



Historia del diagnóstico de hipoplasia del timo en Cuba: avances y contribuciones científicas

Odalis María de la Guardia Peña,¹ Laura Ruiz Villegas,² Alexis Labrada Rosado,³ Yenisey Triana Marrero⁴

¹Especialista de I y II grado en Inmunología. Profesora e Investigadora Auxiliar. Máster en Enfermedades Infecciosas. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba. Dirección electrónica: odalism@infomed.sld.cu

²Licenciada en Biología. Aspirante a Investigador. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

Doctor en Ciencias. Centro Nacional de Biopreparados. Bejucal, Mayabeque, Cuba
Especialista de I grado en Inmunología. Profesora e investigadora Asistente. Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba

Resumen

Hace aproximadamente 30 años, se reportó el empleo de mediciones del timo por ultrasonografía como método para evaluar inmunológicamente a niños menores de 7 años con infecciones frecuentes. Para describir la evolución del diagnóstico y manejo de la hipoplasia del timo en Cuba, se realizó una revisión bibliográfica, empleando el método histórico-lógico. Se revisaron las bases de datos SciELO, PubMed y el motor de búsqueda de Google Académico. Se utilizaron los descriptores "hipoplasia de timo", "ultrasonografía", "infecciones respiratorias", "inmunodeficiencias". Se seleccionaron 35 artículos, según su relevancia; el 75 % fue de los últimos 5 años. Se tuvieron en cuenta los aspectos éticos. Contribuciones únicas de Cuba al diagnóstico de hipoplasia tímica: 1- Pioneros en la introducción de la ultrasonografía tímica para evaluar la inmunidad celular en niños. 2- Se desarrollaron los rangos de normalidad del tamaño del timo, específicos para población pediátrica cubana. 3- Se ha logrado un enfoque integral combinando la evaluación ecográfica y estudios inmunológicos como la citometría de flujo. 4- Se implementó el uso de Biomodulina T® como tratamiento de elección. 5- Se logró la aprobación de la indicación del producto y el esquema posológico por el CECMED y su inclusión en el Formulario Nacional de Medicamentos. 6- Se han desarrollado protocolos diagnósticos y terapéuticos adaptados a la realidad epidemiológica. La historia del diagnóstico de hipoplasia tímica en Cuba ejemplifica cómo la investigación médica ha desarrollado herramientas accesibles y efectivas para evaluar la función inmunológica.

Introducción

La hipoplasia del timo es un hallazgo radiológico, que en niños en la primera infancia, se asocia a disminución de algunos parámetros de la respuesta inmune celular y humoral y a la aparición frecuente de cuadros infecciosos fundamentalmente respiratorios. La hipoplasia tímica, aunque no es una entidad de alta incidencia/prevalencia, constituye una afección de importante impacto social. Tiene grandes repercusiones para los niños que la padecen, sus familiares y el sistema de salud, por los gastos que estas ocasionan en tratamientos, antibióticos, y estadía hospitalaria, siendo en muchos casos enfermedades infecciosas graves que pueden poner en riesgo la vida de estos niños.

La historia del diagnóstico de la hipoplasia tímica en Cuba representa un caso paradigmático de cómo la investigación médica nacional ha desarrollado herramientas innovadoras y alternativas para evaluar la función inmunológica en la población pediátrica, en los primeros años de la vida. Este artículo traza la evolución de estos métodos diagnósticos, desde sus primeros reportes hasta los





algoritmos actuales, destacando las contribuciones científicas cubanas que han permitido establecer parámetros normativos y protocolos de manejo para esta condición.

Desarrollo

Los inicios: Ultrasonografía como herramienta diagnóstica de la robustez de la inmunidad (1990-2004)¹⁻⁵

Hace aproximadamente 20 años, un grupo de médicos investigadores cubanos reportó por primera vez el empleo de mediciones del timo por ultrasonografía como método válido para la evaluación inmunológica de niños menores de 7 años con cuadros de infecciones frecuentes, principalmente respiratorias. Este trabajo pionero, desarrollado en el Hospital Pediátrico Angel Arturo Aballí, marcó un hito en el abordaje diagnóstico de las inmunodeficiencias en la isla.

En la última década del siglo pasado comenzaron a aparecer en la literatura del país artículos donde se evidenciaba el uso de la ecografía de timo en relación con niños con infecciones recurrentes; el primer trabajo reportado en 1999, estudiaba 283 niños y los valores de referencia usados fueron los obtenidos por el grupo del CRIN en Bolivia, estableciéndose tres grupos:^{2,3}

- Grupo 1: Deficiente severo (área tímica menor de 700 mm²).
- Grupo 2: Deficiente moderado (área tímica entre 700 mm² y 1 000 mm²).
- Grupo 3: Normal (área tímica mayor de 1000 mm²).

Ya en el año 2004 Rabasa Pérez y colaboradores⁵ estudiaron 122 niños supuestamente sanos entre 8 meses y 6 años, definiendo con mayor precisión los valores normales del área de la silueta tímica y el índice tímico de niños cubanos sanos y se establece que, para el área de la silueta tímica medida por ultrasonografía, eran: 1010.6 - 1425.4 mm² (1218 ± 207.4 mm²) y en caso de estar disminuida quedaba enmarcada en tres grupos clínicos:

- Hipoplasia leve: 800-999 mm²
- Hipoplasia moderada: 500-799 mm²
- Hipoplasia grave: <500 mm²

Consolidación de los estándares diagnósticos (2005-2010)

El trabajo inicial fue seguido por estudios más amplios que consolidaron la ultrasonografía como herramienta clave en la evaluación inmunológica pediátrica.

Cristian y Rabasa,⁶ los autores de dicho material, mostraron que el 73,4 % de los niños estudiados presentaba áreas tímicas disminuidas y clínicamente infecciones respiratorias altas y enfermedad diarreica crónica. Ya desde esa fecha también comenzó a correlacionarse la disminución de inmunoglobulinas con la disminución del timo: 37,8 % de la muestra presentaba valores inferiores de los niveles de inmunoglobulinas séricas establecidos para su edad, predominando el déficit de inmunoglobulina A (IgA).

Durante este período, se demostró que:

1. La medición ecográfica del timo era reproducible, segura y no traumática
2. Los niños con timo pequeño (<1000 mm²) muestran mayor susceptibilidad a infecciones, incluso en frecuencias superiores a lo reportado como normal en textos pediátricos
3. El tamaño tímico podía ser un marcador de competencia inmunológica o de salud general

Estos hallazgos llevaron a la introducción rutinaria de la medición ecográfica del





timo en el estudio de pacientes pediátricos con signos de alarma para inmunodeficiencia primaria o secundaria en las consultas especializadas.

Correlación clínica y epidemiológica (2010-2020)⁷⁻¹¹

Entre 2010 y 2020, las investigaciones cubanas se enfocaron en establecer correlaciones entre el tamaño tímico y diversas variables clínicas y epidemiológicas. Un estudio retrospectivo en niños de 1-6 años con enfermedad respiratoria encontró que:

- No había relación entre hipoplasia tímica y el sexo de los pacientes estudiados.
- La hipoplasia leve y moderada eran más frecuentes en niños con enfermedad respiratoria grave.
- Los factores asociados incluían lactancia materna inefectiva, antecedentes de atopia, embarazo de riesgo, prematuridad y exposición a humo de tabaco

Otra investigación transversal analítica en 73 niños con infecciones recurrentes mostró que:

- El 65.8% de la muestra presentaba hipoplasia tímica.
- La lactancia menor a 6 meses cuadruplicaba el riesgo de hipoplasia moderada-o severa.
- Existía correlación directa entre el área tímica y el tamaño/peso del niño.
- Los valores de linfocitos T CD3+ disminuían en casos de hipoplasia.

Estos trabajos confirmaron que el tamaño del timo, evaluado por ultrasonografía, era un predictor importante de la competencia inmunológica en niños cubanos. Un avance significativo en este período fue la incorporación de la Biomodulina T®, un inmunomodulador cubano desarrollado a partir de fracciones tímicas bovinas para estimular el aumento del tamaño del timo.

Desarrollo de algoritmos diagnósticos y terapéuticos (2020-actualidad)¹²⁻¹⁷

La acumulación de experiencia clínica durante más de 12 años de trabajo en inmunología pediátrica permitió al equipo del IHI desarrollar un algoritmo integral para el diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia tímica, asociada o no a inmunodeficiencia.

Este algoritmo considera:

1. Evaluación inicial: medición ecográfica del área tímica y clasificación del grado de hipoplasia
2. Estudios complementarios: Cuantificación de subpoblaciones linfocitarias (CD3+, CD4+, CD8+, CD19+) por citometría de flujo
3. Manejo según severidad:
 - o Hipoplasia grave (<500 mm²): Tratamiento inmediato aunque no haya otros defectos inmunológicos
 - o Hipoplasia asociada a inmunodeficiencia primaria: Protocolo específico para el defecto inmune
4. Seguimiento: Evaluación ecográfica cada 3-4 meses para monitorizar respuesta

Entre los años 2018 y 2023 se desarrolló un ensayo clínico con los objetivos de determinar los cambios inducidos por la Biomodulina T en relación con el área tímica por ultrasonografía, evaluar la respuesta clínica al tratamiento en relación con el tipo y número de infecciones, posible etiología, necesidad de tratamiento antibiótico y su vía de uso y la necesidad de ingreso hospitalario, así como determinar los cambios inducidos por la Biomodulina T, en la respuesta inmune celular; en los pacientes con inmunodeficiencia celular e identificar y clasificar los eventos adversos a la administración del producto en investigación.





El mencionado ensayo clínico concluyó con evidencias de que el tratamiento con Biomodulina T era efectivo, logrando un incremento de más de 60 % en el área del timo en cada uno de los pacientes tratados (83.3 % de los pacientes alcanzaron un valor normal). Se redujeron las infecciones en un 81.6 % con efecto significativo tanto para las infecciones virales como bacterianas. Se redujo asimismo el consumo de antibióticos. Este efecto se asoció estadísticamente con el incremento en el área tímica. En los pacientes con inmunodeficiencia asociada, la Biomodulina T indujo un aparente incremento en la respuesta inmune celular en cuanto a las subpoblaciones linfocitarias CD3+/CD4+ y CD3+/CD8+; aunque no estadísticamente significativo. Los eventos adversos observados coincidieron con los esperados, reportados por la literatura.

Posteriormente, en el año 2021 se caracterizó una muestra de 40 infantes y se definieron algunas variables de interés inmunológico en las hipoplasias del timo. Por ejemplo, la IgA1 e IgA2 mostraron valores por debajo de los normales. El 100 % de los pacientes presentó anticuerpos contra el virus de la hepatitis B y tuvieron títulos de antiestreptolisina O negativos. Más del 70 % de los pacientes presentaron antecedentes familiares de alergia. El 85,7 % padeció infecciones tanto virales como bacterianas y, de ellas, el 95,2 % resultaron infecciones respiratorias. El 71,4 % de estos niños estuvo hospitalizado, incluso más de una vez. El 52,4 % de la muestra presentó valores disminuidos de poblaciones celulares CD19+. De las interleucinas estudiadas solo la IL13 se encontró disminuida en 4 de los 8 pacientes testados para un 50 % .

Finalmente, en el año 2024 Fundora y colaboradores¹⁷ definieron las mediciones normales del timo en adolescentes cubanos.

Contribuciones únicas de Cuba al diagnóstico de hipoplasia tímica

La experiencia cubana en el diagnóstico de hipoplasia tímica presenta varias particularidades:

1. Pioneros en ultrasonografía tímica: Fueron de los primeros en estandarizar y validar este método no invasivo para evaluación inmunológica.
2. Parámetros propios: Desarrollaron rangos de normalidad específicos para población pediátrica cubana.
3. Enfoque integral: Combinan evaluación ecográfica con estudios inmunológicos (citometría de flujo y cuantificaciones de inmunoglobulinas) y seguimiento clínico.
4. Terapia innovadora: Implementaron el uso de Biomodulina T® como tratamiento específico.
5. Algoritmos locales: Desarrollaron protocolos diagnósticos y terapéuticos adaptados a su realidad epidemiológica.

Retos actuales y perspectivas futuras

A pesar de los avances, el diagnóstico de hipoplasia tímica en Cuba enfrenta varios desafíos:

- 1- Estudios longitudinales: Falta investigación sobre la evolución a largo plazo de niños con hipoplasia tímica diagnosticada
- 2- Accesibilidad: Garantizar que la ecografía tímica esté disponible en todas las provincias del país
- 3- Investigación genética: Explorar las bases moleculares de la hipoplasia tímica en población cubana

Conclusiones

La historia del diagnóstico de hipoplasia tímica en Cuba ejemplifica cómo la investigación médica nacional ha desarrollado herramientas accesibles y efectivas





para evaluar la función inmunológica. Desde los primeros reportes de medición ecográfica hasta los actuales algoritmos que integran diagnóstico y tratamiento, los científicos cubanos han hecho contribuciones significativas al campo de la inmunología pediátrica.

Los trabajos realizados en el IHI y otras instituciones han demostrado que la evaluación ecográfica del timo es un método válido, reproducible y no invasivo para identificar a niños con mayor riesgo de inmunodeficiencia. Además, el desarrollo de protocolos estandarizados y tratamientos como la Biomodulina T® ha permitido mejorar el manejo de estos pacientes.

Referencias bibliográficas

- 1- Christian L, Rabassa J, Romero JM, Santamaría M, Chevalier, Revilla F. Ecografía tímica de niños con infecciones recurrentes. Rev Cubana Pediatr. 1999;71(3):125-31.
- 2- Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G, Parent G. Study of thymus and thymocytes in Bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. J Nutr Imm. 1994;3:26-39.
- 3- Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effects of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. Nutr Res. 1996;16:369-79.
- 4- Mollineda O, Martínez A, Rabaza J, Hernández CM, Romero JM. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. Rev Cubana Pediatr. 1999; 71 (4):191-6.
- 5- Rabassa J, Christian L, Martínez A, Romero AM, Sosa L. Evaluación sonográfica del timo en niños sanos: Estudio preliminar. Rev Cubana Pediatr. 2004;(3): 1-7.
- 6- Rabaza J, Fundora H, Rodríguez A, Hernández MA. Sonografía de bazo y timo como elemento evaluador de la respuesta inmune en niños con infecciones recurrentes. VacciMonitor. 2010; 19(2):5-10.
- 7- De la Guardia Peña OM. Hipoplasia tímica en un lactante con fibrosis quística. Presentación de un caso. Revista Cubana de Hematol, Inmunol y Hemoter. 2014;30(1):74-80.
- 8- Christian LC, Rodríguez RR, Rabassa J, Santamaría M, Romero JM, González E. Efecto de la Biomodulina T1000 sobre el timo en niños con infecciones recurrentes. Rev Cubana Pediatr. 2000;72(1):3-9.
- 9- Christian L, Rodríguez R, Rabasa J, Santamaría M, Romero JM, González E. Hormonas Tímicas solas o combinadas. Su efecto sobre el Timo en niños con infecciones recurrentes. Libro IV Congreso Nacional y VI Jornada Latinoamericana de Hematología, Inmunología y Medicina Transfusional. II Encuentro Internacional de Inmuno diagnóstico. VI Congreso Iberoamericano de Hematología. Mayo, 2001.
- 10- Christian L, Rodríguez R. Biomodulina T: Cruzada por la vida. Revista Ciencia para la Vida. 2003; 8:30-1.
- 11- Christian L, Rabassa, J, Tamayo V. Biomodulina Homeopática. Efecto terapéutico en niños con infecciones recurrentes. Gaceta Homeopática de Caracas. 2007.
- 12- de la Guardia Peña OM, Labrada Rosado A, Marsán Suárez V, Rodríguez Gutiérrez K, Ruiz Villegas L, Reyes Zamora MC, et al. Efficacy of the thymus polypeptide fraction Biomodulina T in children with thymus hypoplasia and recurrent infections. Turk J Immunol. 2025;13(2):109-19.
- 13- Madrigal Mora L, Naranjo Herrera Y, León Márquez CM, Yanes Milián Fabregat LAberto, Reyes Martínez Eudaldo Manuel. Respuesta terapéutica de la hipoplasia de timo con biomodulina T. Acta méd centro [Internet]. 2021 Jun [citado 2023 Nov 05]; 15(2): 176-187. Disponible en:





- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2709-79272021000200176&lng=es
- 14- De la Guardia OM, Macías C, Ruiz L. Asociación entre hipoplasia del timo y disminución de inmunoglobulina A. Rev Cubana Hematol inmunol Y hemoter. (Internet) 2021 (Citado el 27 de agosto del 2022); 37(1). Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1288>
 - 15- De la Guardia O. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la hipoplasia del timo pediátrica, asociada o no a inmunodeficiencia. Rev cubana hematol inmunol hemoter. (Internet) 2022 (Citado el 27 de agosto del 2022); 38(1): Disponible en: <https://revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/1494>
 - 16- Piñeda Martínez I, Ponce Surós Y, González Nueva XM, González Llovet N, Zamora Martínez LO. Morbilidad por infecciones respiratorias agudas altas en menores de 5 años. Multimed 2022; 26(4): e2175. Disponible en: <https://revepidemiologia.sld.cu>
 - 17- Fundora-Hernández Hermes, Tamayo-Gutiérrez Sandier, Rabaza-Pérez Jesús, Rodríguez-Gutiérrez Katia, Antiguas-Valdés Evelyn Milagros, Ricardo-Pereira Hermidia. Hipoplasia tímica en pacientes pediátricos con enfermedad respiratoria. RevMedHered [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Nov 06]; 34(2): 75-82. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2023000200075&lng=en . Epub July 03, 2023. <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v34i3.4548>.

