 y agosto 2022. Se incluyeron los niños con hipoplasia tímica y con antecedentes personales de enfermedad respiratoria infecciosa o no infecciosa diagnosticadas durante el período de estudio. **Resultados:** No se encontró relación entre la hipoplasia tímica y la edad o el sexo; se encontró mayor frecuencia de la hipoplasia tímica leve y moderada en niños con desarrollo de enfermedad respiratoria grave. Los factores con mayor frecuencia descritos en la enfermedad respiratoria complicada fueron la lactancia materna inefectiva, los antecedentes patológicos personales de atopia, el embarazo de riesgo, la prematuridad, el humo de tabaco en el ambiente y la asistencia a círculo infantil o a casa de cuidado infantil. **Conclusiones:** El desarrollo de hipoplasia tímica no mostró relación con la edad y el sexo. Se describieron varias condiciones con mayor frecuencia en niños con hipoplasia tímica y con enfermedad respiratoria complicada. La frecuencia de la hipoplasia tímica leve y moderada fue mayor en los pacientes con enfermedad respiratoria grave.

PALABRAS CLAVE: Ultrasonografía, timo, sistema respiratorio, enfermedad respiratoria.

SUMMARY

Objective: To determine the clinical and epidemiologic features of children with thymic hypoplasia and respiratory illnesses in Cuba. **Methods:** A retrospective study was conducted among children of 1-6 years of age of both sexes attended at a Pediatric Immunology Program of Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí Arellano in Habana, Cuba from September 2019 to August 2022. Children with thymic hypoplasia with and without a history of a respiratory illness either infectious or non-infectious were included. **Results:** No association between age and sex with thymic hypoplasia but an association was found with children with a severe respiratory illness. Factors associated with a severe respiratory illness were ineffective breastfeeding, history of an atopic condition, pregnancy of high risk, prematurity and exposure to tobacco smoke. **Conclusions:** Thymic hypoplasia was not associated with age or sex. An association with mild-moderate thymic hypoplasia was found with a severe respiratory illness.

KEYWORDS: ultrasonography, thymus, respiratory system, respiratory disease

¹ Programa de Proyección Comunitaria del Municipio Arroyo Naranjo-Policlínico Docente Los Pinos. La Habana, Cuba.

² Hospital Materno-Infantil Dr. Ángel Arturo Aballí Arellano. La Habana, Cuba.

^a Profesor Auxiliar de Inmunología

^b Médico Especialista en Medicina Familiar

^c Profesor Consultante de Imagenología

^d Médico Especialista en Imagenología

^e Médico Especialista en Inmunología

^f Médico Especialista en Laboratorio Clínico

INTRODUCCIÓN

El término inmunidad o respuesta inmune se refiere a la protección frente a diferentes formas de enfermedad, aunque ha sido más estudiado para las enfermedades infecciosas en la actualidad se reconoce como principal función del sistema inmune el mantenimiento de la homeostasis o equilibrio interno. De esta manera se distinguen como funciones de la respuesta inmune la defensa contra microorganismos patógenos, la regulación de la autoinmunidad y la alergia, así como la inmunovigilancia del cáncer y la reparación tisular. El timo es considerado un órgano central del sistema inmune dadas sus funciones en la maduración de los linfocitos T durante su ontogenia. La glándula tímica muestra cambios en su tamaño y composición de manera frecuente en los niños. ^(1,2,3)

Muchos estudios han demostrado que las agresiones al timo afectan de manera negativa el repertorio del receptor de células T (TCR), disminuyen la reserva de células T periféricas con las consiguientes consecuencias perjudiciales para la inmunidad y la respuesta a las inmunoterapias, lo que implica que rejuvenecer un timo lesionado para recuperar la inmunocompetencia es crucial no solo para lograr respuestas inmunitarias eficientes contra patógenos y antígenos tumorales, sino también para lograr respuestas óptimas a las inmunoterapias. ⁽⁴⁾

El timo normal tiene una densidad de tejido blando y bordes lisos y se han descrito numerosos signos radiológicos para ayudar a diferenciarlo de una masa mediastínica ^(2,5). Las lesiones tímicas pueden presentarse en trastornos sistémicos o como parte de la manifestación de entidades patológicas específicas, como miastenia gravis e inmunodeficiencias. Los trastornos descritos en timos pequeños son: fisiológico, involución relacionada a la edad, atrofia relacionada con el tratamiento, timo ectópico, trastornos de inmunodeficiencias, hipoplasia y aplasia ^(2,6). La hipoplasia y aplasia tímicas indican un timo pequeño o ausente visto en inmunodeficiencias. Estos términos se utilizan más comúnmente con el Síndrome de Di George. Las inmunodeficiencias con anomalías de células T, como la ataxia telangiectasia o la inmunodeficiencia combinada grave, también se asocian con aplasia o displasia tímica. ⁽⁷⁾

La medición del área de la silueta tímica ha sido utilizada en Cuba en pacientes pediátricos que sufren de infecciones recurrentes por más de 20 años, permitiendo el escrutinio inicial de la integridad de los

mecanismos de la respuesta inmune en su rama celular ^(8,9,10). La atrofia tímica consecutiva a la malnutrición proteico-energética fue descrita por Beisel ⁽⁸⁾, en el año 1992; época en la cual se desarrolló el interés por la inmunología nutricional ⁽⁸⁾. En épocas posteriores estas mediciones permitieron evaluar los cambios en las dimensiones del timo posteriores al uso de inmunomoduladores, donde destacan los resultados de autores cubanos como Christian L y Rabaza J ⁽¹⁰⁾. Rabaza et al. ⁽¹¹⁾, publicaron los resultados de la evaluación sonográfica del timo en niños sanos, y definieron por vez primera los valores normales de la silueta y el índice tímicos medidos por ultrasonografía y calculados para niños cubanos. ⁽¹¹⁾

Las enfermedades respiratorias engloban una serie de entidades, infecciosas o no, que representan motivo de consulta frecuente en la edad pediátrica ^(12,13,14). Las cifras en cuanto a tasas de niños fallecidos por enfermedades respiratorias a nivel global son alarmantes. ⁽¹³⁾

Existen diferentes estudios en Cuba en los últimos cinco años que describen el comportamiento epidemiológico de las infecciones respiratorias agudas y otras enfermedades respiratorias en niños menores de 5 años de edad, en los cuales se señala la escasa edad y la presencia de condiciones de riesgo que favorecen el agravamiento de estas ⁽¹⁴⁾. Además, existen evidencias suficientes de la utilidad de la sonografía tímica en el escrutinio de la integridad del sistema inmune en niños cubanos con infecciones recurrentes. ^(10,11)

El objetivo del estudio fue determinar las características clínicas y epidemiológicas de niños con hipoplasia del timo y enfermedad respiratoria en Cuba.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo tipo serie de casos realizado en niños con edades entre 1 y 6 años, de ambos sexos, atendidos en la consulta de Inmunología Pediátrica del Programa de Proyección Comunitaria del Municipio Arroyo Naranjo de La Habana o en la consulta de Inmunología Pediátrica del Hospital Materno Infantil Ángel Arturo Aballí Arellano del Municipio Arroyo Naranjo La Habana, en el período comprendido entre septiembre del 2019 y agosto del 2022. Los principales motivos de consulta de los niños incluidos en esta investigación fueron: infecciones recurrentes, infecciones persistentes, infecciones graves y enfermedad alérgica descompensada.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Los criterios de inclusión fueron: Niños de ambos sexos, con edades entre 1 y 6 años de edad; eutróficos (evaluación nutricional normal según las tablas cubanas de peso/talla, peso/edad, talla/edad)⁽¹⁵⁾; hallazgo de hipoplasia tímica en la evaluación sonográfica; antecedente positivo de enfermedad pulmonar infecciosa o no infecciosa; consentimiento informado firmado por los padres o tutores

Los criterios de exclusión fueron: Haber utilizado algún producto inmunomodulador un año antes de realizada la sonografía de timo incluidos corticoides, biomodulina T, hebertrans, levamisol, gammaglobulina humana normal, intacglobin u otro inmunestimulante o inmunomodulador de fabricación extranjera; padecer en el momento de la captación para esta investigación de alguna enfermedad hematológica, neoplásica o autoinmune; niños cuyos padres o tutores no fueron capaces de responder todas las preguntas incluidas en el interrogatorio para así evitar el sesgo de memoria.

Se realizó el interrogatorio a los padres o tutores de los niños y el examen físico de los niños por parte de los investigadores a cargo de la evaluación clínica. La información fue recogida en una ficha de recolección de datos. La información fue ampliada, rectificada o corregida por vía telefónica.

El área tímica fue medida por ecografía mediastinal "usando un equipo móvil de tiempo real marca Toshiba Famio 5 con transductor pediátrico de 3,75 MHz y 8 MHz lineales y sectoriales. Para determinar el índice de masa tímica se calculó el área de la sección ecográfica longitudinal de ambos lóbulos tímicos entre el borde superior de la segunda costilla y el borde inferior de la cuarta, a nivel del esternón, por medio de cortes paraesternales izquierdos", según la técnica introducida por Christian López L et al.⁽¹⁶⁾ y con modificación del transductor pediátrico utilizado.

Definición operacional de las variables:

- *Hipoplasia tímica*
 - *No severa*: Disminución del área de la silueta tímica (suma del área de la silueta de ambos lóbulos) entre 999 mm² y 500 mm²;
 - *Severa*: Disminución del área de la silueta tímica (suma del área de la silueta de ambos lóbulos) por debajo de 500 mm²;
- *Edad*: Expresada en años cumplidos.
- *Sexo*: Femenino o masculino.
- *Lactancia materna ineficaz*: Lactancia materna que no fue exclusiva o no duró seis meses.
- *Vacunación incompleta*: No cumplimiento total de las inmunizaciones según el Programa Nacional de Inmunizaciones de la República de Cuba.
- *Atopia*: Condición biológica que predispone a sufrir reacciones de hipersensibilidad tipo I, medida desde el punto de vista clínico por la presencia de rinitis alérgica, dermatitis alérgica o episodios de sibilancias recurrentes
- *Bajo peso al nacer*: Peso al nacer menor de 2500 gramos
- *Embarazo de riesgo*: Gestación que se acompañó de alguna (s) de las siguientes entidades o condiciones patológicas: anemia del embarazo, infección vaginal, diabetes gestacional, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial en el embarazo, asma.
- *Prematuridad*: Nacido de parto eutócico o distócico antes de 37 semanas.
- *Humo de tabaco en el ambiente*: Presencia de algún o algunos convivientes del niño que fuman.
- *Asistencia a círculo infantil o Casa de cuidados infantil*: Asistencia del sujeto durante la jornada laboral a círculos infantiles estatales o casa particular de cuidados infantiles.
- *Escolaridad baja de los padres*: Escolaridad menor de noveno grado vencido.
- *Enfermedad respiratoria*
 - *Complicada*: Enfermedad respiratoria infecciosa o no que llevó al sujeto a ingresar en una sala de terapia intensiva pediátrica polivalente.
 - *No complicada*: Enfermedad respiratoria infecciosa o no cuyo cuadro agudo fue resuelto de manera ambulatoria o en una sala abierta de ingreso hospitalario.
- *Enfermedad respiratoria recurrente*
 - *Infecciosa*: Tres o más eventos agudos de enfermedad respiratoria infecciosa en un año independientemente de su localización.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

- *No infecciosa*: Enfermedad respiratoria de origen no infeccioso que cursa con cuadros agudos en tres o más ocasiones en un año.

Se determinaron frecuencias absolutas y relativas de las variables estudiadas y se utilizó la prueba estadística de chi cuadrado para la inferencia estadística de comparación de proporciones.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el paquete EPIDAT versión 4,2 de la Dirección General de Salud Pública de la Junta de Galicia, España.

Esta investigación se realizó acorde a los principios éticos contemplados en la Declaración de Helsinki. En todos los sujetos incluidos se obtuvo el consentimiento informado por escrito y firmado del padre o tutor para participar. Esta investigación fue aprobada por el comité de ética del Policlínico Docente Los Pinos del Municipio Arroyo Naranjo y del Hospital Materno Infantil Dr. Ángel Arturo Aballí Arellano del Municipio Arroyo Naranjo, ambas instituciones pertenecientes a la provincia La Habana, Cuba.

RESULTADOS

No se encontró diferencia significativa en la frecuencia de hipoplasia tímica severa y no severa entre sexos ($p=0,278$) ni entre grupos etarios menor o igual a 5 años y mayor de 5 años ($p=0,526$).

En la tabla 1 se muestra la frecuencia de factores explorados en un estudio cubano previo ⁽¹⁰⁾ en enfermedad respiratoria complicada y no complicada en niños con hipoplasia del timo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en lactancia materna inefectiva (LMI), antecedentes patológicos personales de atopia, embarazo de riesgo (anemia del embarazo, infección vaginal, diabetes gestacional, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial en el embarazo, asma), prematuridad, humo de tabaco en el ambiente (HTA) y asistencia a círculo infantil o casa de cuidado infantil (ACI o ACCI).

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de hipoplasia severa de timo en pacientes con enfermedad respiratoria recurrente tanto infecciosa como no infecciosa. Se encontró relación estadísticamente significativa entre la hipoplasia de timo leve y moderada (no severa) con el desarrollo de enfermedad respiratoria complicada ($p=0,0230$) (tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia de factores en enfermedad respiratoria complicada y no complicada en niños con hipoplasia del timo.

Factores	ERC (n=19)		ERNC (n=17)		Total		P
	n	%	n	%	n	%	
LMI	15	41,6	4	11,1	19	52,7	0,002
Vacunación incompleta	9	25,0	1	0,2	10	27,7	0,233
Atopia	18	50,0	10	27,7	28	77,7	0,003
BPN	6	16,6	2	5,5	8	22,2	0,218
ER	11	30,5	3	8,3	14	38,8	0,007
Prematuridad	7	19,4	1	2,7	8	22,2	0,007
HTA	12	33,3	6	16,6	18	50,0	0,004
ACI o CCI	11	30,5	5	13,8	16	44,4	0,005
EBP	3	8,3	0	0,0	3	8,3	0,228

ERC: Enfermedad respiratoria complicada; ERNC: Enfermedad respiratoria no complicada; No: Número; %: Porcentaje; p: significación estadística de la prueba de Comparación de Proporciones; LMI: Lactancia Materna Inefectiva; BPN: Bajo Peso al Nacer; ER: Embarazo de Riesgo; HTA: Humo de Tabaco en el Ambiente; ACI o CCI: Asistencia a círculo infantil o Casa de Cuidado Infantil; EBP: Escolaridad Baja de los Padres

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Tabla 2. Relación entre enfermedad respiratoria e hipoplasia severa y no severa del timo.

Enfermedad respiratoria	Hipoplasia tímica no severa		Hipoplasia tímica severa		p
	n	%	n	%	
ERR Infecciosa					0,2612
Si	28	96,6%	6	85,7%	
No	1	3,4%	1	14,3%	
ERR No infecciosa					0,7008
Si	6	20,7%	1	14,3%	
No	23	79,3%	6	85,7%	
ERC					0,023
Si	18	62,1%	1	14,3%	
No	11	37,9%	6	85,7%	

ERR: Enfermedad respiratoria recurrente; ERC: Enfermedad respiratoria complicada. * Chi cuadrado

DISCUSIÓN

El estudio fue realizado con la finalidad de determinar las características clínicas y epidemiológicas de niños con hipoplasia del timo y enfermedad respiratoria en Cuba, dado que estas últimas representan importantes problemas de salud asociados a los principales motivos de consulta a Inmunología Pediátrica en Cuba.

Se encontró diferencia significativa entre enfermedad respiratoria complicada y no complicada en lactancia materna inefectiva, antecedentes personales de atopia, embarazo de riesgo, prematuridad, humo de tabaco en el ambiente y asistencia a círculo infantil o casa de cuidado infantil. Además, se encontró una relación significativa entre el desarrollo de enfermedad respiratoria complicada y la presencia de hipoplasia tímica no severa.

Rabaza et al. (11), ya habían descrito en el año 2004 que existen variaciones con respecto al volumen de la glándula tímica dadas posiblemente por las diferencias para las distintas edades en los valores medios de la profundidad, resultados que sugieren que el aumento sucesivo de este órgano con la edad ocurre a expensas de la profundidad. Es entonces de esperar que las variaciones patológicas de la silueta tímica no guarden relación con el sexo de los sujetos en investigación. Pérez Sanchez M et al. (16), describieron al sexo masculino como un factor relacionado al desarrollo de infecciones respiratorias recurrentes; sin embargo, en su estudio no realizaron mediciones sonográficas del área de la silueta tímica.

Madrigal Mora L et al. (17), en un estudio realizado en las provincias de Villa Clara y Sancti Spiritus,

Cuba, describieron un mayor porcentaje de varones con hipoplasia tímica, sin embargo, no se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a este hallazgo. Describieron hipoplasia tímica en 69,38% en el sexo masculino y 30,62% en el sexo femenino; de un total de 49 pacientes estudiados.

Todos los reportes consultados acerca de involución de la glándula tímica y su función se describen en edades mucho más avanzadas de la vida coincidiendo con el conocido fenómeno de la inmunosenescencia. (4)

El grupo etario estudiado en nuestra investigación aún no ha experimentado los cambios antes descritos por lo cual se infiere que la alteración de la silueta tímica se debe a factores extrínsecos, diferentes de la edad y el sexo.

Pérez Sánchez M et al. (16), señalaron como factores de riesgo asociados al desarrollo de infección respiratoria recurrente a: la edad preescolar, el sexo masculino, la lactancia materna no efectiva, el antecedente patológico personal de atopia, el bajo peso al nacer, el humo de tabaco en el ambiente, la asistencia a círculos infantiles y el hacinamiento, además señalan que el trastorno de la respuesta inmune mayormente encontrado en estos sujetos con infección respiratoria recurrente fue el defecto de la inmunidad celular. En el señalado estudio tampoco se incluyeron las enfermedades respiratorias no infecciosas, ni se analizan en un grupo aparte las enfermedades respiratorias complicadas

El timo y la paratiroides se originan a partir de las terceras bolsas faríngeas, y su desarrollo implica una serie de interacciones inductivas epiteliales/

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

mesenquimatosas entre el mesénquima derivado de la cresta neural y el endodermo. Durante la sexta semana de gestación, el revestimiento endodérmico del ala ventral de la tercera bolsa faríngea forma una saculación pronunciada que posteriormente se desprende de la pared faríngea, dando lugar a los primordios tímicos. Los primordios tímicos junto a las glándulas paratiroides inferiores migran en dirección caudal y medial a medida que continúa el desarrollo desde la semana 6 a la 9^(4,18).

Con tan crítica ruta de desarrollo de este complejo órgano es plausible que un embarazo de riesgo (anemia del embarazo, infección vaginal, diabetes gestacional, diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, asma) interfiera en el desarrollo normal de la glándula tímica así como en su adecuada población por parte de los timocitos en la etapa pre y posnatal temprana, lo cual traería como consecuencia el desarrollo de enfermedades infecciosas recurrentes tanto complicadas como no complicadas. Existen otros factores no explorados durante esta investigación que también pudieran incidir en el desarrollo pre y posnatal como por ejemplo el crecimiento intrauterino retardado.

La leche materna es rica en algunos oligoelementos como el zinc y el calcio. De estos, el zinc es muy importante para una adecuada maduración de la glándula tímica, lo cual explicaría también en parte la mayor distribución de frecuencia de hipoplasia tímica en niños que tuvieron lactancia materna inefectiva.⁽¹⁹⁾

De la Guardia Peña OM et al.⁽¹⁹⁾, describieron en una muestra de 62 pacientes comprendidos entre las edades de 1 a 5 años, una prevalencia de hipoplasia tímica moderada del 56,4%. El 50% de los casos mostró disminución de la concentración de anticuerpos de clase IgA en el suero; por tanto, podríamos plantear de manera hipotética el siguiente círculo: infecciones recurrentes + lactancia materna ineficaz – déficit del aporte de zinc - hipoplasia tímica- defecto de maduración de linfocitos T – defecto de la maduración de IgA secundaria – infecciones recurrentes.

No hemos encontrado en nuestras revisiones nexo alguno que explique la influencia de la enfermedad alérgica sobre el desarrollo de hipoplasia tímica. Por su parte el humo de tabaco contiene al menos 4 865 sustancias, entre ellas se destacan los que actúan dañando el núcleo celular, lo cual favorece la aparición de patologías tumorales⁽²⁰⁾. Sería plausible plantear la hipótesis de que los alquitranes del humo de tabaco

en el ambiente posean efecto nocivo tanto sobre los timocitos inmaduros como sobre la glándula tímica en desarrollo.

Es plausible plantear que el desarrollo intelectual y preparación en cuidados infantiles de las cuidadoras en los círculos infantiles y casas de cuidado infantil tenga influencia en la presencia de mayor estrés en los niños que asisten a círculos infantiles y casas de cuidados de niños. Además, sería interesante explorar los hábitos personales de cada una de estas cuidadoras involucradas incluyendo si son fumadoras.

De la Guardia Peña O et al.⁽¹⁹⁾, destacan que los niños a partir del primer año de vida con timo pequeño se comportan desde el punto de vista clínico con mucha sintomatología tanto de infecciones recurrentes como inmunodeficiencias.

De la Guardia Peña O.⁽²⁰⁾, también deja de manera explícita que según su experiencia y otras similares descritas en países como Guinea Bissau y Bangladesh, los niños con timo pequeño presentan un mayor riesgo de mortalidad por lo que la silueta tímica sería un excelente marcador de competencia inmunológica, o quizás simplemente de buena salud o robustez. Estas aseveraciones validan la exploración de la relación existente entre la hipoplasia de la glándula tímica en sus diferentes intensidades con el desarrollo de enfermedad respiratoria complicada; así como el resultado descrito en la presente investigación.

Luego podríamos inferir que los factores lactancia ineficaz, antecedente personal de atopia, embarazo de riesgo, prematuridad, humo de tabaco en el ambiente, asistencia a círculo infantil o a casa de cuidados infantil podrían estar relacionados al desarrollo de hipoplasia tímica leve y moderada y al desarrollo de enfermedad respiratoria complicada, aunque el diseño de nuestro estudio y el tamaño muestral solo permiten describir la frecuencia de estos.

Las limitaciones del estudio que se presenta fueron: se definió la hipoplasia tímica solo siguiendo el criterio sonográfico, no se tuvo en cuenta el criterio histopatológico. Tampoco se realizaron estudios de medición de subpoblaciones linfocitarias T lo cual hubiera sido útil para relacionar la hipoplasia tímica con respuesta afectada de la inmunidad celular. No se incluyeron sujetos controles sin hipoplasia tímica lo cual hubiera permitido llegar a conclusiones más relevantes. El número de sujetos estudiados es pequeño lo cual limita el alcance de los resultados descritos.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

Podemos concluir que el desarrollo de hipoplasia tímica no mostró relación con la edad y el sexo. Se describieron varios factores asociados al desarrollo de hipoplasia tímica y a la existencia de enfermedad respiratoria complicada. Se describió con mayor frecuencia la hipoplasia tímica leve y moderada en los pacientes con enfermedad respiratoria grave.

Declaración de financiamiento y de conflictos de intereses:

Este proyecto fue financiado por los autores. Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribución de autoría:

HFH: Contribución sustancial a la concepción y diseño del trabajo, recogida, análisis e interpretación de los datos. Redacción del trabajo. **STG:** Recogida, análisis e interpretación de los datos. Redacción del trabajo. **JRP:** Conceptualización y diseño del trabajo, redacción del trabajo, revisión crítica del contenido intelectual del trabajo, aprobación final de la versión a publicar. **KRG:** Revisión crítica del trabajo para contenido intelectual importante. Recogida, análisis e interpretación de datos. **EMAV:** Recogida, análisis e interpretación de los datos. **HRP:** Revisión crítica del trabajo para contenido intelectual importante. Responsable del cumplimiento de los aspectos éticos del trabajo, garantizar la precisión e integridad de las distintas etapas de la investigación.

Correspondencia:

Hermes Fundora Hernández
Calzada de Bejucal, kilómetro 7 ½, Municipio Arroyo Naranjo, La Habana, Cuba.
Teléfono: 53 5 4223598
Correo electrónico: hermesfundorah@gmail.com

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Propiedades y generalidades de las respuestas inmunitarias. En: Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Inmunología celular y molecular. Barcelona: Elsevier Saunders. 2015. Pp. 1-12.
2. Manchanda S, Bhalla AS, Jana M, Gupta AK. Imaging of the pediatric thymus: Clinicoradiologic approach. *World J Clin Pediatr.* 2017; 6(1):10-23. doi: 10.5409/wjcp.v6.i1.10
3. Nasser F, Eftekhari F. Clinical and radiologic review of the normal and abnormal thymus: pearls and pitfalls. *Radiographics.* 2010; 30:413-428. doi: 10.1148/rg.302095131
4. Duah M, Li L, Shen J, Lan Q, Pan B, Xu K. Thymus Degeneration and Regeneration. *Frontiers Immunol.* 2021; 12:706244. doi: 10.3389/fimmu.2021.706244
5. Velardi E, Dudakov JA, van der Brink MR. Estrategias clínicas para mejorar la recuperación del timo después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. *Immunol Lett.* 2013; 155(1-2):31-5. doi: 10.1016/j.imlet.2013.09.016.143
6. Sutherland JS, Goldberg GL, Hammett MV, et al. Activación de la regeneración tímica en ratones y humanos después del bloqueo de andrógenos. *J Immunol.* 2005; 175(4):2741-53. doi: 10.4049/jimmunol.175.4.2741
7. Shukla S, Langley MA, Singh J, et al. Progenitor T-cell differentiation from hematopoietic stem cells using Delta-like-4 and VCAM-1. *Nat Methods.* 2017 May; 14(5):531-538. doi: 10.1038/nmeth.4258.
8. Beisel WR. Historic of nutritional immunology. Introduction and overview. *J Nutr* 1992; 122(3):591-596. doi: 10.1093/jn/122.suppl_3.591
9. Hasselbach H, Ersboll AK, Jappesen DL, Nielsen MB. Thymus size in infants from birth until 24 months of age evaluated by ultrasound. A longitudinal prediction model for the thymic index. *Acta Radiol.* 1999; 40 (1): 41-44.
10. Christian LC, Rodríguez RM, Rabassa JP, Santamaría ML, Romero JS, González ER. Efecto de la Biomodulina T sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. *Rev Cubana Pediatr.* 2000; 72(1):3-9.
11. Rabassa J, Christian López L, Martínez A, Romero del Sol JM, Sosa L. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos. Estudio preliminar. *Rev Cubana Pediatr.* (Internet) 2004 (Citado el 27 de agosto del 2022); 76(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000300001&lng=es
12. Villegas V, Choez J, Joel D. Streptococcus y su influencia en infecciones respiratorias en niños menores de 5 años, área de Consulta Externa Pediátrica Del Hospital IESS Milagro, Octubre 2018 - Abril 2019. Tesis de Grado. Babahoyo, Ecuador: Universidad Técnica de Babahoyo; 2020. (Citado el 27 de agosto del 2022). Disponible en: <https://dspace.utb.edu.ec/handle/49000/5913>
13. Brañez Mendoza G, Oyola Ojeda J. Conocimientos y prácticas preventivas de enfermedades respiratorias en madres de niños menores de 5 años hospitalizados en un hospital de Iquitos 2019. Tesis de Grado. Lima: Universidad Peruana Unión. Unidad de Posgrado de Ciencias de la Salud; 2019 (Citado el 27 de agosto del 2022). Disponible en: <https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.00>
14. Piñeda Martínez I, Ponce Surós Y, González Nueva XM, González Llovet N, Zamora Martínez LO.

INVESTIGACIÓN ORIGINAL / ORIGINAL RESEARCH

- Morbilidad por infecciones respiratorias agudas altas en menores de 5 años. *Multimed* 2022; 26(4): e2175. Disponible en: <https://revalidologia.sld.cu>
15. Arguellez J. Comparación entre las Normas Cubanas y las Referencias de la OMS en la evaluación nutricional. *Rev Cuba Aliment Nutr.* 1997; 11(1):15-25.
16. Pérez M, Fundora H, Notario M, Rabaza J, Hernández MA, Rodríguez A. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Cubana Pediatr.* (Internet) 2011 (Citado el 27 de agosto del 2022); 83(3): 225-235. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312011000300002&lng=es
17. Madrigal L, Naranjo Y, León C, Yanes B, Del Sol L A, Reyes EM. Respuesta terapéutica de la hipoplasia del timo con Biomodulina T. *Acta Med Centro.* 2021; 15(2):176-187.
18. Farley AM, Morris LX, Vroegindeweij E, et al. Dinámica de la organogénesis y colonización del timo en el desarrollo humano temprano. *Desarrollo.* 2013; 140 (9): 2015-26. doi: <https://doi.org/10.1242/dev.087320>
19. De la Guardia OM, Macías C, Ruiz L. Asociación entre hipoplasia del timo y disminución de inmunoglobulina A. *Rev cubana hematol inmunol hemoter.* (Internet) 2021 (Citado el 27 de agosto del 2022); 37(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1288>
20. De la Guardia O. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia del timo pediátrica, asociada o no a inmunodeficiencia. *Rev cubana hematol inmunol hemoter.* (Internet) 2022 (Citado el 27 de agosto del 2022); 38(1): Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1494>

Recibido: 19/10/2022

Aceptado: 23/03/2023