





ARTÍCULO ORIGINAL

Respuesta terapéutica de la hipoplasia de timo con biomodulina T

Liovesky Madrigal Mora^{1*} , Yralys Naranjo Herrera² , Cándido Marcos León Márquez² , Belkis Yanes Milián³ , Luis Alberto Del Sol Fabregat³ , Eudaldo Manuel Reyes Martínez³ 

¹Hospital Provincial Clínico Quirúrgico Universitario “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Provincial Universitario “Camilo Cienfuegos Gorriarán”, Sancti Spíritus, Cuba

³Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

*Liovesky Madrigal Mora. liovesky@nauta.cu

Recibido: 27/11/2020 - Aprobado: 28/01/2021

RESUMEN

Introducción: las inmunodeficiencias congénitas son defectos génicos que con frecuencia se manifiestan precozmente, durante la lactancia o la infancia, aunque a veces se detectan clínicamente en fases posteriores de la vida. Dentro de sus trastornos se encuentran los relacionados con uno de los órganos primarios de la respuesta inmune, el timo.

Objetivo: describir el resultado del tratamiento con biomodulina T y los factores asociados que afectan a la población en estudio.

Métodos: se realizó una investigación de desarrollo, descriptiva, longitudinal y prospectiva en niños de seis meses a siete años con infecciones recurrentes e hipoplasia del timo diagnosticado en las Consultas de Inmunología de la Provincia de Sancti Spíritus en el período comprendido desde noviembre de 2017 hasta octubre de 2020. La muestra quedó conformada por un total de 49 pacientes. Se utilizó como técnica el ultrasonido de timo, un cuestionario elaborado al efecto y la aplicación de la biomodulina T como tratamiento inmunomodulador.

Resultados: predominaron los pacientes con hipoplasia de timo moderada, del sexo masculino, en el grupo etario pre-escolar, con infecciones respiratorias recurrentes no complicadas y antecedentes prenatales de sepsis urinaria. La mayoría de los pacientes mostraron una respuesta satisfactoria, tanto clínica como imagenológica, al tratamiento con biomodulina T.

Conclusiones: la utilización de biomodulina T como terapia inmunomoduladora mostró resultados satisfactorios, tanto clínicos como imagenológicos, en la mayoría de los pacientes.

Palabras clave: hipoplasia del timo; Biomodulina T; inmunomodulador; ultrasonido de timo

ABSTRACT

Introduction: congenital immunodeficiencies are gene defects that often manifest early, during infancy or childhood, although sometimes they are clinically detected

later in life. Among their disorders are those related to one of the primary organs of the immune response, the thymus.

Objective: to describe the outcome of treatment with biomodulin T and the associated factors affecting the study population.

Methods: a developmental, descriptive, longitudinal and prospective research was carried out in children from six months to seven years old with recurrent infections and hypoplasia of the thymus diagnosed in the Immunology Consultations of Sancti Spíritus Province in the period from November 2017 to October 2020. The sample was conformed by a total of 49 patients. Thymus ultrasound, a questionnaire elaborated for this purpose and the application of biomodulin T as immunomodulatory treatment were used as a technique.

Results: patients with moderate thymus hypoplasia, male, in the preschool age group, with recurrent uncomplicated respiratory infections and prenatal history of urinary sepsis predominated. Most of the patients showed a satisfactory clinical and imaging response to treatment with T biomodulin.

Conclusions: the use of biomodulin T as immunomodulatory therapy showed satisfactory results, both clinical and imaging, in most patients.

Key words: thymus hypoplasia; Biomodulin T; immunomodulator; thymus ultrasound

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario es esencial para las defensas frente a los microorganismos infecciosos y otros agentes causantes de enfermedad, por tanto, su integridad es vital para la supervivencia de los individuos. Los defectos de uno o más componentes del sistema inmunitario pueden producir trastornos graves y con frecuencia mortales. Estos defectos se denominan inmunodeficiencias (ID), que se clasifican en dos grupos: las inmunodeficiencias congénitas o primarias (IDP) y las inmunodeficiencias adquiridas o secundarias.⁽¹⁾

Las inmunodeficiencias congénitas o IDP son defectos génicos que con frecuencia se manifiestan precozmente, durante la lactancia o la infancia, aunque a veces se detectan clínicamente en fases posteriores de la vida. Las inmunodeficiencias adquiridas o secundarias aparecen como consecuencia de malnutrición, cáncer diseminado, tratamiento con fármacos inmunosupresores o infección de las células del sistema inmunitario, fundamentalmente por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).⁽¹⁾

Dentro de los trastornos de IDP se encuentran los relacionados con uno de los órganos primarios de la respuesta inmune, el timo, antiguamente inmerso en la oscuridad del mediastino, que ha resurgido para desempeñar un papel estelar en la inmunidad celular, esencial para el desarrollo de los linfocitos T y fundamental en la linfocitopoyesis y en la inmunogénesis que controla la función inmunológica de otros órganos linfoides (ganglios, bazo y nódulos), además sintetiza las hormonas timulinas y timopoyetina, el factor humoral tímico, la timosina y otras sustancias necesarias para la formación de los linfocitos T, actúa como antagonista de la función gonadal durante el desarrollo embrionario y juega un importante papel en la inmunidad del recién nacido.^(2,3)

Las lesiones morfológicas del timo se asocian a varios procesos generales en los que su naturaleza varía y puede ser inmunitaria, hematológica, neoplásica, infecciosa y endocrina. La hipoplasia del timo puede hacer a las personas más

propensas a las infecciones y puede ocurrir como parte de una condición congénita que está presente desde el nacimiento (síndrome de DiGeorge); el grado de hipoplasia del timo puede variar de moderado a grave (si no tiene diagnóstico de DiGeorge o en algunos casos en el que el timo puede faltar).⁽⁴⁾

Solo una pequeña proporción de personas con síndrome de DiGeorge tiene aplasia tímica (no hay glándula o hipoplasia), que es suficientemente grave como para dejarlos propensos a infecciones graves. Para los que tienen hipoplasia del timo moderada las infecciones recurrentes pueden ser un problema, pero son más propensos a enfermedades menos graves como los resfriados. Muchos niños con hipoplasia del timo moderada pueden, incluso, encontrar que la función de su sistema inmunológico mejora a medida que crece este órgano luego de un tratamiento médico con inmunomodulación.^(5,6)

El pronóstico para una persona con hipoplasia del timo depende, en parte, del grado de pérdida de la función del timo y del grado en que otros órganos, como el corazón, son defectuosos. Los problemas de comportamiento, la salud mental y el desarrollo también pueden ocurrir como parte de esta condición y pueden hacer que sea más difícil de manejar. Por lo general, se requiere un equipo de expertos de varias disciplinas para proporcionar la atención adecuada.⁽⁷⁾

En Cuba se informan casos de pacientes con diagnóstico de DiGeorge y otros de hipoplasia de timo severa o moderada con estudios inmunológicos que guardan relación con lo descrito hasta el momento según la evolución y la importancia del timo para el adecuado desarrollo del sistema inmune, aunque no se precisa tasa.⁽⁶⁻⁸⁾

Las terapias utilizadas en pacientes con inmunodeficiencias son diversas, incluso muchas forman parte de ensayos clínicos. Las más novedosas son el uso de stem cells, los trasplantes de médula ósea y, más reciente, la terapia que ya ha sido utilizada con éxito para un tipo particular de inmunodeficiencia y parece ser una alternativa prometedora para muchos otros tipos de inmunodeficiencias.^(9,10)

La mayoría de los estudios realizados en Cuba se limitan a presentaciones de casos aislados o series de pocos pacientes en los que se ha utilizado esta terapia con biomodulina T.⁽¹⁰⁾ En la Provincia de Sancti Spíritus no existen antecedentes de estudios sobre la problemática tratada previamente.

El desarrollo y la involución natural de la glándula tímica y su relación con algunas enfermedades por inmunodeficiencia, así como la producción y la secreción adecuada de las hormonas tímicas, que pueden estar afectadas y ocasionar un desbalance inmunológico, que redundan en el desencadenamiento de numerosas enfermedades infecciosas, fundamentalmente en la infancia, y que son remitidas desde la Atención Primaria de Salud y otros servicios a la Consulta de Inmunología, hacen necesario el estudio para corroborar la respuesta al tratamiento con biomodulina T en los niños con hipoplasia de la glándula. Por lo anteriormente expuesto se decidió realizar una investigación con el objetivo de describir el resultado del tratamiento con biomodulina T y los factores asociados que afectan a la población en estudio.

Los resultados de este estudio fueron expuestos a la comunidad científica de la especialidad, lo que permitirá trazar pautas de tratamiento que contribuyan a elevar la calidad de vida de los pacientes y a disminuir el número de ingresos, la estadía hospitalaria y el consumo de medicamentos, lo que beneficiará la

economía tanto familiar como institucional. Los pacientes en menor tiempo se incorporarán a su vida en la comunidad.

MÉTODOS

Se realizó una investigación de desarrollo, descriptiva, longitudinal y prospectiva en las Consultas de Inmunología de la Provincia de Sancti Spíritus en el período comprendido desde noviembre de 2017 hasta octubre de 2020.

La población de estudio estuvo conformada por todos los pacientes (49) con diagnóstico de hipoplasia tímica e infecciones recurrentes (para las infecciones recurrentes se tuvieron en cuenta las señales para el diagnóstico de las IDP que son utilizadas como criterio por la Sociedad Latinoamericana de IDP) con edades comprendidas desde los seis meses a los siete años de edad; los padres o tutores dieron el consentimiento de participar en el estudio.

Métodos de obtención de la información

Para la obtención de la información se realizaron una revisión documental (historias clínicas), una entrevista a los padres o tutores de los menores y un formulario que permitió recopilar la información sobre determinadas variables de interés para el autor, así como la respuesta satisfactoria o no satisfactoria al tratamiento con biomodulina T. Las variables a estudiar fueron la edad, el sexo, el tipo de infecciones, los antecedentes prenatales, el ultrasonido tímico inicial para clasificar la hipoplasia y el evolutivo a los tres meses de terminado el tratamiento, respuesta clínica al tratamiento con Biomodulina T y la respuesta imagenológica al tratamiento con biomodulina T.

Se efectuó un análisis de documentos que permitió profundizar en los antecedentes históricos y conocer los resultados de investigaciones realizadas anteriormente relacionadas con el tema.

Descripción de las técnicas a emplear

Consulta médica, recolección de los datos del formulario con las variables de interés en el estudio y el seguimiento.

Ultrasonido tímico: se les indicó a todos los pacientes que fueron interconsultados en las Consultas de Inmunología y que presentaron dos o más señales de peligro de padecer una inmunodeficiencia primaria (IDP), que presentaron infecciones persistentes o de gravedad importantes que requirieron ingreso en una unidad de cuidados especiales o que necesitaron aislamiento en salas y que presentaban dismorfia facial. Se les indicó con el objetivo de calcular el área total de la glándula, la que fue operacionalizada en las variables del estudio; de encontrarse por debajo de 1 000mm se impuso tratamiento con biomodulina T.

Esquema de tratamiento de biomodulina T

Se administró un bulbo intramuscular en el deltoides o el glúteo tres veces a la semana (9mgs) por cuatro semanas.

Un bulbo intramuscular en el deltoides o el glúteo dos veces a la semana (6mgs) por cuatro semanas.

Un bulbo intramuscular en el deltoides o el glúteo una vez a la semana (3mgs) por ocho semanas.

Con un total de 28 bulbos en el esquema.

Procesamiento de datos

Recolectados los datos se almacenaron y organizaron en un fichero de datos en Excel, del paquete Microsoft Office, y se procesaron con el paquete estadístico SPSS, versión 21.0. A los resultados se le aplicaron métodos de la estadística descriptiva como tablas de frecuencia. También se calcularon medidas de tendencia central (promedio) y de dispersión (desviación típica) a las variables cuantitativas.

Aspectos éticos

Esta es una investigación clínica que incluyó el trabajo con pacientes; sin embargo, no involucró ninguna intervención que no forme parte de las realizadas habitualmente para el diagnóstico de las inmunodeficiencias primarias.

Se tuvieron presentes las normas éticas establecidas y los principios bioéticos de autonomía, beneficencia y no maleficencia.

RESULTADOS

De un total de 49 pacientes diagnosticados con hipoplasia de timo según el ultrasonido, 27 (55,10%) presentaron hipoplasia moderada y 22 (44,90%) hipoplasia severa.

Los resultados de la relación existente entre la hipoplasia de timo y el sexo se reflejan en la Tabla 1. Del total de 49 pacientes, 34 (69,38%) eran del sexo masculino -19 (38,77%) fueron diagnosticados con hipoplasia moderada y 15 (30,61%) con hipoplasia severa-; los restantes 15 pacientes (30,62%) pertenecen al sexo femenino -ocho (16,33%) presentaron diagnóstico de hipoplasia moderada y siete (14,29%) de hipoplasia severa.

Tabla 1. Distribución de frecuencia de hipoplasia de timo según el sexo

Sexo	Hipoplasia de timo				Total	%
	Moderada	%	Severa	%		
Masculino	19	38,77	15	30,61	34	69,38
Femenino	8	16,33	7	14,29	15	30,62
Total	27	55,10	22	44,90	49	100

En cuanto a la correspondencia existente entre las variables hipoplasia de timo y edad, 26 pacientes (53,07%) estaban comprendidos en el rango de pre-escolar (16 con diagnóstico de hipoplasia moderada y 10 de hipoplasia severa), seguidos del transicional (13, 26,53%) y del escolar (10, 20,40%) -Tabla 2-.

Tabla 2. Distribución de frecuencia de hipoplasia de timo según la edad

Edad	Hipoplasia de timo				Total	%
	Severa	%	Moderada	%		
Transicional	6	12,24	7	14,29	13	26,53
Pre-escolar	10	20,40	16	32,67	26	53,07
Escolar	6	12,24	4	8,16	10	20,40
Total	22	44,90	27	55,10	49	100

En la Tabla 3 se presenta la relación existente entre las variables hipoplasia de timo y los antecedentes prenatales: 38 pacientes presentaron antecedentes prenatales, la sepsis urinaria mostró un 57,57% y fue más significativa en los enfermos diagnosticados con hipoplasia moderada (18), la vaginal presentó un 39,40% y fue más representativa en los diagnosticados con hipoplasia severa; solo un paciente del total de la muestra presentó anemia.

Tabla 3. Distribución de frecuencia de hipoplasia de timo según los antecedentes prenatales

Antecedentes prenatales	Hipoplasia de timo				Total	%
	Moderada	%	Severa	%		
Sepsis urinaria	18	39,39	6	18,18	24	57,57
Sepsis vaginal	5	15,16	8	24,24	13	39,40
Anemia	1	3,03	-	-	1	3,03
Total	24	57,58	14	42,42	38	100

La correspondencia existente entre las variables hipoplasia de timo y el tipo de infección mostró que la mayoría de los pacientes presentaron infecciones respiratorias altas (17,14%) en igual por ciento en los diagnosticados tanto con hipoplasia moderada como severa, seguida de la otitis (12,39%) y la neumonía (11,43%) en los que tienen diagnóstico de hipoplasia severa; la infección digestiva (8,57%) en los diagnosticados con hipoplasia severa tiene igual por ciento que la otitis y la bronconeumonía en los que tienen diagnóstico de hipoplasia moderada.

En la Figura 1 se muestra la relación existente entre la respuesta clínica al tratamiento con biomodulina T según la hipoplasia de timo. Se puede destacar que la respuesta clínica satisfactoria es mayor que la no satisfactoria tanto en la hipoplasia moderada como en la severa, con un 44,9% y un 36,73% respectivamente, lo que refleja el 81,63% del total.

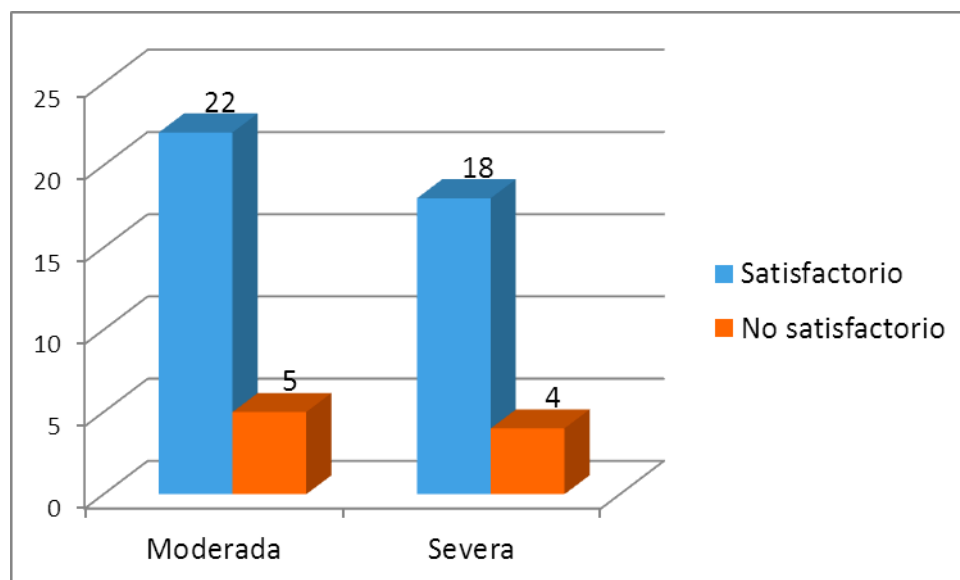


Figura 1. Distribución de frecuencia de la respuesta clínica al tratamiento con biomodulina T según la hipoplasia de timo

La respuesta imagenológica al tratamiento con biomodulina T según el ultrasonido de timo evolutivo constató que 34 pacientes (69,39%) tuvieron una respuesta satisfactoria y el resto (15, 30,61%) no satisfactoria (Tabla 4).

Tabla 4. Distribución de frecuencia de la respuesta imagenológica al tratamiento con biomodulina T según el ultrasonido

Ultrasonido de timo evolutivo	Respuesta al tratamiento con biomodulina T					
	Satisfactorio	%	No satisfactorio	%	Total	%
Hipoplasia moderada	18	36,74	9	18,36	27	55,10
Hipoplasia severa	16	32,65	6	12,25	22	44,90
Total	34	69,39	15	30,61	49	100

DISCUSIÓN

La distribución de frecuencia de hipoplasia de timo según el ultrasonido de timo varía según diversos estudios. De la Guardia Peña, en su trabajo de hipoplasia tímica asociado a fibrosis quística, demuestra que se encuentra presente el diagnóstico de hipoplasia de timo severa, corroborado por ultrasonido y Biología molecular, sin tener diagnóstico de síndrome de DiGeorge.⁽¹¹⁾

González Herrera y colaboradores utilizaron el ultrasonido de la glándula del timo para aplicar mediciones en gestantes con el objetivo caracterizar, sin tener diagnóstico de síndrome de DiGeorge, la aplasia y la hipoplasia de timo y su relación con otros trastornos que pueden ayudar a su clasificación y su correlación desde edad prenatal.⁽¹²⁾

Se considera que sería importante un estudio detallado del área tímica de todos los pacientes, tanto sanos como enfermos, porque esto permite estandarizar con exactitud el área tímica de la población infantil en la Provincia de Sancti Spíritus, puede haber características demográficas y socioeconómicas que puedan llevar a encontrar diferencias a las características descritas en otros estudios de la glándula tímica.

En cuanto al sexo según la frecuencia de hipoplasia de timo diversos autores han manifestado en sus estudios que no existe una diferencia significativa porque, según investigaciones revisadas, se estudian casos y su correlación con otras enfermedades, no series de casos que reflejen el predominio del sexo.^(12,13)

En este estudio existe predominio del sexo masculino sobre el femenino, lo que es significativo si se compara con otros estudios de similar problemática en los que el número de casos es pequeño (dos o cuatro pacientes) o solo presentaciones de casos. La muestra seleccionada para este trabajo es mayor porque fue estudiada la totalidad de pacientes atendidos en las Consultas de Inmunología con infecciones recurrentes y diagnóstico de hipoplasia tímica.

La edad relacionada a hipoplasia de timo en la muestra estudiada se considera un resultado positivo porque, realmente, se afianza la teoría de muchos autores descritos anteriormente que plantean que en la edad pre-escolar el niño sufre un mayor número de afecciones infecciosas, ya sean virales o bacterianas, que a su vez tienden a reflejar la inmadurez representada en el timo.^(11,13-15)

En el trabajo de Addine Ramírez el mayor por ciento de los pacientes estaban en el rango de edad de tres a cinco años, resultado similar a lo encontrado en este estudio y que guarda relación con que es la edad en la que mayores procesos infecciosos presenta el niño.⁽¹⁶⁾

Este trabajo no es ajeno a lo expuesto por otros autores porque la sepsis urinaria se encuentra entre una de las infecciones que con mayor frecuencia presenta la embarazada y, a su vez, guarda relación con la hipoplasia de timo y afecta su estructura desde la etapa prenatal. Le siguen a las urinarias las sepsis vaginales.

Al analizar la infección como variable es necesario señalar que constituye este un dato significativo, por lo que se puede afirmar que existe una relación directa e intrínseca entre la hipoplasia de timo y el tipo de infección que se presenta en la muestra objeto de estudio.

Las pacientes con infecciones recurrentes de las vías respiratorias en la primera etapa de la vida tienen entre un 20 y un 50% más de riesgo de padecer modificaciones en la glándula tímica que las que puedan presentar otras. Coincide esto con los resultados de este estudio porque las infecciones respiratorias, tanto altas como bajas, complicadas o no, son las de mayor frecuencia en la población estudiada.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

El antecedente prenatal se ha demostrado por varios autores. Durante el embarazo aumenta la probabilidad de que la mujer padezca infecciones con mayor frecuencia debido a los cambios fisiológicos que sufre la gestante durante este período y a la repercusión directa que pueden tener sobre el desarrollo del feto.⁽²¹⁾

Orbegoso Portocarrero ZN, en su estudio, muestra que las infecciones presentadas en el embarazo se asocian a alteraciones en el timo desde la etapa prenatal.⁽²²⁾

Un estudio sobre el estado inmunonutricional en niños con diarrea crónica inespecífica, demostró que existía una asociación entre los niños diagnosticados con diarreas crónicas y algún tipo de inmunodeficiencia, tanto humoral como celular; en la muestra estudiada se encontró que existe igual relación entre las infecciones digestivas y la hipoplasia de timo.⁽²³⁾

Resultados más o menos similares obtuvo en su estudio Yañez: la neumonía era una de las principales complicaciones presentadas en niños gravemente enfermos y que tenían diagnóstico de inmunodeficiencias primarias.⁽²⁴⁾

Se ha demostrado por diversos estudios que las infecciones son más frecuentes en la infancia y que estas tienen una amplia repercusión sobre el adecuado desarrollo y el funcionamiento del sistema inmunológico, así como también se describen las infecciones virales como una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en esta etapa, algo que no se puede apreciar en la muestra en estudio.^(16,17)

Se ha utilizado inmunoterapia con levamisol y biomodulina T en niños con hipoplasia de timo e infecciones recurrentes y obtuvieron resultados similares a los que refleja este estudio.^(10,13)

Pérez, en su estudio, utilizó la biomodulina T, y obtuvo una respuesta clínica positiva de los pacientes que presentan infecciones recurrentes, resultados similares a los que representa esta muestra.⁽¹³⁾

De la Guardia Peña, en su trabajo sobre hipoplasia tímica en un niño con fibrosis quística, en el que también recogió todo el resultado relacionado con el estudio de la inmunodeficiencia celular, obtuvo resultados similares a los que muestra este estudio, a pesar que la muestra utilizada sea mayor.⁽¹¹⁾

La terapia utilizada tuvo una amplia repercusión en los pacientes porque se pudo apreciar una mejoría clínica en la mayoría al concluir el ciclo de

tratamiento, aunque hubo un por ciento pequeño que no respondió satisfactoriamente a la terapia. Una limitante de este estudio fue que no se pudieron realizar pruebas que estudiaran la inmunidad celular en estos pacientes, lo que pudo influir en la respuesta no satisfactoria al tratamiento porque pudieran existir otros déficits inmunológicos asociados en este grupo de casos.

La respuesta imagenológica se basa en la evaluación inicial del tamaño del timo en los pacientes estudiados. Todos mostraron siluetas tímicas inferiores a los valores de referencia normal, lo que permite afirmar que los pacientes presentaban hipoplasias tímicas o atrofas de este órgano secundaria a infecciones u otra causa.

Solo un paciente en la muestra estudiada presentó una hiperplasia de rebote, reacción que fue seguida por un estudio imagenológico sin repercusión en el paciente y con una adecuada resolutivez.

Se hace necesario estandarizar las medidas del timo en la población normal y protocolizar el tiempo de uso del ultrasonido evolutivo en los pacientes.

Se considera que la hipoplasia de timo no es tan infrecuente ni tan rara, por lo que es un diagnóstico en el que el médico de asistencia siempre debe pensar ante un paciente con infecciones recurrentes. El seguimiento integral de estos pacientes debe enfocarse en el diagnóstico precoz de todas las comorbilidades para minimizar, en lo posible, las complicaciones.

CONCLUSIONES

Más de la mitad de los pacientes con hipoplasia de timo fueron del sexo masculino y en el rango de edad pre-escolar. Predominaron las hipoplasias moderadas y el antecedente de infección urinaria en el embarazo. Las IRA no complicadas fueron el tipo de infecciones más frecuentes, seguidas de la otitis y la neumonía. La utilización de biomodulina T como terapia inmunomoduladora mostró resultados satisfactorios, tanto clínicos como imagenológicos, en la mayoría de los pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas Abul K, Lichtman Andrew H, Pillai Shiv. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2015.
2. Rabiola E. Timo. En: Fawcett DW. Tratado de Histología. 13 ed. Nueva York: Interamericana-Mc Graw Hill; 2014. p. 479-93.
3. Cepeda S, Griffith AV. Thymic stromal cells: roles in atrophy and age-associated dysfunction of the thymus. *Exp Gerontol* [Internet]. 2018 May [citado 12/06/2018];105:113-117. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5869099/>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2017.12.022>
4. Aster J, Kumar V. Leucocitos, ganglios linfáticos, bazo y timo. En: Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins. Patología estructural y funcional. 6^{ta} ed. Madrid: Mc Graw Hill-Interamericana; 2012. p. 675-726.
5. Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS Phenotypic Classification for Primary Immunodeficiencies. *J Clin Immunol* [Internet] 2018 Jan [citado 12/06/2018];38(1):129-143. Disponible en:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29226301/>. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
6. Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting the 22q11 syndrome. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2001 Nov [citado 12/06/2018];2(11):858-68. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11715041/>. <https://doi.org/10.1038/35098574>
 7. Thomas R, Wang W, Su DM. Contributions of Age-Related Thymic Involution to Immunosenescence and Inflammaging. *Immun Ageing* [Internet]. 2020 Jan [citado 02/10/2020];17(2):[aprox. 2]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971920/>. <https://dx.doi.org/10.1186/s12979-020-0173-8>
 8. Kinsella S, Dudakov JA. When the Damage Is Done: Injury and Repair in Thymus Function. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Aug [citado 02/10/2020];11:1745. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7435010/>. <https://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.01745>
 9. Tajima A, Pradhan I, Trucco M, Fan Y. Restoration of thymus function with Bioengineered Thymus Organoids. *Curr Stem Cell Rep* [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];2:128-139. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40778-016-0040-x.pdf>. <https://doi.org/10.1007/s40778-016-0040-x>
 10. Monet Alvarez DE, Verdecia Alba AJ, Marten Powell I, Álvarez Cortes JT. Los inmunomoduladores, sus características y aplicaciones. Primer Congreso Virtual de Ciencias Básicas Biomédicas en Granma [Internet]. Manzanillo: Universidad de Ciencias Médicas de Granma; 10-20 Jun 2020 [citado 02/10/2020]. Disponible en: <http://cibamanz2020.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2020/paper/download/158/106>
 11. De la Guardia Peña O, Ustariz García C, García García MA, Morera Barrios LM, Chang Monteagudo A, Lavaut Sánchez K. Hipoplasia tímica en un niño con fibrosis quística. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2014 [citado 12/06/2018];30(1):74-80. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hih/v30n1/hih10114.pdf>
 12. Gonzalez Herrera L, Herrera Martínez M, Ley Vega L, Estrada López K, Piedra Morales O, Rodríguez Lugones E. Utilidad de la medición del timo fetal en el segundo trimestre de la gestación en Villa Clara. III Congreso Internacional Genética Comunitaria [Internet]. La Habana: Sociedad Cubana de Genética Humana; 14-17 Nov 2017 [citado 12/06/2018]. Disponible en: <http://geneticacomunitaria2017.sld.cu/index.php/gencom/2017/paper/view/39>
 13. Pérez Acevedo LC, Corredera Fernández R, Prado Elías OA, Addine Ramírez BC, Marrón González R. Evolución ecosonográfica e inmunológica en un caso de hipoplasia tímica severa. Introducción de variaciones terapéuticas. 16 de Abril [Internet]. 2017 [citado 12/06/2018];56(266):170-174. Disponible en: http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/612/pdf_151
 14. Abusarah J, Khodayarian F, Cui Y, El-Hakim El-Kadiry A, Rafei M. Thymic Rejuvenation: Are We There Yet? En: D'Onofrio G, Greco A, Sancarlo D. *Gerontology* [Internet]. London: IntechOpen; 2018 [citado 12/06/2018]. Disponible en: <https://api.intechopen.com/chapter/pdf-download/59290>. <https://dx.doi.org/10.5772/intechopen.74048>
 15. Macías Abraham C. Inmunodeficiencias Primarias en Cuba. Informe preliminar [Internet]. La Habana: Grupo Nacional de Inmunología - Instituto de Hematología e Inmunología; 2014 [citado 12/06/2018]. Disponible en: http://www.sld.cu/galerias/pdf/uvs/patologiaclinica/cgid_informe_preliminar.pdf
 16. Addine Ramírez BC, Marrón González R, Reyes Fajardo M, Fonseca González RL. Inmunodeficiencias humorales en niños de 1-5 años. Principales enfermedades infecciosas asociadas. Granma. 2012-2017. RM [Internet]. 2018 [citado

- 02/10/2020];22(2):403-422. Disponible en:
<http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/842/1215>
17. Martín Peinador Y, Jiménez Alés R, Suárez Rodríguez A, Berghezan Suarez A, Morillo Gutierrez B, Morales Senosiaín D. Niño con Infecciones recurrentes. [Internet]. Madrid: Grupo de Patología Infecciosa, Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria; 2016 [citado 12/06/2018]. Disponible en:
https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/nino_con_inf_frecuentes_0.pdf
 18. Vera Sáez-Benito MC, López Úbeda M, Madurga Revilla P, de Arriba Muñoz A, Bustillo Alonso M, Rodríguez-Vigil Iturrate C. Sepsis por Pseudomona como forma de debut de inmunodeficiencia primaria en un niño. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];114(6):e444-e447. Disponible en:
<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v114n6/v114n6a29.pdf>.
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2016.e444>
 19. Woon ST, Ameratunga R. Comprehensive genetic testing for primary immunodeficiency disorders in a tertiary hospital: 10 year experience in Auckland, New Zealand. Allergy Asmhat Clin Immunology [Internet]. 2016 [citado 12/06/2018];12(65):1-8. Disponible en:
<https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-016-0169-2>.
<https://doi.org/10.1186/s13223-016-0169-2>
 20. Baumann U, Routes JM, Soler-Palacín P, Jolles S. The Lung in Primary immunodeficiencies: New Concepts in infection and inflammation. Front Immunol [Internet]. 2018 Aug [citado 02/10/2020];9:1837. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6096054/>.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01837>
 21. Purizaca M. Modificaciones fisiológicas en el embarazo. Rev Per Ginecol Obstet [Internet]. 2010 [citado 12/06/2018];56(1):57-69. Disponible en:
<https://www.redalyc.org/pdf/3234/323428195010.pdf>
 22. Orbegoso Portocarrero ZN. Infección del tracto urinario como factor de riesgo asociado al desarrollo de amenaza de parto pretermino en gestantes que acuden al hospital nacional Hipólito Unanue, entre julio y setiembre del 2015 [Tesis]. Perú: Universidad Ricardo Palma Facultad De Medicina Humana; 2016 [citado 12/06/2018]. Disponible en:
http://168.121.49.87/bitstream/handle/urp/570/orbegoso_z.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 23. González Corona EA. Diarrea aguda, prolongada y persistente en niños y su diferencia de la diarrea crónica. MEDISAN [Internet]. 2017 [citado 12/06/2018];21(9):2071-2084. Disponible en:
<http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1681/html>
 24. Yañez L, Rivacoba C, Zamorano J, Marinovic MA. Inmunodeficiencias primarias en niños gravemente enfermos: a propósito de 3 casos clínicos. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2017 [citado 12/06/2018];88(1):136-141. Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v88n1/art10.pdf>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

LMM: Concibió la idea e intervino en la diferentes etapas de la investigación.

INH y CMLM: Recopilaron y procesaron los datos.

BYM: Asesoró la investigación e intervino en la redacción del manuscrito.

LASF: Asesoró metodológicamente la investigación.

EMRM: Intervino en la redacción del manuscrito.

Todos los autores revisaron la redacción del manuscrito y aprobaron la versión finalmente remitida.