

Medidas ecográficas tímicas en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías

Dra. Suyen Jimenez Cruz. ¹ [https://orcid.org/ 0000-0002-7564-5781](https://orcid.org/0000-0002-7564-5781)

Dra. Lorna González Herrera. ² [https://orcid.org/ 0000-00020078-1930](https://orcid.org/0000-00020078-1930)

Dra. Leidelen Esquivel Sosa. ³ [https://orcid.org/ 0000-0002-8062-8716](https://orcid.org/0000-0002-8062-8716)

¹ Policlínico Docente Abel Santamaría Cuadrado. Villa Clara. Cuba

² Hospital Materno Mariana Grajales. Villa Clara. Cuba

³ Hospital Provincial Pediátrico José Luis Miranda. Villa Clara. Cuba

RESUMEN

El timo es un órgano del sistema linfático. Su estudio ecográfico es importante para el diagnóstico precoz de alteraciones genéticas. Se realizó estudio con el objetivo de determinar los resultados de la medición ecográfica del timo en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías, a partir de las 15 semanas de gestación en relación a alteraciones genéticas, características maternas y del producto final de la concepción, en el Centro Provincial de Genética en el periodo noviembre 2018 a Marzo del 2020. Se realizó estudio observacional, descriptivo, prospectivo. La población estuvo constituida por 66 gestantes con quince y más semanas de gestación, atendidas en la consulta de ecografía de alto riesgo, en el Centro Provincial de Genética de Villa Clara. La hipoplasia tímica se identificó en el 9.09 %. La hipoplasia tímica tuvo una baja frecuencia, pero se asoció a la menor edad gestacional, y en estos se identificaron marcadores ecográficos de cromosomopatías principalmente a nivel del sistema nervioso central y digestivo, además malformaciones genéticas del sistema respiratorio y cardiovascular, aunque no de cromosomopatías. Solo dependió de la interrupción de embarazo y el peso al nacer extremadamente bajo. En las interrupciones de la gestación por decisión genética, el peso del timo fetal se encontró por debajo del esperado para la edad gestacional, con independencia del sexo del feto.

Palabras clave: ecografía, timo, malformaciones, recién nacido

INTRODUCCIÓN

El timo es un órgano linfoide primario presente en prácticamente todos los vertebrados cuya función primordial es la de dar capacitación inmunológica a los linfocitos T, que son los máximos responsable de la respuesta inmune celular.¹

Es una glándula que se localiza en el mediastino anterior, constituye una parte esencial del sistema inmune del feto. Su función inmunológica lo convierte en un órgano decisivo en el desarrollo y maduración de los linfocitos T en la etapa fetal e infantil.²

El microambiente tímico está acompañado de: células epiteliales tímicas (TEC), fibroblastos, células mieloides tímicas, y células accesorias derivadas de la médula ósea como: linfocitos B, macrófagos y células dendríticas. Por ello, el programa de desarrollo de las células T involucra procesos celulares determinados por cambios coordinados en la expresión de cientos de genes en el timo. Este ejerce una clara influencia sobre el desarrollo y función del sistema linfático y en la respuesta inmunitaria defensiva del organismo. Se conocen tres polipéptidos esenciales secretados en este órgano: la timolina, la timopoyetina y el timosin.^{3,4}

La glándula del timo regula las funciones del aparato digestivo, hígado, vesícula biliar, páncreas, bazo y riñones. Trabaja con el sistema linfático, endocrino, fortalece el sistema inmunológico, y lo hace más efectivo en su lucha contra bacterias, virus, microorganismos. Equilibra el balance entre los glóbulos blancos y rojos, y estimula la circulación sanguínea haciendo disminuir los problemas cardiovasculares.⁵

Imagenológicamente, fue visualizado en fetos por primera vez en 1989 por Felker, quien publicó el primer nomograma del timo fetal que describía el diámetro anteroposterior en un corte axial del tórax fetal a nivel del corte de tres vasos-tráquea.⁶ Posteriormente, De León-Luis y colaboradores lo estudiaron en cohortes de fetos únicos sanos, de ambos sexos.⁷

Chaoui y su grupo, introdujeron en 2011 una técnica sencilla: la razón timo-tórax, obtenida mediante el cociente del diámetro anteroposterior del timo en el corte axial de tres vasos entre el diámetro anteroposterior del tórax en ese mismo corte. Observaron que el valor obtenido es independiente de la edad

gestacional, lo que facilita su uso.⁸ Sin embargo, esta técnica no da una medida real del tamaño del timo, sino relativa al diámetro del tórax.

Paladini, en 2011, describió en el corte de tres vasos-tráquea e incluyendo ambas arterias mamarias internas visualizadas con Doppler color, el timo aparece encuadrado en el Thy-box, delimitado anteriormente por el esternón, lateralmente por las arterias mamarias internas, posteriormente por los tres vasos y la tráquea; esto facilita la medición de los diámetros anteroposterior y transverso. También describió la visualización de timos hipoplásicos mediante este sistema. Esta técnica facilita la delimitación de un territorio anatómico para medir el timo sano o hipoplásico.⁹

Ecográficamente el timo aparece como una estructura hipoecogénica entre el esternón y los grandes vasos delimitándose el tejido pulmonar vecino.

También se puede visualizar auxiliándose del Doppler color a través de la determinación de la llamada caja tímica.^{2,10}

El patrón ecográfico del timo normal, se caracteriza por: 1) variación notable en su tamaño con la edad gestacional, 2) inconstancia de su forma, como se ha descrito en la vida postnatal y 3) la ecogenicidad de su parénquima es levemente hipoecogénico respecto al pulmón adyacente y tiene un fino punteado hiperrefringente que también varía con la edad gestacional.

La medición del diámetro anteroposterior del timo tiene el problema de que en casos de cardiopatías congénitas, sobre todo conotruncales, el corte axial a nivel de los tres vasos muestra un desplazamiento hacia el esternón de estas estructuras, lo que dificulta la correcta medición del timo fetal.¹¹

La medición del perímetro del timo tiene la capacidad de medición de 99%, por encima de la descrita para la medición del diámetro anteroposterior. Un inconveniente es que la técnica requiere aumento del tiempo necesario para la exploración ecográfica y en la práctica, en casos de transmisión ecográfica desfavorable, no siempre es fácil delimitar la totalidad del perímetro del timo. Los trastornos en el desarrollo tímico durante el periodo embrionario se asocian a muerte, anomalías congénitas cardíacas (CC), defectos de la línea media cráneo-facial e inmunodeficiencia combinada severa.¹² Oscila la tasa de detección de CC entre 30 y el 60 % en los países del tercer mundo.¹³

En Cuba, el Programa de Atención Materno Infantil es prioridad del Sistema Nacional de Salud, con tasa de mortalidad infantil por 12 años consecutivos

con valor igual o por debajo de cinco fallecidos menores de un año por cada 1 000 nacidos vivos, en el año 2019 resultó en 5,0 en el país y 4,6 en la provincia Villa Clara. Las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas fueron las principales causas de muerte en el menor de un año, con tasa en el país de 0,8 por 1000 nacidos vivos. De estas las malformaciones congénitas cardiovasculares fueron las principales con tasa de 0,4 por 1000 nacidos vivos.¹⁴

Para mantener y mejorar es necesario el diagnóstico precoz de las malformaciones congénitas y la predicción de posibles complicaciones maternas y fetales en el período perinatal. Ante estos retos se desarrollaron diferentes posibilidades de evaluación ecográfica del timo fetal, sin que hasta ahora se haya alcanzado unanimidad en una técnica ideal. Esta técnica se utiliza en la Provincia Villa Clara, no obstante se necesita de estudios que muestren las evidencias científicas de los resultados de su aplicación y corroborar la relación de los resultados de estas mediciones ecográficas con las alteraciones del embarazo, del feto y recién nacido.

Esta es la razón por la que se propone el siguiente estudio con el propósito de valorar los resultados de la medición ecográfica del timo fetal establecer relación con patologías obstétricas y perinatales, como contribución al diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de afecciones que comprometen la vida de la madre y el feto el periodo perinatal, por lo que se plantea el siguiente problema de investigación:

¿Qué relación existe entre los resultados de la medición ecográfica del timo fetal, con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías a partir de las 15 semanas de gestación y la presencia de alteraciones genéticas, las características maternas y del producto final de la concepción, en el Centro Provincial de Genética en el periodo noviembre 2018 a Marzo del 2020?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar los resultados de las medidas ecográficas del timo en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías, en el Centro Provincial de Genética en el periodo noviembre 2018 a Marzo del 2021.

Objetivos Específicos:

1. Medir del timo fetal a partir de las 15 semanas de gestación en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías.
2. Relacionar los hallazgos imagenológicos de la ecografía del timo y alteraciones genéticas en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías.
3. Discernir la relación de los hallazgos imagenológicos de la ecografía del timo con características maternas en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías.
4. Comprobar la relación de los hallazgos imagenológicos de la ecografía del timo y variables del destino del producto de la gestación en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, prospectivo, en el Centro Provincial de Genética Villa Clara en el período comprendido de octubre del 2018 a octubre del 2021.

Población: Estuvo constituida por 66 gestantes (universo muestral) con una edad gestacional superior a las 15 semanas, con diagnóstico de sospecha de hallazgos ecográficos de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías, atendidas en la consulta de ecografía de alto riesgo, en el Centro Provincial de Genética de Villa Clara, en el período comprendido de noviembre 2018 a Marzo del 2021.

Criterios de inclusión:

- Gestantes en las que fue posible realizar la medición del timo, en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosomopatías con más de 15 semanas.
- Gestantes que brindaron el consentimiento voluntario de participación

Criterios de salida:

- Abandono voluntario de la investigación.
- Gestantes en las que no se pudo completar el seguimiento hasta el momento del parto.

Métodos:

Para la recolección de los datos se utilizó el método de revisión documental, para lo que se empleó como instrumento para la recolección una Guía de Revisión de Documentos (historia clínica, base de datos elaborados por el autor).

Métodos de diagnóstico:

La medición del timo se realizó con ecógrafo ALOKA ALPHA 5 con transductor de 5 Mhz, en gestantes de más de 15 semanas en fetos con diagnóstico ecográfico de malformaciones y/o marcadores genéticos de cromosopatías, en la vista ecocardiográfica de tres de vasos, en corte transversal del tórax fetal a nivel de mediastino superior a la altura de la salida de los grandes vasos y la tráquea. Se midió en todos los casos el Diámetro transversal, Diámetro anteroposterior, Índice timo-Tórax (Razón entre el diámetro anteroposterior del timo y el diámetro anteroposterior del tórax fetal, normal en un rango entre 0.30-0.52). Además se midió el perímetro y área según permite el programa del equipo. Estas gestantes fueron seguidas hasta el término de su embarazo, para evaluar si padecían de alguna enfermedad obstétrica durante el embarazo o al momento del parto. En los casos que fueron posibles se realizó el estudio de cariotipo fetal. Se corroboró si existía concordancia del diagnóstico ecográfico de malformaciones congénitas e hipoplasia tímica con los resultados de anatomía patológica, en las gestaciones que culminaron por una interrupción de la gestación de causa genética y en las muertes fetales.

Variables:

- **Ecografía del timo fetal.**
- **Diámetro transverso del timo**
- **Diámetro anteroposterior del timo**
- **Perímetro del timo**
- **Índice timo-tórax**

Escala:

- Menor de 0.30: Hipoplasia
- De 0.30 a 0.52: Normal
- Mayor de 0.52: Hiperplasia
- **Genéticas**
- **Marcadores ecográficos de cromosopatías**

Escala:

- Renal: (pielectasia)
- Digestivo: (aumento de la ecogenicidad intestinal)
- Cardiovascular: (foco ecogénico intracardíaco)
- Sistema Nervioso Central: (quiste plexo coroides, ventriculomegalia, pliegue nuchal aumentado)
- Otros: (polihidramnios, oligoamnios, CIUR (crecimiento intrauterino retardado))

○ **Malformaciones genéticas**

Escala:

- Sistema cardiovascular: (tetralogía de Fallot, transposición de grandes vasos, comunicación interventricular).
- Sistema nervioso central (SNC): (síndrome de Dandy Warker, holoprocencefalia alobar, microcefalia, quiste aracnoideo, agenesia del cuerpo calloso).
- Sistema genitourinario: (hidronefrosis, doble sistema pielocalicial, dilatación vesical, ectopia renal, quiste renal simple, enfermedad quística renal, agenesia renal).
- Sistema ostiomioarticular: (Pie varo equino bilateral).
- Sistema respiratorio: (derrame pleural, malformación adenomatoidea quística pulmonar, hernia diafragmática).
- Sistema digestivo: (calcificación hepática, calcificaciones abdominales, calcificaciones de las asas, asa dilatada, ascitis)
- Otras: (variz de la vena umbilical, quiste anexial)

○ **Cromosomopatías**

Escala:

- Trisomía 21
- Trisomía 18

➤ **Maternas**

○ **Edad gestacional al parto**

Escala:

- Menor de 37 semanas
- De 37 a 39.9 semanas

- De 40 y más semanas
- **Producto de la gestación**
- **Interrupción del embarazo**

Escala:

- Sí
- No
- **Nacido vivo**

Escala:

- Nacido vivo
- Óbito fetal
- **Peso del producto de la gestación**

Escala:

- Menos de 1000 gramos
- De 1000 a 2499 gramos
- De 2500 a 3999 gramos
- De 4000 y más gramos

Técnicas de procesamiento y análisis de la información:

Se organizó la información en un fichero automatizado de datos, para ello se utilizó el programa MICROSOFT EXCEL, y el programa SPSS (Statistical Packed For Social Cience), versión 19.0 para WINDOWS .

Para el procesamiento de la información se utilizó además programa EPIDAT (Programa para el análisis epidemiológico de los datos tabulados), versión 3.0.

Las variables se resumieron por medio de números absolutos y porcentajes y medidas de resumen para datos cuantitativos como la media y desviación típica.

Se empleó prueba de hipótesis:

➤ Prueba no paramétrica de asociación entre dos variables categóricas (cualitativas) con el fin de establecer asociación entre estas. (Estadístico Chi Cuadrado).

➤ Prueba Paramétrica ANOVA para la comparación múltiple de medias, con el cálculo del estadígrafo F. Fue aplicada una vez probado los supuestos de distribución normal de las variables, independencia de las observaciones y homocedasticidad de las varianzas.

➤ Prueba de comparación de medias para una muestra con un valor de Prueba (estadístico t student).

La decisión estadística fue tomada en relación al valor de la significación (p) del estadígrafo calculado en comparación con la significación fijada para la prueba (0,05). La interpretación se realizó de la siguiente forma:

Altamente significativa: Si $p < 0,001$

Muy significativa: Si $0,001 \geq p < 0,01$

Significativa: Si $0,01 \geq p < 0,05$

No significativa: Si $p \geq 0,05$.

La información resumida a través de distribuciones de frecuencia que se muestra en cuadros estadísticos y figuras.

Código de ética de la Investigación:

El estudio se rigió por los principios éticos de la investigación biomédica, lo establecido en la Declaración de Helsinki, promulgada en 1964 y enmendada en 1975, con la Organización Mundial de la Salud OMS y la última versión correspondiente a la 52^{da} Asamblea General de Edimburgo, Escocia, Octubre del 2000. Además, se regirá por las regulaciones estatales del Ministerio de Salud Pública (MINSAP), vigentes en la República de Cuba.

En la investigación se cumplió con los siguientes principios éticos:

- Principio de la beneficencia/no maleficencia
- Principio, respeto y la autonomía
- Principio de justicia

RESULTADOS

Cuadro 1 Medición ecográfica del timo fetal según edad gestacional al realizar la ecografía

Ecografía del timo fetal		Edad gestacional al US (semanas)			Total (n=66)
		Menos de 30 (n=50) 75.76%)	30 a 36.6 (n=14) (21.21%)	37 a 39.6 (n=2) (3.03%)	
Diámetro transverso del timo (mm)	Media	16.52	22.54	33.50	18.31
	Desv típica	6.16	7.04	3.54	7.22
Diámetro anteroposterior del timo (mm)	Media	10.14	14.71	20.00	11.41
	Desv típica	3.14	4.77	0	4.22
Área del timo (cm) ²	Media	1.68	3.26	5.49	2.13
	Desv típica	0.99	1.72	0.44	1.46
Perímetro del timo (mm)	Media	50.23	67.19	95.50	55.20
	Desv típica	17.10	23.19	10.61	20.73

Fuente: Historias clínicas

Total de gestantes: 66

Cuadro 2 Comportamiento del índice timo tórax según edad gestacional al realizar la ecografía

Índice timo tórax	Edad gestacional al US (semanas)						Total	
	Menos de 30		30 a 36.6		37 a 39.6		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
< 0.30	6	9.09	0	0.00	0	0.00	6	9.09
0.30 a 0.52	42	63.64	12	18.18	2	3.03	56	84.85
> 0.52	2	3.03	2	3.03	0	0.00	4	6.06
Total	50	75.76	14	21.21	2	3.03	66	100

Fuente: Historias clínicas

Cuadro 2.1 Percentiles del índice timo tórax según edad gestacional al realizar la ecografía

Percentiles para ITT	General	Edad gestacional al US (semanas)		
		Menos de 30	30 a 36.6	37 a 39.6
Pc 5	0.26 mm	0.23 mm	0.34 mm	0.45 mm
Pc 25	0.35 mm	0.34 mm	0.40 mm	0.45 mm
Pc 50	0.42 mm	0.40 mm	0.45 mm	0.48 mm
Pc 75	0.46 mm	0.44 mm	0.50 mm	0
Pc 90	0.51 mm	0.49 mm	0.59 mm	0

Cuadro 3 Comportamiento del índice timo tórax según marcadores ecográficos de cromosopatías

Marcadores ecográficos de cromosopatías	Índice timo-tórax						Total (n=66)	
	< 0.30 (n=6)		0.30 a 0.52 (n=56)		> 0.52 (n=4)		Nº	%
	Nº	%	Nº	%	Nº	%		
Sist nervioso central	1	16.67	17	30.36	0	0.00	18	27.27
Renal	0	0.00	7	12.50	1	25.00	8	12.12
Digestivo	1	16.67	5	8.93	0	0.00	6	9.09
Cardiovascular	0	0.00	2	3.57	0	0.00	2	3.03
Otros	1	16.67	5	8.93	0	0.00	6	9.09

Fuente: Historias clínicas

Cuadro 4 Comportamiento del índice timo tórax según malformaciones genéticas

Sistema de órganos	Malformaciones genéticas	Índice timo-tórax					
		< 0.30 (n=6)		0.30 a 0.52 (n=56)		> 0.52 (n=4)	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
Genitourinario (n=12) (18.18%)	Hidronefrosis	0	0	4	7.14	0	0
	Quiste renal simple	0	0	3	5.36	0	0
	Doble Sistema pielocalicial	0	0	1	1.79	0	0
	Dilatación vesical	0	0	1	1.79	0	0
	Ectopia renal	0	0	1	1.79	0	0
	Enfermedad quística renal	0	0	1	1.79	0	0
	Agenesia renal	0	0	1	1.79	0	0
Cardiovascular (n=7) (10.61%)	Tetralogía de Fallot	1	16.67	2	3.57	0	0
	Transposicion de grandes vasos	1	16.67	1	1.79	0	0
	Comunicación interventricular	0	0	2	3.57	0	0

Respiratorio (n=6) (9.09%)	Hernia diafragmática	2	33.33	1	1.79	0	0
	Derrame pleural	0	0	2	3.57	0	0
	Malf adenomatoidea quística pulmonar	0	0	0	0	1	25.00
Nervioso central (n=5) (7.58%)	Dandy Warker	0	0	0	0	1	25.00
	Holoprocencefalia alobar	0	0	1	1.79	0	0
	Microcefalia	0	0	1	1.79	0	0
	Quiste aracnoideo	0	0	1	1.79	0	0
Digestivo (n=5) (7.58%)	Agenesia del cuerpo caloso	0	0	1	1.79	0	0
	Calcificación hepática	0	0	1	1.79	0	0
	Calcificaciones abdominales	0	0	1	1.79	0	0
	Calcificaciones de las asas	0	0	1	1.79	0	0
	Asa intestinal dilatada	0	0	1	1.79	0	0
SOMA (n=2) (3.03%)	Ascitis	0	0	1	1.79	0	0
	Pie varo equino bilateral	0	0	2	3.57	0	0
Otros (n=4) (6.06%)	Variz de la vena umbilical	0	0	0	0	1	25.00
	Quiste anexial	0	0	3	5.36	0	0

Fuente: Historias clínicas

Cuadro 5 Comportamiento del índice timo tórax según destino del producto de la gestación

Destino del producto de la gestación	Índice timo-tórax						Total (n=66)		
	< 0.30 (n=6)		0.30 a 0.52 (n=56)		> 0.52 (n=4)				
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Interrupción de embarazo	No	2	3.03	46	69.70	3	4.55	51	77.27
	Sí	4	6.06	10	15.15	1	1.52	15	22.73
Nacido vivo	Nacido vivo	2	3.03	46	69.70	3	4.55	51	77.27
	Óbito fetal	0	0.00	1	1.52	0	0.00	1	1.52

Fuente: Historias clínicas

Cuadro 6 Comportamiento del índice timo tórax según peso del producto de la gestación

Peso del producto de la gestación	Índice timo-tórax						Total (n=66)	
	< 0.30 (n=6)		0.30 a 0.52 (n=56)		> 0.52 (n=4)			
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 1000 g	3	4.55	9	13.64	1	1.52	13	19.70
1000 a 2499 g	0	0.00	4	6.06	0	0.00	4	6.06
2500 a 3999 g	2	3.03	39	59.09	1	1.52	42	63.64
≥ 4000 g	0	0.00	4	6.06	2	3.03	6	9.09

Fuente: Historias clínicas

DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

En la literatura se plantea el criterio de que la biometría fetal tímica se correlaciona de forma directamente proporcional con la edad gestacional y el resto de biometrías fetales.^{7,15} En este estudio, la exploración ecográfica del timo fetal se realizó en el 75.76 % de las gestaciones y en correspondencia a lo planteado anteriormente, se observó aumento de los parámetros morfométricos del timo en relación con la mayor edad gestacional, según se muestra en el cuadro 1.

En el estudio realizado por Piña Loyola y colaboradores,¹⁶ de 147 casos estudiados, el 62,6 % pertenecían a las edades gestacionales entre las 21 a 28 semanas; el 30,6 % a más de 28 semanas y sólo el 6,8 % se encontraban entre las 17 a 20,6 semanas. Demostró que a mayor peso del feto y edad gestacional aumentan los valores de todas las dimensiones del órgano.

Cabe señalar que en los estudios mencionados, las muestras incluyen un número mayor de fetos, y en el estudio actual fueron 66, lo que puede marcar algunas diferencias en cuanto a la distribución normal de las variables, que se muestra mejor a medida que el tamaño de muestra es mayor. No obstante se observan resultados similares a estos estudios.

El diámetro transverso del timo, en el presente estudio; presentó valor medio 23.44 ± 7.16 mm, significativamente menor ($p = 0.0000$) en comparación a la investigación de Akemi,²³ que reporta media de 31.62 ± 4.5 mm.

El perímetro también mostró diferencias significativas ($p = 0.0000$), con media de 68.99 ± 19.38 mm, inferior al estudio de Akemi, con media 89.96 ± 14.05 mm. Se considera que la diferencia se debe a la diferencia de diseño en los estudios.

Varios autores comentan que la medición del índice timo-tórax puede realizarse en el segundo y tercer trimestre, constituyendo una ventaja sobre otros métodos porque al tratarse de una proporción, no necesita el establecimiento de valores para cada edad gestacional, las cuales obligan a trabajar con tablas por percentiles. Además, tiene utilidad en el caso de las cardiopatías troncoconales porque no se modifica con estas como el diámetro anteroposterior.²

En el estudio que se discute el índice timo tórax presentó valores normales en el 84.85 %, la hipoplasia tímica tuvo una frecuencia del 9.09 % y la hiperplasia

del 6.06 %. Al distribuir la muestra según los percentiles, en el cuadro 2.1 se observa un comportamiento desde un percentil 5 en 0.26 a un percentil 90 en el valor 0.51, similar a los valores de referencia.

González Herrera L y colaboradores,² realizan esta medición a embarazadas riesgo de anomalías congénitas, encontrándose un índice menor de 0,30 en el 9.03 % en el segundo trimestre, resultado que coincide en el presente estudio. Encuentra además un 1.8 % de los fetos con hipoplasia tímica en el tercer trimestre, no coincidiendo en el estudio que se discute.

En fetos con cardiopatías conotruncuales, la razón timo-tórax tiene gran valor en referido por autores como Ramaekers P,¹⁷ y Hautala¹⁸ Meller C.¹⁹

En la casuística estudiada, en los pacientes con hipoplasia tímica se identificaron marcadores ecográficos de cromosopatías (cuadro 3) en relación al índice timo-tórax. Los marcadores del SNS fueron los predominantes en el 27.27 %, seguido de los renales (12.12 %) y del sistema digestivo (9.09 %), además 5 casos con polihidramnios y un CIUR .

Autores como González Herrera L y colaboradores,² encuentran imagen de sospecha de cardiopatía en 5 fetos con hipoplasia del timo, representando un 33,3 %, algo superior al determinado en la actual investigación.

En el estudio que se discute, los marcadores cardiovasculares solo se identificaron en dos fetos (3.03 %), los que tuvieron un índice timo tórax en el rango de los valores normales.

Sin embargo, las gestantes con imagen de sospecha de cardiopatía en el ultrasonido de la atención primaria ha sido reconocido internacionalmente como el principal criterio para estudio ecocardiográfico fetal especializado, y por tanto, es un hallazgo frecuente en los motivos de consulta de los casos con un índice timo-tórax menor o igual a 0,30, lo que se explica precisamente por la relación de las cardiopatías congénitas con los trastornos del timo.

En el estudio que se discute, las malformaciones genéticas (cuadro 4) que más se identificaron se encontraban a nivel de sistema genitourinario (18.18 %) y cardiovascular (10.61 %). No obstante la hipoplasia del timo fue presentada principalmente en la hernia diafragmática en 33.33 % y en dos fetos con malformaciones cardiovasculares, cada una representaron el 16.67 % de los seis casos con hipoplasia.

La hiperplasia del timo se identificó en dos fetos con malformaciones congénitas, una a nivel del Sistema Respiratorio y otro con malformación de sistema nervioso central

La hipoplasia tímica en los fetos con hernia diafragmática congénita se debe a la compresión de las estructuras del mediastino, por el desplazamiento de los órganos abdominales a la cavidad torácica, a través del defecto diafragmático presente.¹⁹

En la literatura se plantea que la hernia diafragmática que afecta a 1 de cada 2 200 recién nacidos, presentándose de forma aislada o como parte de un síndrome de alteración cromosómica, con elevada morbimortalidad perinatal. En cuanto a las malformaciones cardiovasculares, se coincide con los resultados de González Herrera L y colaboradores,² quienes determinan las malformaciones cardiovasculares en los fetos con hipoplasia del timo. Identificaron dos con Comunicación Interventricular (CIV), uno con Tetralogía de Fallot, y uno con ambas. Además identifican la presencia de malformaciones congénitas estructurales en tres de los casos con hipoplasia tímica (18,7%), todas malformaciones del sistema nervioso central, dos casos con holoprosencefalia asociados además a una trisomía 18.

La literatura refiere una fuerte asociación de la hipoplasia tímica con las cardiopatías troncoconales y del arco aórtico. La asociación de ambas enfermedades puede ser considerada como marcador ecográfico para la detección de Síndrome de Di George. El hallazgo de cardiopatías es muy frecuente en este síndrome, donde se presentan: hipoplasia tímica, defectos faciales, cardiopatías conotruncales, alteraciones renales e inmunológicas. Muchos pacientes con este síndrome en la etapa adulta cursan con hipotiroidismo, lo cual demuestra la relación entre la disfunción tímica y tiroidea.²⁰

Desde 1968, Di George, endocrinólogo infantil describió la asociación en tres pacientes de aplasia de timo, hipoparatiroidismo y cardiopatía congénita en niños que no sobrevivieron y atribuyó estos hallazgos a un anormal desarrollo del tercer y cuarto arco branquial.²¹

Cada vez se está avanzando más en el estudio de las bases genéticas de las cardiopatías congénitas, Quizá el caso más conocido sea el de la microdelección del brazo largo del cromosoma 22 (22q11) relacionada con la

aparición de cardiopatías congénitas conotruncales y del arco aórtico, así como con cuadros sindrómicos como el Síndrome de DiGeorge o el Síndrome Velocardiofacial, agrupándose todos ellos como Síndrome CATCH-22 (defectos cardiacos, anomalías faciales, hipoplasia de timo, fisura del paladar e hipocalcemia.^{22,23}

En el estudio que se analiza, se corroboró la presencia de cromosomopatías, solo en tres casos, dos con Trisomía 21 y uno con trisomía 18. Todos con valores normales del índice timo tórax, como se muestra en el cuadro 5.

Al respecto González Herrera L y colaboradores,² en los fetos con hipoplasia tímica, corrobora enfermedades genéticas en cuatro de estos(una Trisomía 21, dos con Trisomía 18 y uno con Trisomía 13.

Los resultados encontrados en dos fetos con trisomía 18 y trisomía 21 concuerdan con los informes de la literatura.

Al buscar características del destino del producto de la gestación (cuadro 5), la interrupción del embarazo se realizó en el 22.73 %, 14 por decisión genética y uno por óbito fetal, asociado de forma significativa a la presencia de hipoplasia tímica.

Las interrupciones fueron realizadas en fetos con malformaciones cardiovasculares, malformaciones del SNC, malformaciones respiratorias y en los casos con Trisomía 21 y Trisomía 18.

El óbito fetal ocurrió en un feto que presentaba varias malformaciones genéticas (dilatación vesical, hidronefrosis, calcificaciones abdominales y comunicación interventricular.

Se encuentra coincidencia en la literatura consultada con González Herrera L y colaboradores.² Estos autores informan la terminación de la gestación de 16 gestantes con índice timo-tórax menor o igual a 0,30 con diagnóstico de cardiopatías en cuatro casos (25 %, de 16 fetos con hipoplasia tímica), dos tetralogías de Fallot y dos comunicaciones interventriculares; en tres de estos casos el diagnóstico se confirmó por anatomía patológica. Además hallaron que en un total de 4 casos con índice timo-tórax disminuido, se realizó el diagnóstico dos casos de trisomía 18 y una trisomía 13.

En el cuadro 6 se muestra el peso del producto de la gestación en el momento de la expulsión, con predominio del normopeso en el 63.64 %. Sin embargo existió correlación significativa entre estas variables.

CONCLUSIONES

Las mediciones ecográficas del timo fetal fueron realizadas generalmente entre las 15 y 30 semanas. La hipoplasia tímica tuvo una baja frecuencia, pero se asoció a la menor edad gestacional, identificándose marcadores ecográficos de cromosopatías principalmente a nivel del SNC central y digestivo, sistema respiratorio y cardiovascular y no de cromosopatías.

Solo dependió de las variables maternas, interrupción de embarazo y el peso al nacer extremadamente bajo. En las interrupciones de la gestación por decisión genética, el peso del timo fetal se encontró por debajo del esperado para la edad gestacional, con independencia del sexo del feto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pintado Recarte M del P, León Luis JA. Estudio ecográfico del timo fetal. Relevancia clínica de la hipoplasia y/o involución tímica fetal en gestantes diabéticas con tratamiento insulínico. Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, 2013. [citado 2021 Jun 02]; Disponible en: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiH8bDo7crxAhVMmmoFHSIpBXMQFjAAegQIBBAD&url=https%3A%2F%2Feprints.ucm.es%2Fid%2Feprint%2F224..99%2F&usg=AOvVaw33LXyiBwD47NAmonxXK5TB>
2. González Herrera L, Herrera Martínez M, Estrada López K, Hernández Moreno V, Vega LL, Oliva Brett HJ. Utilidad de la medición del timo fetal en el diagnóstico de anomalías congénitas y enfermedades obstétricas. *Medicentro Electrónica* [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Jun 02]; 24(2): 229-249. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30432020000200229&lng=es. Epub 01-Abr-2020
3. Khalil A, Rodgers M, Baschat A, Bhide A, Gratacos E, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in twin pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Feb;47(2):247-63. doi: 10.1002/uog.15821. Erratum in: *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018 Jul;52(1):140. PMID: 26577371. [citado 2021 Jun 02]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26577371/>
4. Chung L, Maestas DR Jr, Housseau F, Elisseeff JH. Key players in the immune response to biomaterial scaffolds for regenerative medicine. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 May 15;114:184-192. doi: 10.1016/j.addr.2017.07.006. Epub 2017 Jul 13. PMID: 28712923. [citado 2021 Jun 02]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28712923/>
5. Villasmil R, Mejía-Montilla E, Santos-Bolívar J, Torres-Cepeda D, Suárez-Torres I, et al. Diámetro transversal del timo fetal en el segundo trimestre del embarazo en mujeres que posteriormente desarrollan preeclampsia. *Clin Invest Gin Obst*; 44 (1): 2-7. 2017. Consulta [20 marzo 2021]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-diametro-transversal-del-timo-fetal-S0210573X15000581>

6. Felker RE, Cartier MS, Emerson DS, Brown DL. Ultrasound of the fetal thymus. *J Ultrasound Med* 1989;8 8(12):669–73. Consulta [20 marzo 2021]. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/jum.1989.8.12.669>
7. Muñoz-Chápuli M, Gámez F, Bravo C, Ortiz L, Pérez R, De León-Luis JA. The thy-box for sonographic assessment of the fetal thymus: nomogram and review of the literature. *J Ultrasound Med*. 2015 May;34(5):853-8. doi: 10.7863/ultra.34.5.853. PMID: 25911720. Consulta [20 marzo 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911720/>
8. Chaoui R, Heling KS, Sarut López A, Thiel G, Karl K. The thymic –thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletions 22q11. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37:397-403. Consulta [20 marzo 2021]. Disponible en:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8952#>
9. Paladini D. How to identify the thymus in the fetus: the thy-box. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Apr;37(4):488-92. doi: 10.1002/uog.8854. Epub 2011 Jan 25. PMID: 20954168. Consulta [15 Abr 2021]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20954168/>
10. Myers R, Hutter J, Matthew J, Zhang T, Uus A, et al. Assessment of the fetal thymus gland: comparing MRI-acquired thymus volumes with 2D ultrasound measurements, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* (2021), ISSN 0301-2115, Consulta [15 Abr 2021]. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211521003055>
11. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco ME, Manzoli L, Scambia G, Cagnacci A, D'antonio F. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018 Feb;97(2):111-121. doi: 10.1111/aogs.13249. Epub 2017 Dec 6. PMID: 29057456. [citado 2021 Jun 04]; Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29057456/>
12. Ramaekers P, Mannaerts D, Jacquemyn Y. Re: Prenatal detection of congenital heart disease--results of a national screening programme. *BJOG*.

2015 Sep;122(10):1420-1. doi: 10.1111/1471-0528.13416. PMID: 26307475.
[citado 2021 Jun 12]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26307475/>

13. Van Velzen CL, Ket JCF, Van de Ven PM, Blom NA, et al. Systematic review and meta-analysis of the performance of second-trimester screening for prenatal detection of congenital heart defects. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 140(2):137-45. [citado 2021 Jun 12];
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijgo.12373>

14. Zych-Krekora K, Krekora M, Słodki M, Grzesiak M, Kaczmarek P, Zeman K et al. Nomograms of the fetal thymus for clinical practice. *Archives of Medical Science.* 2019. doi:10.5114/aoms.2019.86189. [citado 2021 Feb 09]. Disponible en: <https://www.archivesofmedicalscience.com/Nomograms-of-the-fetal-thymus-for-clinical-practice,109281,0,2.html#ungrouped>

15. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. Inmunología perinatal. *Femina*; 42(4): 185-192, jul-ago. 2014. [citado 2021 Feb 09]. Disponible en:
<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-737135?lang=es>

16. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(2):e149-e161. [citado 2021 Jun 12]; Disponible en:
<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n2a17e.pdf>

17. Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud, 2019. La Habana, Cuba, 2020. [citado 2021 Mar 27]. Disponible en: <http://bvscuba.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>

18. Ibarra-Pérez C, Kelly-García J, Fernández-Corzo MA. Guía diagnóstico-terapéutica: Tumores y masas del mediastino. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2001;14(3):172-177. [citado 2021 Mar 27]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=6182>

19. Tangshewinsirikul C, Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. *J Clin Ultrasound.* 2017 Mar 4;45(3):150-159. doi: 10.1002/jcu.22419. Epub 2016 Nov 10. PMID: 27862004. citado [2021 Abr 05]. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862004/>

20. David Wright, Min Yi Tan, MD; Neil O’Gorman, MD; Liona C. Poon, MD; Argyro Syngelaki, PhD; Alan Wright, PhD; Kypros H. Nicolaidis, MD. Predictive performance of the competing risk model in screening for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2019. [citado 2021 Abr 05]. DOI 10.1016/j.jajog.2018.11.1087.

Disponible en:

https://www.researchgate.net/publication/328948347_Predictive_performance_of_the_competing_risk_model_in_screening_for_preeclampsia

21. Boillos Calvo MJ, Duaso T, González de Agüero Laborda R. Aplicación de la tele-ecografía 3D al cribado y diagnóstico prenatal de cardiopatías congénitas. Tesis Doctoral, Universidad de Zaragoza, España, 2016. [citado 2021 Abr 05]. Disponible en:

https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwj_ne6zwMrxAhVpmGoFHXqKApkQFjAAegQIBBAD&url=https%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fservlet%2Ftesis%3Fcodigo%3D115009&usg=AOvVaw0Upy6YaPK6PBAaGVvPtQCc

22. Corona Carnero Y, Pérez Corona RE, Fiallo Delgado LY. Asociación de defectos cardíacos con síndromes genéticos y su utilidad en el diagnóstico prenatal. *Rev Cuba Obstetr Ginecol* [Internet]. 2018 [citado 4 Jul 2021]; 44(1):[aprox. 0 p.]. Disponible en:

<http://www.revGINECOBstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/315>

23. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4-chamber and 3-vessel and trachea views. *J Ultrasound Med*. 2015 Apr;34(4):585-94. doi: 10.7863/ultra.34.4.585. PMID: 25792573. citado [2021 Abr 05]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25792573/>