







ARTÍCULO ORIGINAL

Alteraciones estructurales del timo en fetos de alto riesgo y su relación con afecciones obstétricas y defectos congénitos fetales

Structural alterations of the thymus in high-risk fetuses and their relationship with obstetric conditions and fetal congenital defects

Lisset Ley Vega^{1*} , Yanna Chao Martínez¹ , Aimé Rosario Benítez Molina¹ , Jesús Arturo Satorre Ygualada² , Fidel Ernesto Pérez Marrero¹ , Mery Karla Satorre Ley³ 

¹Hospital Provincial Pediátrico Universitario “José Luis Miranda”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

²Hospital Provincial Cardiocentro Universitario “Ernesto Guevara”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba

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

*Lisset Ley Vega. levlisset@gmail.com

Recibido: 12/12/2023 - Aprobado: 13/03/2024

RESUMEN

Introducción: el timo es un órgano fundamental en el desarrollo de la inmunidad, su interés ha aumentado en los últimos años con el desarrollo de la ecografía de alta resolución.

Objetivo: determinar la relación entre las alteraciones estructurales del timo en fetos de alto riesgo con las afecciones obstétricas y defectos congénitos fetales.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo transversal durante el período de septiembre de 2019 a mayo de 2023. Se trabajó con el total de gestantes (382) atendidas en las Consultas prenatales de ecocardiografía fetal pertenecientes a la Provincia de Villa Clara. Se realizó ecografía tímica que incluyó área, diámetro anteroposterior, transverso y la razón timo-tórax.

Resultados: el factor de riesgo que predominó fue la imagen de sospecha de cardiopatía congénita fetal en ecografía de screening (36,65%). Existieron diferencias significativas en los rangos promedios del índice timo-tórax en los grupos que se compararon. El 61,78% de las pacientes sin afecciones obstétricas tuvieron fetos con timos normales. Al analizar el comportamiento de las afecciones obstétricas con la presencia o no de la alteración estructural del timo la preeclampsia ocupó el mayor por ciento (55,56%). Los fetos que presentaron defectos congénitos representaron el 18,59%, el 26,09% con alteración estructural del timo.

Conclusiones: la medición del timo mediante el índice timo-tórax aporta información útil acerca de posibles afecciones fetales y constituye una herramienta diagnóstica para una mejor valoración y un mejor seguimiento de gestantes con riesgo de preeclampsia y restricción del crecimiento intrauterino.

Palabras clave: timo fetal; índice timo-tórax; defectos congénitos

ABSTRACT

Introduction: the thymus is a fundamental organ in the development of immunity, its interest has increased in recent years with the development of high-resolution ultrasound.

Objective: to determine the relationship between structural alterations of the thymus in high-risk fetuses with obstetric conditions and fetal congenital defects.

Methods: a cross-sectional descriptive study was carried out during the period from September 2019 to May 2023. We worked with the total number of pregnant women (382) seen in the prenatal fetal echocardiography consultations belonging to the Province of Villa Clara. A thymic ultrasound was performed that included area, anteroposterior diameter, transverse diameter, and the thymus-thorax ratio.

Results: the predominant risk factor was the image of suspected fetal congenital heart disease on screening ultrasound (36.65%). There were significant differences in the average ranges of the thymus-thorax index in the groups that were compared. 61.78% of patients without obstetric conditions had fetuses with normal thymuses. When analyzing the behavior of obstetric conditions with the presence or not of the structural alteration of the thymus, preeclampsia occupied the highest percentage (55.56%). Fetuses that presented congenital defects represented 18.59%, 26.09% with structural alteration of the thymus.

Conclusions: measurement of the thymus using the thymus-thorax index provides useful information about possible fetal conditions and constitutes a diagnostic tool for better assessment and monitoring of pregnant women at risk of preeclampsia and intrauterine growth restriction.

Key words: fetal thymus; thymus-thorax index; congenital defects

INTRODUCCIÓN

El timo es una glándula conocida desde la antigüedad, figuraba en las descripciones clásicas de Galeno (Siglo II d.C.) y, posteriormente, en las de Vesalio (Siglo XV), en las que se le consideraba una estructura destinada a proteger los vasos, en especial la vena cava superior.⁽¹⁾

El papel del timo como órgano inmune fue descrito en 1961 y en los años siguientes se aclaró su papel como órgano esencial para la maduración de los linfocitos. Es una glándula que proviene del endodermo, de la parte epitelial, es decir, de la tercera bolsa faríngea, que se desarrolla hacia la sexta semana y que es fundamental en la cresta neural para la división de los lóbulos y para la formación de tejido conectivo alrededor de las células epiteliales provenientes del endodermo. Su vascularización se forma hacia la 14 y la 15 semanas de gestación.⁽²⁾ Se localiza en el tórax, caudal al tiroides, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos y desempeña un importante papel en el desarrollo de la inmunidad mediada por células. Es una parte esencial del sistema inmune del feto y alcanza su mayor tamaño cerca del nacimiento.⁽³⁾

A nivel mundial estudios han proporcionado evidencias de que actúa como mediador entre los desnutridos fetales y el riesgo de enfermedades autoinmunes e infecciosas en la infancia. Se han desarrollado investigaciones para realizar la evaluación del timo fetal y las alteraciones de su crecimiento por múltiples

causas, ya sean propiamente del feto o maternas.^(3,4,5) Las consecuencias de un desarrollo del timo dañado en los fetos con retardo del crecimiento y la repercusión inmunológica que permanece a lo largo de la vida están aún por definir. Varias investigaciones han demostrado que la involución del timo determinado por ecografía es una parte integral de la respuesta inflamatoria fetal a un ambiente materno hostil en diversas afecciones obstétricas. Se ha descrito la disminución en el tamaño del timo fetal en la preeclampsia en el segundo y el tercer trimestre y su incidencia en el mundo oscila entre el dos y el 10% de los embarazos, con un cinco al 10% de las gestaciones en adolescentes.^(6,7)

La medida del timo fetal se reduce en niños pretérminos nacidos de madres con corioamnionitis y se informa la asociación de la medida del timo fetal y la evidencia histológica de infección intrauterina, sobre todo en embarazos pretérminos. La evaluación ecográfica del timo fetal es una herramienta innovadora, no invasiva, de bajo costo y más sensible que el perfil biofísico fetal en el diagnóstico de la corioamnionitis histológica.^(8,9)

La visualización y la medición del timo han sido utilizadas como un marcador en la detección de la microdelección 22q11 en fetos con defectos cardíacos como los conotruncales, que representan aproximadamente el 30% de los defectos congénitos del corazón y del arco aórtico.⁽³⁾ Esta relación entre el tamaño del timo y las variadas alteraciones estructurales del feto (cardiopatías, síndromes cromosómicos, retardo del crecimiento intrauterino, prematuridad, enfermedades propias del embarazo y vida posnatal) ha despertado un interés en Cuba para los Especialistas en Neonatología y en el diagnóstico de las anomalías congénitas.^(3,6)

Las mediciones del tamaño del timo fetal no se realizan de forma rutinaria en el ultrasonido prenatal, pero su evaluación es muy importante para la detección de hipoplasia.⁽¹⁾ La mejor visualización ecográfica de la glándula es en un plano transversal por encima del mediastino, a nivel de los tres vasos (la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior) y de la tráquea. Aparece como una estructura hipocogénica entre el esternón y los grandes vasos, se puede lograr una buena delineación con el tejido pulmonar vecino y además ofrece la posibilidad de sospechar un número importante de cardiopatías complejas.^(7,9) Para la medición se han sugerido medidas como el perímetro, el diámetro transversal, el área y el índice cardiotímico.⁽¹⁰⁾

La posibilidad de medir el timo fetal por ecografía permite hacer un diagnóstico temprano de alteraciones estructurales de este órgano, las que pueden asociarse a diversas afecciones, lo que permitirá realizar un tratamiento oportuno.

Motivado por estos elementos se decidió realizar una investigación en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" con el objetivo de determinar la relación entre las alteraciones estructurales del timo en fetos de alto riesgo con las afecciones obstétricas y defectos congénitos fetales.

MÉTODOS

Diseño y población

Se realizó un estudio descriptivo transversal en el Servicio de Cardiología del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de la Ciudad de Santa Clara,

Provincia de Villa Clara, durante el período de septiembre de 2019 a mayo de 2023. El dato primario se recogió de enero de 2020 a diciembre de 2021.

Se trabajó con el total de las gestantes (382) atendidas en las Consultas prenatales de ecocardiografía fetal en la Provincia de Villa Clara en el período antes referido.

Variables del estudio

- Factores de riesgo maternos: edad, enfermedad crónica (diabetes mellitus pregestacional, hipertensión arterial, fenilcetonuria, lupus eritematoso sistémico, síndrome antifosfolípido, esclerodermia), exposición a teratógenos cardíacos físicos-químicos-biológicos y fármacos (anticonvulsivantes, antidepresivos, ansiolíticos, ácido retinoico)
- Factores de riesgo familiares: hijo previo con cardiopatía congénita, progenitores afectados por cardiopatías congénitas, síndromes o condiciones con asociación alta a cardiopatías congénitas (síndromes de Down, de Marfan y de Ehlers Danlos)
- Factores de riesgo fetales: translucencia nucal (TN) > p 99 entre las 11 y las 14 semanas, ductus venoso con flujo atrial ausente o revertido entre las 11 y las 14 semanas, imagen de sospecha de cardiopatía congénita (CC) fetal en ecografía de screening, presencia de malformaciones extracardíacas o alteraciones cromosómicas, hidrops fetal, infección fetal (citomegalovirus y arbovirosis, entre otras), polihidramnios, oligoamnios, si exploración cardíaca incompleta, restricción del crecimiento intrauterino, gestación múltiple monocorial y presencia de arritmia cardíaca fetal
- Mediciones ultrasonográficas del timo: en corte transversal del tórax (vista de tres vasos) como parte del estudio ecocardiográfico prenatal.
 - Área del timo: mensuración en milímetros cuadrados (mm^2) registrada a nivel del borde externo del timo fetal y calculada según software
 - Diámetro transverso: máximo diámetro en milímetros (mm) del timo fetal perpendicular a la unión entre el esternón y la espina
 - Diámetro anteroposterior: longitud en milímetros (mm) que incluye del borde anterior al posterior del timo
 - Índice timo-tórax: cociente del diámetro anteroposterior del timo (en el corte axial de tres vasos) entre el diámetro anteroposterior del tórax (que se extiende desde la región posterior del esternón hasta la parte anterior del cuerpo vertebral)
- Alteración estructural del timo: de alteración en el tamaño del timo según los valores del índice timo-tórax a partir de las 15 semanas
 - Si: cuando es menor de 0,35 o mayor de 0,52
 - No: cuando las cifras se encuentran entre 0,35 y 0,52
- Ecocardiografía fetal: normal o patológico
- Afecciones obstétricas: preeclampsia, diabetes mellitus gestacional, restricción del crecimiento intrauterino, corioamnionitis y rotura prematura de membranas
- Malformaciones congénitas fetales cardiovasculares: defectos septales (comunicación interventricular, defecto de septación auriculoventricular y ventana aortopulmonar), defectos troncoconales (tetralogía de Fallot,

transposición de grandes arterias, tronco arterioso común, doble emergencia del ventrículo derecho) alteraciones aórticas y pulmonares (o ambas): valvulares y vasculares (o ambas) -coartación aórtica, estenosis pulmonar y atresia pulmonar- y otras (síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas, anomalía de Ebstein y atresia tricuspídea)

- Otras malformaciones congénitas: renales, digestivas, sistema nervioso y óseas.

Métodos, técnicas y procedimientos

Método empírico: para la obtención de la información se confeccionó una microhistoria a partir de una entrevista médica a la gestante con el objetivo de obtener las variables de interés para la investigación.

La ecografía tímica se realizó a las 23 semanas con un equipo de ecocardiografía Phillips Alfa 10, de alta resolución, con transductor lineal de 5mHz de superficie plana. Las técnicas de medición incluidas en este estudio fueron el área, el diámetro anteroposterior, el transverso y la razón timo-tórax a partir de un corte de tres vasos-tráquea e incluidas ambas arterias mamarias internas visualizadas con Doppler color.

Métodos matemáticos y estadísticos (o ambos): se utilizaron las medidas descriptivas de resumen para variables cualitativas: frecuencias absolutas y por cientos. Para las variables cuantitativas las medidas de tendencia central y de dispersión. Además, se aplicaron técnicas de estadística inferencial para variables cuantitativas, la prueba t de Student para dos muestras independientes y su alternativa no paramétrica prueba de Mann-Whitney. Para las variables cualitativas se realizó la prueba de homogeneidad basada en la distribución Chi cuadrado.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en un fichero del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS por sus siglas en inglés, Statistics Package for the Social Sciences) versión 21.0. Para la decisión estadística de las pruebas utilizadas se trabajó con un nivel de significación de un 5% ($\alpha=0,05$).

Se comprobó la distribución normal de las variables cuantitativas, determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con hipótesis nula (H_0) la variable se distribuye normalmente.

Se utilizaron las medidas descriptivas de resumen para variables cualitativas: frecuencias absolutas y por cientos. Para las variables cuantitativas se emplearon la media y la desviación estándar en el área del timo y la mediana y el rango intercuartílico en el diámetro transverso, anteroposterior y el índice timo-tórax.

Para probar la hipótesis nula (H_0) de igualdad de medias o rangos promedios se realizó la prueba t de Student para dos muestras independientes del área del timo, que presentó distribución normal y su alternativa no paramétrica la prueba de Mann-Whitney para las mediciones sin distribución normal.

Para determinar la relación entre las variables cualitativas se realizó la prueba de homogeneidad basada en la distribución Chi cuadrado, la hipótesis nula (H_0) refiere que los grupos son homogéneos respecto a las distribuciones de estas

variables. En los casos que presentaron limitaciones de la prueba se mostró el estadístico y la probabilidad (p) asociada de la prueba exacta de Fisher.

Si $p < 0,05$ se rechaza H_0 . Se considera que existendiferencias significativas

Si $p \geq 0,05$ se acepta H_0 . Se considera que no existen diferencias significativas.

Los resultados de la investigación se mostraron en texto, tablas y figuras.

Consideraciones éticas

La investigación se realizó para aportar elementos que contribuyan a mejorar la salud humana. Se cumplieron los principios de la Bioética y de la Declaración de Helsinki establecidos por la Asociación Médica Mundial. Se utilizaron el consentimiento informado dirigido a pacientes y la aprobación del Comité de Ética de la investigación. La información obtenida es confidencial y no se revela la identidad de quienes participan en el estudio.

RESULTADOS

La distribución de los grupos de edad materna de las 382 gestantes atendidas en las Consultas prenatales de ecocardiografía fetal se muestra en la Figura 1. Las embarazadas de 20 a 35 años representaron el 68,59% (262). Si se agrupan las edades consideradas extremas (menos de 20 años, sumadas a las de 36 años y más) aportan aproximadamente la tercera parte de los casos (31,41%).

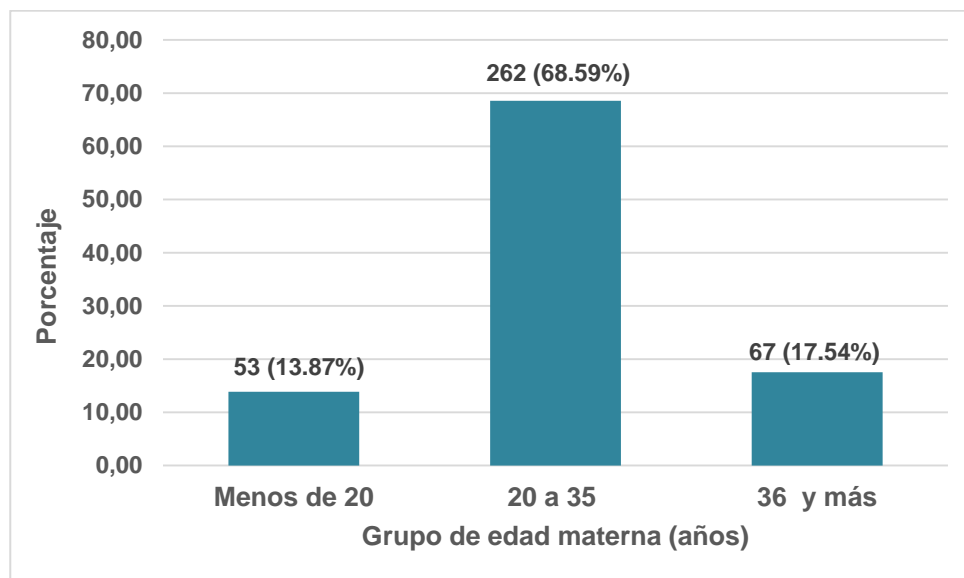


Figura 1. Grupo de edad materna de las gestantes atendidas en las Consultas prenatales de ecocardiografía fetal

La Tabla 1 muestra la distribución de los factores de riesgo en las gestantes atendidas. Existe un predominio de los factores de riesgo fetales ($n=182$), que representan el 47,91% de los casos y, dentro de ellos, las frecuencias absolutas fueron más elevadas en los que mostraron una imagen de sospecha de cardiopatía congénita fetal en ecografía de screening (140, 36,65%). El antecedente familiar de hijo previo con cardiopatía congénita y progenitor afecto

de cardiopatía congénita, así como el riesgo materno de avanzada edad, enfermedad crónica y adolescencia continúan en orden de frecuencia.

Tabla 1. Factores de riesgo de las gestantes atendidas en las Consultas prenatales de ecocardiografía fetal

Factores de riesgo	No.	%*
Maternos (n=169)		
Avanzada edad materna	67	17,54
Enfermedad materna crónica	51	13,35
Adolescencia	42	10,99
Obesidad materna	8	2,09
Exposición a teratógenos	1	0,26
Familiares (n=127)		
Hijo previo con cardiopatía congénita	63	16,49
Progenitor afecto de cardiopatía congénita	55	14,4
Síndromes o condiciones con asociación alta a cardiopatía congénita	9	2,36
Fetales (n=183)		
Sospecha de cardiopatía congénita fetal en ecografía de screening	140	36,65
Gestación múltiple	16	4,19
Translucencia nucal aumentada	15	3,93
Presencia de anomalía cromosómica	5	1,31
Infección fetal	5	1,31
Restricción del crecimiento intrauterino	2	0,52

*% calculado con relación al total (N=382)

No existen diferencias significativas entre los promedios del área del timo, el diámetro transversal y el diámetro anteroposterior en los grupos con alteraciones estructurales del timo y los que no lo presentan. Existen diferencias significativas en los rangos promedios del índice timo-tórax en los grupos que se comparan (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas de tendencia central y dispersión de las mediciones estructurales del timo según la presencia o no de alteraciones estructurales del timo

Mediciones estructurales del timo	Alteración estructural del timo		p
	Sí	No	
Área del timo	1,51 (1,81-1,21)*	1,50 (1,77-1,23)*	0,736 ^a
Diámetro transversal del timo	1,76 (1,66-1,87)**	1,76 (1,66-1,87)**	0,875 ^b
Diámetro anteroposterior	0,90 (0,84-1,10)**	1,01 (0,90-1,09)**	0,789 ^b
Índice timo-tórax	0,34 (0,32-0,53)**	0,44 (0,41-0,46)**	0,000 ^b

*Media (desviación estándar); **Mediana (rango intercuartílico)

Los valores de p fueron calculados por la prueba t de Student para dos muestras independientes (a) y la prueba de Mann-Whitney (b)

El 12,83% de las pacientes presentaron afecciones obstétricas, de ellas la tercera parte con alteración estructural de la glándula fetal. En 333 gestantes (87,17%) no se informaron afecciones obstétricas y en este grupo la mayoría tuvieron fetos con timos normales. No hubo diferencias significativas de las afecciones obstétricas entre los grupos con alteración estructural del timo y los que no lo presentaron (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución de las afecciones obstétricas según la presencia o no de alteración estructural del timo

Afecciones obstétricas	Alteración estructural del timo				Total	
	Si		No		No.	%
	No.	%*	No.	%*		
Si	18	15,65	31	11,61	49	12,83
No	97	84,35	236	88,39	333	87,17
Total	115	100,0	267	100,0	382	100,0

*% con relación al total de la columna
Chi-Cuadrado=1,714; p=0,279

La Tabla 4 expone que la mayoría de las gestantes no presentaron afecciones obstétricas (333, 87,17%), de ellas el 70,87% sin alteraciones del timo fetal. Como parte de las alteraciones obstétricas la diabetes mellitus gestacional ocupó el mayor número de casos (23, 6,02%) seguida, en orden de frecuencia, por la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) -3,93%-. Al analizar el comportamiento de las afecciones obstétricas con la presencia o no de la alteración estructural del timo la preeclampsia ocupó el mayor por ciento (55,56%), con cinco casos de un total de nueve; le sigue la restricción del RCIU en el 40% de los 15 casos.

Tabla 4. Distribución de las afecciones obstétricas según la presencia o no de alteración estructural del timo

Afecciones obstétricas	Alteración estructural del timo				Total	
	Si		No		No.	%**
	No.	%*	No.	%*		
Preeclampsia	5	55,56	4	44,44	9	2,36
Diabetes mellitus gestacional	7	30,43	16	69,57	23	6,02
Restricción del crecimiento intrauterino	6	40,00	9	60,00	15	3,93
Corioamnionitis	0	0,00	2	100,0	2	0,52
No afecciones obstétricas	97	29,13	236	70,87	333	87,17
Total	115	30,10	267	69,90	382	100,0

*% calculado en relación al total de la fila; **% calculado con relación al total (N=382)
Estadístico exacto de Fisher=4,178; p=0,364

Tabla 5. Distribución de las malformaciones congénitas fetales según la presencia o no de alteración estructural del timo

Malformaciones congénitas fetales	Alteración estructural del timo				Total	
	Si		No		No.	%
	No.	%*	No.	%*		
Si	30	26,09	41	15,36	71	18,59
No	85	73,91	226	84,64	311	81,41
Total	115	100,0	267	100,0	382	100,0

*% con relación al total de la columna
Chi-Cuadrado=6,117; p=0,013

El 81,41% de los fetos no presentaron malformaciones congénitas (n=311) y de ellos, en el 84,64%, no se constató alteración estructural de la glándula. Los fetos

con defectos congénitos representaron el 18,59% (71) y, de los mismos, 30 (26,09%) padecieron alteración estructural del timo. Existieron diferencias significativas de las malformaciones congénitas entre los grupos con alteración estructural de la glándula y los que no lo presentaron (Tabla 5).

La Tabla 6 muestra la distribución de las malformaciones congénitas fetales según la presencia o no de alteración estructural del timo, las más frecuentes fueron las cardiovasculares aisladas (58, 15,18%), de ellas el 44,83% presentaron alteraciones estructurales del timo. La presencia de otras malformaciones congénitas asociadas a las cardiovasculares constituyeron el 3,41% -13 pacientes-: del sistema nervioso central (hidrocefalias y holoprosencefalia), genitourinarias (agenesia renal, hidronefrosis y pielectasias), óseas y digestivas. Las malformaciones múltiples asociaron tres defectos orgánicos a la vez y aportaron el 1,05% con cuatro casos, de ellos el 50% presentaron alteraciones estructurales del timo. Un grupo de pacientes no mostraron defectos congénitos, la mayoría sin alteraciones estructurales de la glándula (72,67%).

Tabla 6. Distribución de las malformaciones congénitas fetales según la presencia o no de alteración estructural del timo

Malformaciones congénitas fetales	Alteración estructural del timo				Total	
	Si		No			
	No.	%*	No.	%*	No.	%**
Cardiovasculares aisladas	26	44,83	32	55,17	58	15,18
Cardiovasculares asociadas a:						
Sistema nervioso central						
Hidrocefalia	1	50,00	1	50,00	2	0,52
Holoprosencefalia	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Renales						
Agenesia renal	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Hidronefrosis	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Pielectasia	1	100,0	0	0,00	1	0,26
Óseas						
Ausencia de radio	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Pie varo equino	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Digestivas						
Atresia esofágica	0	0,00	1	100,0	1	0,26
Malformaciones múltiples	2	50,00	2	50,00	4	1,05
Sin malformaciones congénitas	85	27,33	226	72,67	311	81,41
Total	115	30,10	267	69,90	382	100,0

*% calculado en relación al total de la fila

Entre las malformaciones congénitas cardiovasculares fetales los defectos septales fueron los más frecuentes (33, 46,48%), de ellos la comunicación interventricular aportó el 32,39% y los defectos de canal atrioventricular el 11,27%. Las alteraciones aórtico pulmonares, con un total de 20 pacientes, representaron el 25,32%, y fue la coartación aórtica la más frecuente, en el 12,68% de los casos. Los defectos del tronco-cono siguieron en orden de frecuencia y dentro de ellos predominaron la tetralogía de Fallot y la transposición

de grandes arterias. En el estudio realizado ocho pacientes presentaron dos tipos de cardiopatías simultáneamente (Tabla 7).

Tabla 7. Malformaciones congénitas cardiovasculares fetales

Malformaciones congénitas cardiovasculares fetales	No.	%*
Defectos septales (n=33)		
Comunicación interventricular	23	32,39
Defecto de septación auriculoventricular	8	11,27
Ventana aortopulmonar	2	2,82
Alteraciones aórtico pulmonar (n=20)		
Coartación aórtica	9	12,68
Estenosis pulmonar	8	11,28
Atresia pulmonar	3	4,23
Defectos tronco-conales (n=15)		
Tetralogía de Fallot	8	11,27
Transposición de grandes arterias	5	7,04
Tronco arterioso común	1	1,41
Doble emergencia del ventrículo derecho	1	1,41
Otras (n=11)		
Síndrome de hipoplasia de cavidades izquierdas	6	8,45
Anomalía de Ebstein	3	4,23
Atresia tricuspídea	2	2,82

*% calculado con relación (n=71)

DISCUSIÓN

La edad es un antecedente biodemográfico que permite identificar factores de riesgo a lo largo del ciclo vital de las personas, en el caso de la mujer adquiere especial importancia el período llamado edad fértil. El embarazo es una situación fisiológica, pero en algunas circunstancias puede exponer a la mujer, al feto y al recién nacido a la probabilidad de enfermar o morir.⁽¹¹⁾

En países subdesarrollados cerca del 35% de las mayores de 35 años se embarazan, sobre todo debido a los altos índices de analfabetismo, al bajo nivel de educación, a la pobreza, al desempleo y a la falta de acceso a los sistemas de salud. En países desarrollados se atribuye al deseo de las mujeres de finalizar estudios superiores o universitarios y a la espera de una mejor situación socioeconómica, emocional o laboral.^(11,12)

El embarazo en edades avanzadas trae aparejado condiciones y circunstancias en las que la gestante presenta mayores riesgos de morbilidad y mortalidad materna y perinatal. La maternidad tardía se asocia, generalmente, a complicaciones de enfermedades preexistentes que, inevitablemente, se incrementan con la edad y a la asociación con afecciones propias del embarazo.^(11,12,13)

En una investigación de tipo descriptiva prospectiva realizada en el Hospital Ginecoobstétrico "Mariana Grajales" de la Provincia Villa Clara se obtuvo como resultado que el mayor por ciento de gestantes estudiadas se encontró en el grupo de edades entre 20 a 35 años.⁽¹⁴⁾ Los resultados son similares al de este estudio, en el que, a pesar del predominio numérico de las gestantes en este

grupo de edad (68,59%), la tercera parte de las pacientes representaron edades extremas: gestantes mayores de 35 años (17,54%) y menores de 20 años (13,87%). Esto incrementa aún más los riesgos desde un enfoque biológico.

Algunos autores sugieren que las mujeres mayores de 35 años de edad y las menores de 20 están propensas a tener hijos con peso inferior a 2 500 gramos, por tanto, la edad constituye un factor de riesgo importante. Esto puede repercutir en el peso, la madurez y el desarrollo del recién nacido, por lo que es un elemento a tener en cuenta.⁽¹⁴⁾ A nivel mundial se reconoce un aumento de la actividad sexual de los adolescentes y una disminución en la edad de inicio de las relaciones sexuales, lo que condiciona un incremento de la incidencia de embarazos en mujeres menores de 20 años.⁽¹⁵⁾ En los últimos años los embarazos entre las jóvenes adolescentes de 15 a 19 años de edad han aumentado en casi el 25%, con notable repercusión biológica, psíquica y social del embarazo en la adolescencia. Uno de los marcadores de riesgo relacionados con las malformaciones congénitas analizados es la edad materna. La mayoría de los estudios coinciden en señalar a las madres menores de 20 años y mayores de 35 como las más vulnerables.^(16,17)

El motivo de consulta por imagen de sospecha de defectos congénitos durante la pesquisa por ultrasonido genético en su área de salud resultó entre los más frecuentes. Esto evidencia el avance del programa en la práctica diaria, lo que permite realizar mayor número de diagnósticos de cardiopatías en consultas de alto riesgo provincial, lo que coincide con la literatura.⁽¹⁸⁾

Las gestantes con imagen de sospecha de cardiopatía en el ultrasonido de la atención primaria es el principal criterio para estudio ecocardiográfico fetal especializado. Es un hallazgo frecuente en los motivos de consulta de los casos con un índice timo-tórax menor a 0,35, lo que explica la relación de las cardiopatías congénitas con los trastornos del timo. No obstante, las evaluaciones del timo fetal por ultrasonido 3D deben reflejar mejor el desarrollo normal del timo en el útero que las mediciones de ultrasonidos 2D. La sospecha de anomalía cardíaca en un ultrasonido obstétrico fue la causa más frecuente de indicación de referencia para un examen especializado (62,2%); por si sola tiene un riesgo absoluto de 40 veces de riesgo de cardiopatía congénita.^(18,19)

En este estudio, entre las enfermedades maternas crónicas identificadas como factor de riesgo materno, se encontraron como las más frecuentes la diabetes mellitus, el lupus eritematoso sistémico (LES), el hipotiroidismo y la hipertensión arterial. Varias de ellas son enfermedades autoinmunes y guardan una estrecha relación con la afección tímica. Se han informado varios casos de individuos con hipotiroidismo que han desarrollado un LES, lo que evidencia el papel del timo en el origen de enfermedades autoinmunes.⁽⁵⁾

El tamaño del timo se ha visto disminuido en fetos con trisomías como la 21, la 18 y la 13, resultado adverso asociado a condiciones perinatales como la restricción del crecimiento intrauterino y el nacimiento pretérmino.⁽¹²⁾ La trisomía 21 se ha encontrado con elevada frecuencia en fetos con alteración estructural del timo. Se ha demostrado que la disfunción tímica del adulto con síndrome de Down (SD) no se debe a la pérdida de función por la senescencia prematura del SD, sino que esta comienza muy temprano en la vida prenatal. En más del 50%

de los SD se ha podido demostrar por técnicas sonográficas prenatales que tienen alteración estructural del timo desde muy temprano. En el SD las enfermedades autoinmunes son más frecuentes, por lo que se han investigado las alteraciones funcionales de las células regulatorias T naturales (nTreg); se encontró sobrepresada la población nTreg periférica, con una actividad inhibitoria deficiente que puede correlacionar con la autoinmunidad presente.⁽¹⁸⁾ Se muestran las medidas de tendencia central y dispersión de las mediciones estructurales del timo según la presencia o no de alteraciones estructurales del timo. Existen diferencias significativas en los rangos promedios del índice timo-tórax en los grupos que se comparan.

El índice tímico/torácico (ITT) es aplicable a cualquier tiempo de embarazo, se determina realizando la división de los diámetros anteroposterior del tórax y del timo, que en algunas literaturas se sugiere considerar como normal a partir de las 15 semanas, si las cifras están entre 0,35 y 0,52. Constituye una ventaja sobre los otros métodos de medición porque al tratarse de una proporción no necesita el establecimiento de valores para cada edad gestacional, las que obligan a trabajar con tablas por percentiles.^(3,12)

En un estudio realizado a gestantes con productos que no presentaban ninguna alteración y otros con microdelección 22q11 mostró que el ITT es confiable y fácil de obtener en la ecocardiografía fetal y que su valor en fetos normales no muestra ningún cambio estadísticamente significativo durante la gestación, con un valor medio de 0,44, resultados similares a los de este estudio.^(19,20)

Numerosos investigadores han demostrado que no hay significación entre la edad gestacional (EG) y el ITT ($p < 0,01$, $p = 0,05$, $R^2 0,68$) y que el incremento de este índice era mínimo con relación a la edad gestacional porque se mantenía casi constante.⁽²¹⁾

Las cardiopatías son las malformaciones congénitas más frecuentes, se presentan en el 1% de los recién nacidos y se asocian a unas elevadas morbilidad y mortalidad perinatales y, con frecuencia, a alteraciones del timo. El diagnóstico prenatal permite realizar el asesoramiento a la familia en función del pronóstico, planificar un seguimiento obstétrico adecuado y ofrecer tratamiento intrauterino en casos infrecuentes y muy seleccionados. En presencia de una cardiopatía congénita (CC) compleja la derivación prenatal a un centro de mayor complejidad con capacidad de diagnóstico y tratamiento neonatal (mediante el cateterismo terapéutico y la cirugía cardiovascular -o ambas-) ha demostrado disminuir la morbilidad y la mortalidad perinatal asociada.^(20,21)

La evaluación del corazón fetal se realiza dentro de la ecografía fetal detallada de rutina, alrededor de las semanas 20 a la 24. Actualmente, esta evaluación ha sido estandarizada por la Sociedad Internacional de Ultrasonografía en Obstetricia y Ginecología (International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, ISUOG) y consiste en un screening que incluye el corte de cuatro cámaras cardíacas y los tractos de salida de los ventrículos y el corte de tres vasos y tres vasos-tráquea. Además, en los pacientes que presentan un riesgo incrementado de CC en relación con la población general, está indicada la realización de un ecocardiograma fetal.^(22,23) La edad gestacional al momento de realizar el

ultrasonido está relacionada al tamaño de timo fetal y a su importancia en la salud materna.^(24,25)

En cuanto a la relación de las alteraciones estructurales del timo por la medición del índice timo-tórax y las enfermedades obstétricas existen varios estudios en la literatura que plantean la asociación con estas afecciones. Desde el punto de vista fisiopatológico se plantean varias teorías, aunque también coinciden en la necesidad de realizar estudios y seguimiento durante toda la gestación y al momento del parto para confirmar estas.^(5,22)

Un estudio que incluyó 1 744 fetos que fueron sometidos a una evaluación ecográfica del timo durante el embarazo obtuvo un timo fetal pequeño en embarazos complicados durante el segundo o el tercer trimestre.⁽²⁶⁾

Referente a las afecciones obstétricas según la presencia o no de alteración estructural del timo la diabetes mellitus gestacional representó el mayor por ciento. En este sentido, La relación timo-tórax en mujeres con diabetes gestacional es significativamente menor en fetos de madres con este padecimiento; la asociación entre el tamaño del timo fetal en el segundo trimestre y la diabetes mellitus gestacional fue significativamente menor ($p=0,001$) en los fetos de madres con diabetes mellitus gestacional.⁽²⁷⁾ En un estudio se obtuvo como resultado que la alteración estructural del timo no se asoció con restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia, resultado que coincide con los de este estudio.⁽²⁶⁾

La preeclampsia es una complicación frecuente durante el embarazo, su detección es dos a cuatro veces más frecuente en mujeres añosas que en mujeres jóvenes (18,8% *versus* 9,6% respectivamente). Estudios han mostrado la conveniencia de la involución del timo correspondiente al pronóstico de corioamnionitis en señoras embarazadas con ruptura prematura de membranas.^(25,26) La medición del timo fetal podría permitir un diagnóstico precoz de corioamnionitis en los casos de ruptura prematura de membrana porque en estos casos su tamaño es menor al esperado para la edad gestacional.⁽²⁷⁾

La ecografía obstétrica constituye una herramienta indispensable en la evaluación rutinaria de la consulta prenatal y gracias a estas técnicas se han podido diagnosticar múltiples malformaciones fetales, con lo que se permite tomar medidas inmediatas y tratamientos quirúrgicos. Un estudio descriptivo prospectivo consistente en la evaluación ecográfica del timo fetal mediante el índice timo-tórax a 221 gestantes que acudieron a los servicios de referencia del Centro Provincial de Genética Médica de Villa Clara por presentar riesgo genético incrementado para cardiopatías evidenció la relación de la hipoplasia tímica con cardiopatías y en otro en el que se realizó la medición del timo fetal en 70 gestantes en la Consulta de ecografía del mismo centro entre los años 2018 y 2019 se confirmó la relación planteada en la literatura de la alteración estructural del timo específicamente la hipoplasia tímica con las cardiopatías, además de la presencia de otros defectos congénitos.⁽²⁸⁾

Ambos resultados fueron similares a los obtenidos en este estudio, en el que los fetos que presentaron malformaciones congénitas, al menos una de ellas, fue la cardiopatía. Existieron diferencias significativas de las malformaciones congénitas entre los grupos con alteración estructural del timo y los que no lo presentaron.

En esta investigación prevalecieron las malformaciones cardiovasculares aisladas (58 casos, con alteración estructural del timo 26 -44,83%-). No obstante, hubo un grupo de pacientes que además presentaron otras malformaciones pertenecientes a otros órganos como fueron del sistema nervioso central (dos con hidrocefalia y uno con holoprosencefalia, uno de ellos con alteración estructural del timo).

El corazón fetal es un órgano de difícil manejo porque sus alteraciones no son de fácil detección por el ultrasonido obstétrico de rutina. Existen factores que impiden una correcta visualización: la edad gestacional al momento del examen, la acentuada movilidad fetal, la posición fetal inadecuada, la obesidad, los polihidramnios, los embarazos múltiples, las cicatrices abdominales, las anomalías extracardíacas, la frecuencia del transductor y la experiencia del examinador.^(13,27,28)

La literatura refiere una fuerte asociación de las alteraciones estructurales del timo con las cardiopatías, específicamente con las troncoconales y del arco aórtico. La asociación de ambas enfermedades puede ser considerada como marcador ecográfico para la detección de la microdelección 22q11 o el síndrome de Di George. El hallazgo de cardiopatías es muy frecuente en este síndrome, en el que se presentan: hipoplasia tímica, defectos faciales, cardiopatías conotruncuales, alteraciones renales e inmunológicas, como la disminución de los linfocitos CD 3 y, en ocasiones, de los linfocitos natural Killers, entre otros. Los defectos más frecuentes son los troncoconales (tetralogía de Fallot), aunque en la presente investigación prevalecieron las del tipo septal, dentro de ellas la comunicación interventricular, los defectos de septación atrioventricular y las alteraciones aórtico pulmonares y troncoconales.

Estudios similares realizados en Cuba informan los defectos del septum interventricular como la cardiopatía congénita más frecuente.^(29,30) Datos similares a los obtenidos en este estudio se ilustran en la Tabla 10. La valoración del tamaño tímico resulta útil en este contexto y en los casos de cardiopatías se recomienda incluirlo en todos los pacientes. Para anomalías conotruncuales, la agenesia/hipoplasia tímica, este examen tiene una sensibilidad del 90% y una especificidad del 98,5% para identificar una microdelección 22q11.

Los resultados en anatomía embrionaria comparada de modelos animales y el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico prenatal como la ecografía han permitido conocer en profundidad los patrones de crecimiento durante el desarrollo intrauterino, los que se han descrito tanto para el feto en su totalidad, como para los distintos órganos fetales en las diferentes fases de la gestación. Desde tiempos remotos hasta la actualidad al timo se le han adjudicado múltiples funciones; sin embargo, este órgano es uno de los más desconocidos en la medicina actual.

CONCLUSIONES

El timo es una estructura fácil de visualizar en la ecografía y su medición mediante el índice timo-tórax aporta información útil acerca de posibles afecciones fetales. En madres con edades extremas y en fetos con cardiopatías

congénitas este índice es una medición de gran valor en la práctica clínica. La preeclampsia y la restricción del crecimiento intrauterino fueron las afecciones obstétricas que más se asociaron a las alteraciones estructurales del timo, lo que avala que la medición ecográfica de este órgano constituye una herramienta diagnóstica para una mejor valoración y el seguimiento de las gestantes de riesgo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Suárez-Torres I, Navarro-Briceño Y, et al. Diámetro transversal del timo fetal en el segundo trimestre del embarazo en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia. Clin Investig Ginecol Obstet [Internet]. 2017 [citado 12/02/2023];44(1):2-7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-diametro-transversal-del-timo-fetal-S0210573X15000581>. <https://doi.org/10.1016/j.gine.2015.05.007>
2. Sadler TW. Cabeza y cuello. En: Langman. Embriología médica. 14ta ed. Philadelphia: Wolters Kluwers; 2019 [citado 12/02/2023]. p. 285-305. Disponible en: <https://www.edicionesjournal.com/Papel/9788417602116/Langman+Embriolog%C3%ADa+M%C3%A9dica+Ed+14%C2%BA>
3. Martínez González LR. Valor del estudio ecográfico del timo fetal relacionado con alteraciones estructurales y cromosómicas. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2013 [citado 12/02/2023];39(3):273-80. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2013000300008&lng=es
4. Pabst R. The thymus is relevant in the migration of mature lymphocytes. Cell Tissue Res [Internet]. 2019 [citado 25/12/2022];376(1):19-24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30762129/>. <https://doi.org/10.1007/s00441-019-02994-z>
5. Molina M, Reillo M, Herranz I, Ferrando E, Núñez L, Reillo M, et al. Hipoplasia de Timo con trisomía del cromosoma 10. Rev Chil Obstet Ginecol [Internet]. 2020 [citado 01/03/2023];85(1):68-73. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262020000100068&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262020000100068>
6. González Herrera L, Herrera Martínez M, Estrada López K, Hernández Moreno V, Ley Vega L, Oliva Brett HJ. Utilidad de la medición del timo fetal en el diagnóstico de anomalías congénitas y enfermedades obstétricas. Medicentro Electrónica [Internet]. 2020 [citado 12/02/2023];24(2):229-249. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200229
7. Moreira-Flores MM, Montes-Vélez RS. Incidencia y severidad de la preeclampsia en el Ecuador. Dom Cien [Internet]. 2022 [citado 10/02/2023];8(1):876-84. Disponible en: <https://dominodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/2528>. <https://doi.org/10.23857/dc.v8i1.2528>
8. Santos Solís M, Vázquez Martínez VR, Padrón Aguilera OI, Torres González CJ, Aguiar Santos DB. Malformaciones congénitas cardiovasculares. Cienfuegos, 2008-2017. Medisur [Internet]. 2020 [citado 10/02/2023];18(2):203-210. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000200203

9. de la Guardia Peña OM. Enfermedades del timo por exceso y por defecto. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2019 [citado 12/02/2023];35(3):a_963. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000300010&lng=es
10. Tonni G, Rosignoli L, Cariati E, Martins WP, Miyague AH, Bruns RF, et al. Fetal thymus: visualization rate and volume by integrating 2D- and 3D-ultrasound during 2nd trimester echocardiography. J Matern Fetal Neonatal Med [Internet]. 2016 [citado 29/12/2022];29(14):2223-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26365654/>. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1081892>
11. Vásquez Echeverri E, Sierra F, Trujillo-Vargas CM, Orrego-Arango JC, Garcés-Samudio C, Lince R, et al. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. Intect [Internet]. 2016 [citado 29/12/2022];20(1):45-55. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-infectio-351-articulo-abordaje-inmunologico-del-sindrome-por-S012393921500082X>. <https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.07.002>
12. Valenti E, Laterra C, Campos Flores J, Swistak E, Di Marco I. Recomendaciones para el manejo de embarazos con edad materna avanzada [Internet]. Buenos Aires: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá; 2014 [citado 10/02/2023]. Disponible en: https://www.sarda.org.ar/images/EMA_GUIA_SARDA_2014_Dic-2014.pdf
13. Santa María-Ortiz J, Álvarez-Silvares E, Alves-Pérez MT, García-Lavandeira S. Desenlaces maternos y neonatales relacionados con edad materna avanzada. Ginecol Obstet Méx [Internet]. 2020 [citado 07/03/2023];88(2):80-91. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412020000200080. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i2.3215>
14. Suárez A, Gutiérrez M, González H, Rodríguez R, Algora E, Corrales A. Resultados maternos y perinatales en un grupo de gestantes con avanzada edad materna. Rev Centroam Obstet Ginecol [Internet]. 2008 [citado 07/03/2023];13(1):13-18. Disponible en: http://www.fecasog.com/sites/default/files/2016-12/resultados_maternos_y_pernitales.pdf
15. Bertrán Bahades J, Muguercia Silva JL, Verdaguer Pérez L, Morejón Rebelo I, García Kindelán MC. Factores de riesgo asociados al bajo peso al nacer en un área de salud de Santiago de Cuba. Medisan [Internet]. 2019 [citado 07/03/2023];23(4):619-631. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192019000400619&lng=es
16. Góngora-Ávila CR, Mejías-Arencibia RA, Vázquez-Carvajal L, Frías-Pérez AE, Reyes-Ávila MA, Cruz-Pérez JL. Caracterización del riesgo reproductivo preconcepcional en mujeres en edad fértil. Rev 16 de abril [Internet]. 2021 [citado 07/03/2023];60(281):e1371. Disponible en: https://rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1371
17. Mirabal Martínez G, Modesta Martínez M, Pérez Domínguez D. Repercusión biológica, psíquica y social del embarazo en la adolescencia. Rev Cubana Enfermer [Internet]. 2002 [citado 12/02/2023];18(3):175-83. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03192002000300008
18. Hernández-Dinza PA, Ramírez-Johnson LK. Algunos aspectos clínicos, paraclínicos y epidemiológicos en recién nacidos con malformaciones congénitas. AMC [Internet]. 2022 [citado 07/03/2023];26:e8711. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/8711>
19. Cruz-Lemini M, Nieto-Castro B, Luna-García J, Juárez-Martínez I, Martínez-Rivera M, Bermudez-Rojas ML, et al. Prenatal diagnosis of congenital heart defects: experience

- of the first Fetal Cardiology Unit in Mexico. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2021 [citado 07/03/2023];34(10):1529-1534. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31257961/>.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1638905>
20. Chaoui R, Heling KS, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 [citado 29/12/2022];37(4):397-403. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21308838/>.
<https://doi.org/10.1002/uog.8952>
21. Pittyanont S, Luewan S, Tongsong T. Cardio-STIC based reference ranges of fetal thymus size in singleton pregnancies. *J Ultrasound Med* [Internet]. 2017 [citado 22/02/2023];36(6):1181-1188. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224652/>.
<https://doi.org/10.7863/ultra.16.07041>
22. Muñoz H, Enríquez G, Ortega X, Pinto M, Hosiasson S, Germain A, et al. Diagnóstico de cardiopatías congénitas: ecografía de cribado, ecocardiografía fetal y medicina de precisión. *Rev Méd Clín Las Condes* [Internet]. 2023 [citado 07/03/2023];34(1):44-56. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-diagnostico-cardiopatias-congenitas-ecografia-cribado-S0716864023000019>. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2023.01.001>
23. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2020 [citado 10/02/2023];118(2):e149-e161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32199055/>.
<https://doi.org/10.5546/aap.2020.eng.e149>
24. Karaşin SS, Akselim B, Tosun Ö, Karaşin ZT. Decreased fetal thymus size at 24 weeks gestation by ultrasound measurement in gestational diabetes mellitus fetal thymus examination for diabetes. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2022 [citado 10/02/2023];48(6):1348-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304802/>. <https://doi.org/10.1111/jog.15229>
25. Baran ŞY, Durdağ GD, Aydın Ş, Yağınç DA, Alemdaroğlu S, Çok T, et al. Fetal thymus reference range in healthy singleton pregnancies. *Perinat J* [Internet]. 2022 [citado 10/02/2023];30(1):66-74. Disponible en: <https://www.perinataljournal.com/Archive/Article/20220301014>.
<https://dx.doi.org/10.2399/prn.22.0301014>
26. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, et al. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2018 [citado 06/12/2022];97(2):111-121. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057456/>.
<https://doi.org/10.1111/aogs.13249>
27. Ghalandarpour-Attar SN, Bornha S, Ghalandarpour-Attar SM, Hantoushzadeh S, Khezerdoost S, Ghotbizadeh F. Measuring fetal thymus size: a new method for diabetes screening in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2020 [citado 10/02/2023];33(7):1157-1161. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30153759/>.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1517309>
28. Gonzalez Herrera L, Jimenez Cruz S, Ley Vega L, Estrada Lopez K, Herrera Martínez M, Oliva Brett HJ. Diagnóstico ecográfico de hipoplasia tímica en fetos con diversos defectos congénitos [Internet]. La Habana: VII Jornada Científica Nacional de

Genética Comunitaria; 2020 [citado 10/02/2023]. Disponible en:

<http://www.geneticacomunitaria2020.sld.cu/index.php/2020/2020/paper/view/123>

29. Armas López M, Elias Sierra R, Rodríguez Collado Y, Elias Armas KS. Morbilidad y mortalidad neonatal por cardiopatías congénitas. Rev Cubana Pediatr [Internet].

2019 [citado 11/03/2023];91(1):e661. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312019000100008&lng=es

30. Zaldivar Garit I, Guerra Sanchez M, Carbó Ordaz AL, Arteaga Domínguez M, Nuñez Hernández D, Velázquez Hernández Y. Cardiopatías congénitas en fetos humanos con defectos extra cardiacos. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado 10/02/2023];26(6):e5620. Disponible en:

<https://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5620/pdf>

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

LLV, YCM: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto, visualización, redacción del borrador original, redacción (revisión y edición).

ARBM: análisis formal, curación de datos.

JASY, FEPM, MKSL: investigación, redacción (revisión y edición).