

LA ECOGRAFÍA DEL TIMO EN LA NIÑEZ: UNA HERRAMIENTA ÚTIL PARA EVALUAR LA RESPUESTA INMUNE EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO INFANTIL

ECHOGRAPHY OF THYMUS IN CHILDHOOD: A USEFUL TOOL TO EVALUATE THE IMMUNE RESPONSE IN CHILDHOOD GROWTH AND DEVELOPMENT

San Miguel-Simbrón José L¹

1. Especialista Médico Pediatra; Subespecialista Pediatra Inmunólogo; Docente Investigador Titular Emérito; Profesor de Fisiología-Biofísica, Ex Docente de Inmunología, Cátedra de Medicina II.

Jefe de la Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infanto-Juvenil, Laboratorio de Biología Atómica, UCREDE-LABA, Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD). Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia.

Autor para correspondencia (Corresponding autor): José Luis San Miguel Simbrón, Unidad de Crecimiento y Desarrollo Infanto-Juvenil, Instituto de Investigación en Salud y Desarrollo (IINSAD). Facultad de Medicina, Universidad Mayor de San Andrés, Av. Saavedra 2246, La Paz, Bolivia. Frente al Instituto del Tórax. E-mail: josanto10@yahoo.es

RESUMEN

Se presenta conceptos de la inmunocompetencia y su relación con la nutrición en niños, que describen aspectos fisiológicos integrales. También se describen los aspectos inmunológicos, que permiten interpretar los mecanismos de la respuesta inmune, destacándose conceptos y criterios fisiológicos. Un niño malnutrido presenta alteraciones inmunológicas, y las mismas se las puede identificar como deficiencias a predominio celular, y a predominio humoral. Se destaca la importancia del eje Neuro-inmunoendocrinológico como integrador de respuestas fisiológicas. El propósito del presente trabajo, esta dirigido a identificar las herramientas que permiten el estudio del sistema inmune en nuestro contexto, haciendo especial hincapié en la ecografía del timo, por ser una herramienta útil para evaluar al sistema inmune en niños con estado nutricional alterado en forma leve o moderada.

PALABRAS CLAVE: Inmunidad, malnutrición, indicadores del sistema inmunitario, ecografía del timo en niños.

ABSTRACT

Concepts of immunocompetence and its relationship with nutrition in children are presented, describing comprehensive physiological aspects. Immunological aspects are also described, which allow to interpret the mechanisms of the immune response, highlighting physiological concepts and criteria. A malnourished child presents immunological alterations, and these can be identified as deficiencies with a cellular predominance, and with a humoral predominance. The importance of the Neuro-immuno-endocrinological axis as an integrator of physiological responses is highlighted. The purpose of this work is aimed at identifying the tools that allow the study of the immune system in our context, with special emphasis on ultrasound of the thymus, as it is a useful tool to evaluate the immune system in children with altered nutritional status, mild or moderate.

KEYWORDS: Immunity, malnutrition, indicators of the immune system, ultrasound of the thymus in children.

INMUNOCOMPETENCIA Y NUTRICIÓN

Un niño o niña en buen estado de salud y con adecuado crecimiento y desarrollo de sus sistemas y órganos mantiene un nivel de inmunocompetencia adecuada a su estado de crecimiento fisiológico. El que **“bien se alimenta bien se defiende”**, es una forma general de asociar la inmunidad con la nutrición. Se debe profundizar más, debemos mostrar un mayor nivel de conocimiento científico para llegar a esta conclusión.

De los múltiples factores que determinan una respuesta inmune, un buen estado fisiológico nutricional es de suma importancia. Conforme avanza la edad se puede ir deteriorando el sistema inmunitario, más que todo en personas frágiles o en aquellos que cursan con obesidad, principalmente con alteraciones metabólicas importantes, y en los que están malnutridos o que tienen ingestas bajas en macronutrientes.

Una mala nutrición tiene un efecto adverso en el sistema inmune, que puede incluir a componentes de la respuesta inmunitaria como la inflamación, que se relaciona con la explicación de un alto riesgo de resultados severos como se ve hoy en día de Pandemia de COVID-19, bien identificada en personas mayores, en etapa fisiológica de la vejez y en aquellos que están con gran compromiso metabólico y obesidad.

En ese sentido la fisiología humana, permite comprender al sujeto en toda la plenitud de su vida, en sus diferentes etapas evolutivas, desde la concepción, la etapa de lactante hasta la vejez. Los órganos y sistemas, funcionando e interactuando, permiten comprender la existencia de los sistemas fisiológicos, dentro de estos existen ejes que son sumamente complejos y pueden permitirnos unir los fundamentos teóricos con los aspectos empíricos, que en tantas oportunidades debemos o podemos enfrentar. Así, la presencia en casi la totalidad de nuestros tejidos, de una terminal nerviosa, llámese axón, la presencia relativa de una sustancia como una hormona, por ejemplo el cortisol y la presencia de un linfocito, nos hacen deducir que el eje **Neuro-Endocrinológico** es una realidad que esta en funcionamiento durante toda nuestra vida.

La biología molecular, nos permite explicar mejor día a día los diferentes mecanismos involucrados en los procesos fisiológicos que nos toca vivir. Así, la proliferación celular, la diferenciación celular, la integralidad de las células, la adherencia intercelular, son procesos que pueden concebirse como una realidad del mundo microscópico, que antes no la conocíamos con los grados de precisión que hoy en día se han alcanzado.

En el campo de la Inmunología, la biología molecular esta aportando múltiples conocimientos, como el saber que en un momento de una célula, es posible que está disponga de 3000 receptores listos para entrar en acción, en el mismo sentido, se cuenta con una potencialidad de 2000 a 100.000 receptores que pueden ser activados, y que pueden ser producidos a un nivel del núcleo, en el citoplasma o en la membrana celular.

En los procesos genéticos, con los re-arreglos genéticos que se pueden producir, en respuesta a las condiciones de medio ambiente, nos permite comprender mejor el concepto de genotipo, que asociado al concepto de fenotipo hoy en día es representado a nivel de los receptores celulares. La influencia del medio ambiente es mayor que la influencia genética, lo anterior nos permite abrir la mente con mayor amplitud ante tanto conocimiento.

Todos los procesos anteriores, son el producto del metabolismo celular, es decir del anabolismo y del catabolismo celular, en otras palabras, los procesos bioquímicos en los cuales se producirá la síntesis y en otros que pueden transcurrir paralelamente con la degradación de sustancias, con el catabolismo, en todos ellos es necesaria la presencia de sustratos y de energía, sin ellos no pueden producirse en la magnitud que conlleva un crecimiento y desarrollo integral de un niño o niña, se necesita de nutrientes y energía, es innegable; gracias a ellos se producen los fenómenos globales más arriba descritos. Ahora sí, podemos indicar que un adecuado, equilibrado aporte de nutrientes, de energía permite la existencia y el funcionamiento de un sistema inmunitario, en directa relación con otros órganos y sistemas corporales.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS: Mecanismos de la respuesta inmune:

El microuniverso que es el sistema inmunitario, de poco interés para muchos humanos porque no

lo conocen, debe cumplir diferentes funciones, una de ellas la más importante, es constituirse en defensa del organismo contra agentes externos agresores; como el SARS-CoV-2, en la actualidad es el mejor ejemplo de agente externo agresor; es el séptimo coronavirus humano conocido, este virus como los demás son “partículas moleculares”, el SARS-CoV-2 es nuevo para el sistema inmune de cada persona que no ha tenido contacto previo, y no existe una respuesta inmune contra el mismo.

El primer nivel de este sistema defensivo es la piel y las mucosas y las secreciones, se constituyen en verdaderas barreras físicas. Cuando estas son penetradas se activa el sistema inmunitario para iniciarse la respuesta inmunitaria. En este nivel debemos indicar que se llama antígeno a todo elemento con capacidad para activar al sistema inmunitario.

Como en toda ciencia, en la Medicina, debemos dividir, clasificar, aparentemente ordenar el conocimiento para que sea explicado por alguien y desde ya entendido por otra persona. Lo anterior es necesario para enseñar, sin embargo, debemos analizar que los procesos y fenómenos que se ponen en movimiento se desarrollan en forma simultánea y con predominios de unas líneas sobre otras, con integración de todos los mecanismos. Cuando se explica que un sistema inmune humoral, actúa en sincronía con la inmunidad innata, siendo regulada por el sistema inmune de tipo celular, estamos diciendo lo antes mencionado, todos interactúan y en ciertos momentos un componente inmunitario puede cumplir funciones en un nivel y al momento siguiente se transforma en parte de un otro nivel

del sistema inmune, ello demuestra realmente la **cooperación intercelular** de este sistema.

Ahora partamos de una descripción clásica del sistema inmune, diciendo que funcionalmente existe un sistema inmune innato, natural, inespecífico y otro específico, adaptativo, adquirido. El primero o innato es una barrera que no permite que se produzca una verdadera infección, a este nivel es frenado el microorganismo, en líneas generales cuando este nivel es vencido entra en función el sistema inmune específico. Todo el sistema inmunitario esta constituido por células y moléculas que migran por todo el organismo. Entre las células tenemos a las más importantes como lo son los Leucocitos o glóbulos blancos. Estos se dividen en los Fagocitos que son los neutrófilos, los monocitos y los macrófagos, son parte del sistema inmune innato, por otro lado están los Linfocitos que representan a la inmunidad adaptativa.

Se reitera, que las respuestas inmunitarias innatas se encuentran funcionalmente integradas con los componentes adaptativos, específicos del sistema inmunitario.

Cuadro N° 1. Sistema de defensa externa

DEFENSAS BIOQUIMICAS	DEFENSAS FISICAS Y BIOQUIMICAS
Lisozimas en las secreciones	Moco
Secreciones de glándulas sebáceas	Tapizado ciliar de la tráquea
Gérmenes comensales en intestino (microbiota intestinal) y vagina	Piel
Espermina en el semen	Acido en el estómago

Fuente: I. Roitt, 1986.

Cuadro N° 2. Inmunidad innata e inmunidad específica

	Inmunidad Innata (La resistencia no es mejorada por la infección repetida)	Inmunidad Específica (La resistencia es mejorada por la infección repetida)
Células, Fagocitos	<p>Neutrófilos, eosinófilos Macrófagos Monocitos Células dendríticas Células natural killer Células T asociadas a la mucosa</p>	<p>Inmunidad mediada por células: Linfocitos T, especializados en el Timo, a los que se presentan los antígenos = CD8 citotóxico; CD4 Th1; CD4 Th2; CD4 Regulador; CD4 Th17. Los linfocitos T CD4 Th1, estimulan la inmunidad celular, humoral y la fagocitosis.</p> <p>Inmunidad humoral: Linfocitos B = generan a las células plasmáticas, y de ellas surgen las inmunoglobulinas (Ig.G, Ig.M, Ig.A, Ig.E, Ig.D). Los linfocitos T CD4 Th2, estimulan la inmunidad humoral y de eosinófilos.</p>
Factores solubles (moléculas)	<p>Patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP) Patrones moleculares asociados a microbios (MAMP) Receptores de tipo Toll (TLR), familia de receptores que reconocen los (PAMP) de virus, bacterias y hongos. Receptores de reconocimiento del patrón (PRR) intracitoplasmáticos. Familias de: colectina, ficolina, pentraxina; funcionan como opsoninas. Lisozima Complemento Proteínas de fase aguda PCR Interferón Producto: Inflamación</p>	<p>Anticuerpos</p>
Sistema del complemento	C3, C5, C6-9	

Fuente: D. Male, 2014.

Cuadro N° 3. Características de la inmunidad innata y de la adaptativa

CARACTERISTICAS	INNATA	ADAPTATIVA
Especificidad	Para estructuras comunes, a grupos de microorganismos relacionados	Para antígenos de microorganismos y antígenos no microbianos
Diversidad	Limitada	Muy amplia
Memoria	No	Si
Ausencia autorreactividad	Si	Si
Componentes:		
Barreras físicas y químicas	Piel, epitelios mucosos, productos químicos antimicrobianos	Linfocitos en epitelios, anticuerpos secretados en superficies epiteliales
Proteínas sanguíneas	Complemento	Anticuerpos
Células	Fagocitos : macrófagos, neutrofilos, células citocidas naturales	Linfocitos

Fuente: A.K. Abbas, 2000.

Las células como los linfocitos, monocitos y polimorfonucleares y otras que intervienen en la respuesta inmune provienen de una célula madre pluripotencial ubicada en la médula ósea, desde allí el sistema linfoide, que da origen al sistema inmune, se subdivide en dos líneas diferentes, bien definidas, una que es Celular Médula Ósea Dependiente y la otra Timo Dependiente. En estas etapas se producen procesos de diferenciación celular y van sufriendo la expresión o la pérdida de antígenos principalmente de superficie, todo lo anterior depende de los cambios que se producen en el material genético celular donde se desarrollan re-arreglos o reordenamientos genéticos en directa relación con el medio ambiente del paciente.

Retomando el punto sobre la línea de la Médula Ósea Dependiente, la misma genera por diferenciación a los linfocitos B, de ellos se producen las células maduras y efectoras denominadas células plasmáticas, estas son las que sintetizan y secretan Inmunoglobulinas (Ig), que tienen una actividad de anticuerpo, así se constituye la Inmunidad Humoral. La otra línea es la Inmunidad Celular, también llamada **Timo Dependiente**, estos linfocitos T maduros son responsables de la regulación de la respuesta inmunitaria.

Volvamos al punto en el que se ha producido la penetración de microorganismos agresores, se ponen en función, transportándose hasta el lugar de la agresión los polimorfonucleares y los macrófagos, allí se produce un reconocimiento limitado de estos agresores. Otro mecanismo que entra en acción son las secreciones que pueden contener a la enzima Lisozima, que es capaz de destruir un gran número de bacterias. A su vez los gérmenes mediante sus endotoxinas o por los componentes de la pared bacteriana, activan al sistema del complemento, en su vía alterna, y algunos de estos componentes del complemento son capaces de destruir bacterias, y sustancias con capacidad quimiotáctica estimulan los procesos de fagocitosis de los macrófagos y de los polimorfonucleares.

Los fagocitos tienen como función eliminar todo material extraño, gérmenes, detritus celulares, etc. Los macrófagos son ricos en lisozimas,

secretan enzimas hidrolíticas, generan y liberan metabolitos del oxígeno, como el superóxido y peróxido de hidrógeno. Estos radicales libres del oxígeno pueden provocar lesión celular y también la destrucción de los microorganismos.

El macrófago, recibe este denominativo a nivel de los tejidos corporales, y el monocito cuando está circulando en sangre, así mismo es identificado dentro del grupo de células presentadoras de antígenos. Una vez más verificamos que los grupos celulares cumplen funciones diferentes en la medida del lugar en que se encuentran. Una vez que el agente extraño es englobado y fagocitado o pinocitado por el macrófago, se forma un fagosoma que luego se une con los lisosomas generando así el fagolisosoma o pinolisosomas, en este nivel el agente extraño es destruido y es degradado hasta polipéptidos, son los determinantes antigénicos extraídos del germen, estos determinantes antigénicos son expuestos en la superficie de la membrana del macrófago asociado a las moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) de clase I o II. El paso anterior es indispensable para que se produzca **la presentación de antígenos a los linfocitos** Timo-dependientes. Así los linfocitos T podrán activarse e iniciar su proliferación celular. En este nivel se verifica un concepto trascendental, que es de **“orden”**, ya que el linfocito T que se une al macrófago tiene que presentar la misma molécula del CMH que el macrófago presentador del determinante antigénico, por lo tanto, el reconocimiento del HLA de parte del linfocito T Helper o CD4, se realiza mediante la interacción de la molécula CD4 con el HLA del macrófago que debe ser obligatoriamente de tipo II. Así mismo, es fundamental la participación de la molécula CD3 y la presencia de la interleucina 1 (IL1) que es secretada fundamentalmente por el macrófago.

La descripción anterior, puede ser no fácilmente entendible, hasta se podría plantear que es necesaria mayor información al respecto y mucho más actualizada, como la que hoy en plena Pandemia COVID-19 se verifica, situación que el presente documento no tiene como objetivo. En respuesta, se puede indicar que es vital transmitir conceptos, explicar criterios; aquí el **criterio principal es de Orden**, el orden

que maneja el sistema inmunitario, mediante moléculas que al estar presentes son capaces de generar orden en la respuesta inmunitaria. Con lo anterior se ha dicho, si el macrófago se presenta a reconocimiento con un linfocito T que no corresponde no se produce ese reconocimiento y no se puede continuar con el proceso de respuesta inmunitaria, deben cumplirse requisitos de manejo molecular para que todo proceso inmunitario continúe.

Hasta aquí, hace tiempo se planteaba que el linfocito T Helper, también denominado linfocito ayudador, o CD4 (en la actualidad existen 4 subgrupos de CD4, identificados en el Cuadro 2), también llamado inductor de la respuesta inmunitaria; el linfocito T Helper es principalmente regulador, actúa sobre otras células, como ser sobre los mismos linfocitos T, los linfocitos B, los macrófagos, las células "Natural Killer", etc. Se concibe que el rol central del linfocito T Helper en la respuesta inmunitaria a partir de su activación es la de gatillar la maduración del sistema T, del sistema B, del sistema monocito/macrófago, por lo tanto si se produce una falla exclusiva a nivel del linfocito T Helper, ello termina en un desequilibrio inmunológico que repercute en todas las respuestas inmunológicas, produciendo una Inmunodeficiencia compleja y severa. Actualmente se consolida, el descubrimiento que el linfocito T Helper se subdivide en linfocito T Helper 1 y T Helper 2, o TH1 y TH2 respectivamente. De ellos los TH1 son inductores principalmente de la respuesta inmunitaria celular, a diferencia de los TH2 que son principalmente inductores de las respuestas inmunitarias humorales. Nuevamente y a la luz de los conocimientos científicos se identifica funcionalidades celulares múltiples, dirigidos a favorecer la mejor respuesta inmunitaria.

Se podría continuar con más información sobre el sistema inmune, no es la intención, sino la de asociar y percibir la magnitud de la asociación entre el sistema inmune y la nutrición humana. Como he descrito, la respuesta inmunitaria requiere de gran cantidad de sustratos, que terminan dando funcionalidad a niveles moleculares, llámese para la obtención del determinante antigénico de parte del macrófago o cualquier otro proceso es necesario utilizar **energía** y

desde ya sustratos, para cualquier proceso de nivel celular, de nivel molecular, ambos energía y sustratos solo se obtienen, hasta el momento actual, desde la nutrición que debe tener el ser humano. Ahora se puede concebir mejor **"el que bien se alimenta, bien se defiende"** y **"somos lo que comemos, si sabemos"**, esto último esta perfecto para el lenguaje dentro de una comunidad, no necesariamente para el lenguaje de nivel académico.

La Malnutrición Proteico-Energética, (MPE), fue y es la causa más frecuente del inmunocompromiso secundario, la misma que es la responsable de un incremento de las tasas de morbilidad y mortalidad al asociarse a la infección, como las infecciones respiratorias agudas, las enfermedades diarreicas agudas, el sarampión, etc.

El efecto que tiene la desnutrición sobre el organismo de un niño, es sobre todo, en el conjunto de componentes del sistema inmunitario. Sin embargo, como es sabido los diferentes cuadros de Inmunodeficiencias producidas por diferentes causas, se basan en una clasificación de las mismas, en las que debemos explicar que existen alteraciones inmunológicas, que se desarrollan a predominio de los diferentes componentes inmunitarios. Esta previa aclaración, orienta mejor en la comprensión de como es afectado este sistema. Sin olvidar, que el tiempo y la gravedad de diferentes componentes de una infección, pueden ir hacia una mayor gravedad que realmente afecta a todo el sistema inmunitario.

Un niño desnutrido presenta alteraciones inmunológicas; se las puede identificar a predominio **celular**, y son las siguientes:

1. Una disminución o negativización de las pruebas cutáneas de hipersensibilidad cutánea retardada, e incapacidad de sensibilizarse al dinitroclorobenceno (DNCB). Este dato, es de gran importancia para las pruebas de PPD (reacción de Mantoux), que puede dar negatividad ante su uso.
2. Se produce una disminución del número de linfocitos, para el caso pediátrico se establece que con valores menores a 1500 linfocitos por mm³, se habla del compromiso inmunitario, y se asocia a estados de desnutrición. Un

estudio de Olmos (2005), en La Paz, Bolivia, mediante un diseño de investigación tipo Test Diagnóstico, ha establecido que el mejor umbral para definir compromiso inmunitario en la desnutrición fue un valor igual o menor a 2500 linfocitos por mm^3 , con buena sensibilidad y especificidad para un medio como el nuestro. Lo anterior indicaba que con valores menores a 2500 linfocitos por mm^3 , debemos comprender que existe un inmunocompromiso, al asociarlo al estado nutricional de nuestros niños. Estos datos, son de gran importancia para comprender como en cada contexto, con cada población es adecuado observar, estudiar, cuales son los valores adecuados para definir un estado determinado en poblaciones de países en vías de desarrollo.

3. Existe un desbalance de las subpoblaciones linfocitarias, como el caso de los CD4, de los CD8, además de un aumento significativo de los linfocitos inmaduros demostrados por el aumento de receptores CD1a y de la enzima leucotidil transferasa (TdT).
4. Una depresión de la respuesta linfoproliferativa a mitógenos y antígenos.
5. Una alteración de la capacidad bactericida.
6. Una **disminución del tamaño del TIMO evaluado por medición ecográfica**, misma que ha sido estudiada en su validez y en su confiabilidad (San Miguel, 2007). Al momento a través de un estudio (San Miguel y col., en revisión) de Test Diagnóstico, ejecutado en 250 niños menores de 5 años, bien nutridos y otros con diferentes grados de desnutrición, se ha podido establecer que el promedio de la superficie del lóbulo izquierdo del timo es de 500 mm^2 , con una sensibilidad del 60% al asociarlo al indicador Peso para la Edad, en este mismo estudio se determino el valor umbral de la superficie del timo, fue de 350 mm^2 . El valor de superficie tímica en menores de 5 años, fue también determinado en niños cubanos, siendo el valor promedio de 600 mm^2 , no difiere en forma significativa del valor encontrado en nuestro medio. En la recuperación de niños desnutridos graves, se ha demostrado que el Timo tiene una

correlación altamente significativa con los índices antropométricos y con los valores de linfocitos T inmaduros.

En el niño desnutrido, también existen alteraciones a predominio **humoral**, como las siguientes:

1. Disminución en la producción de inmunoglobulinas, principalmente en la Inmunoglobulina A secretoria.
2. De acuerdo al tiempo de las alteraciones nutritivas y del grado de inmunocompromiso que pudiera establecerse, es posible encontrar al principio de estos cuadros hasta un incremento de la Ig M, por tratarse de la inmunoglobulina comprometida en la respuesta primaria en estos niños. Con el tiempo se revierte y se produce una disminución de esta inmunoglobulina.

Alteraciones en el **complemento** y en las **interleucinas**:

1. Disminución del sistema del complemento, salvo el C4.
2. Disminución del interferón
3. Alteraciones de la capacidad de producir interleucina 1, (IL1), de parte de los monocitos y/o de responder frente a ella. Este hallazgo explicaría el porque los desnutridos no presentan alzas febriles significativas cuando se infectan.

Se debe considerar que el **eje Neuro-inmuno-endocrinológico**, es parte de la fisiología humana, en la que debemos considerar la producción de sustancias como los Neuropeptidos endógenos, y los receptores presentes en los linfocitos T y en las células nerviosas, indicando la existencia de una interacción del sistema inmune y el sistema neuroendócrino. En ese contexto, el sistema inmune podría ser considerado como un órgano sensorial, como si se tratase de un **“sexto sentido molecular”** de nuestro organismo.

HERRAMIENTAS DE ESTUDIO DEL SISTEMA INMUNE

Las alteraciones inmunológicas descritas previamente, deben ser consideradas como unos indicadores de riesgo en un niño desnutrido; para el caso no se refiere a los estados de desnutrición

severa o grave como el Marasmo o Kwashiorkor, sino a grados leves o moderados de desnutrición. Se deben elegir las herramientas o métodos más simples, significativos y reproducibles tanto para nivel hospitalario como ambulatorio.

Para cumplir con lo anterior se describe lo siguiente:

1. La **ecografía del Timo**, es una herramienta muy útil. Es posible realizar una comparación con el uso del termómetro, para la medición de la temperatura corporal. Podemos coincidir en que ambos son simples, la ecografía toma 20 a 30 segundos en ser obtenida con personal entrenado. Las dos no son cruentas, son no invasivas, ambas son confiables de acuerdo a publicaciones realizadas al respecto. Son reproducibles, cada una no tiene costo alguno, más en el caso de niños de clase desfavorecida y vulnerables. Miden en tiempo real. Tener disponible un ecógrafo es el desafío de esta medición, que nos permite cuantificar las consecuencias de la malnutrición. Hoy en día y tras más de 40 años, la ecografía en el embarazo ha pasado a ser uno de los métodos más utilizados y hasta en los lugares aparentemente más alejados se la usa y hasta es pagada por gente de muy bajos recursos, los hospitales de segundo nivel cuentan con este equipamiento. (San Miguel, 2007).
2. Recuento total de linfocitos: la linfopenia en nuestro medio, con menos de 2500 linfocitos por mm^3 , ha sido observada en aproximadamente el 45% de niños hospitalizados, valor que difiere de los 1500/ mm^3 de la literatura internacional.
3. Determinación de subpoblaciones linfocitarias del sistema T, y debe enfocarse en la subpoblación de linfocitos T inmaduros CD1a, en el estudio de niños desnutridos en recuperación el porcentaje ha sobrepasado el 30% de los linfocitos T totales identificados por CD3.
4. Reacciones cutáneas de hipersensibilidad

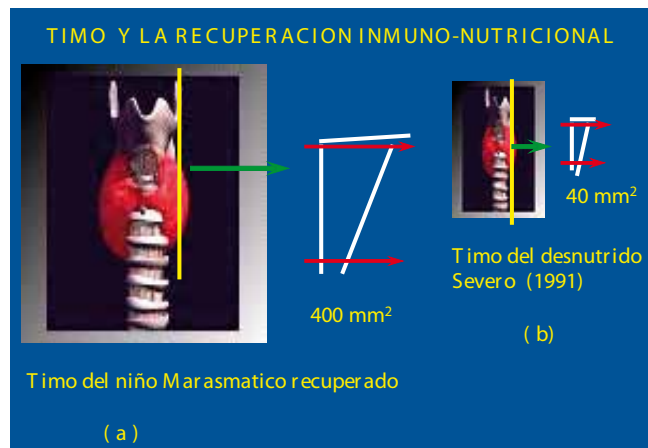
retardada: en niños se recomienda utilizar por lo menos una batería de tres o más antígenos, frente a los cuales esta población haya estado previamente en contacto. Así uno muy utilizado es el PPD, siempre y cuando exista una cicatriz de BCG.

Figura N° 1. Esquema de la Ecografía del Timo, realizada a nivel del lóbulo izquierdo



Se realiza la ecografía en un plano paraesternal izquierdo. Permite el ingreso sagital del ultrasonido a través de las regiones condro-externales. La imagen izquierda, está representada en el dibujo de la derecha, que determina la superficie el lóbulo izquierdo del timo.

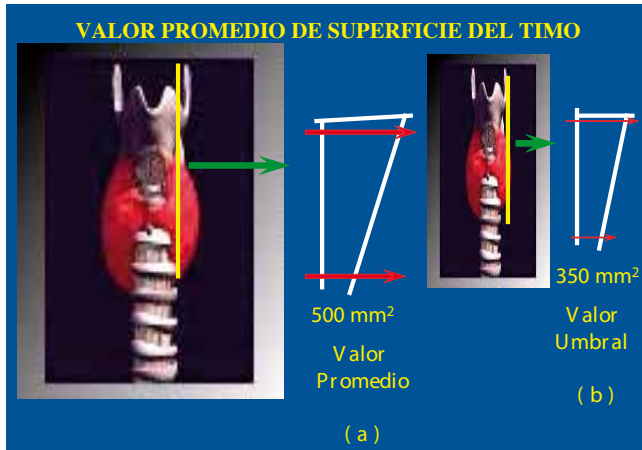
Figura N° 2. Esquemas de la Ecografía del Timo en niños con Desnutrición Proteico-Energética Severa



a) Ecografía del timo, en un niño recuperado de un marasmo, su superficie tímica es 10 veces más grande (Chevalier, 1994),

b) Ecografía del timo, en el mismo niño al inicio de su tratamiento de recuperación del marasmo.

Figura N° 3. Esquemas de la Ecografía del Timo



a) Valor promedio propuesto de la superficie del lóbulo izquierdo del timo, expresado en mm² (San Miguel, en revisión). Superficie tímica en niños de clase no desfavorecida y no desnutridos.

b) Valor umbral propuesto de la superficie del lóbulo izquierdo del timo, expresado en mm² (San Miguel, en revisión), surge de estudio de probabilidad para determinar punto de corte del tamaño del timo.

Interpretación

En la relación de la respuesta inmune y el estado nutricional, por historia se conoce sobre la misma, al disponer de estudios que asociaron la malnutrición proteico energética infantil, y

también sobre el uso de la ecografía de timo en estos estados de patología.

En la actualidad, y en relación a la Pandemia de COVID-19 se realizaron estudios sobre micronutrientes como la vitamina D y el zinc, que estiman su rol, al reducir la severidad de la infección por SARS-CoV-2. También indican sobre la buena nutrición y su importancia para promover la diversidad de la microbiota intestinal, la cual daría un soporte de mejora en la respuesta del sistema inmune; de la misma manera, sobre su influencia en asegurar una respuesta robusta ante la vacunación contra el SARS-CoV-2. En el síndrome de distres respiratorio agudo que desarrollan pacientes con COVID-19 con o sin sepsis y otras complicaciones se ha observado con frecuencia que el Timo se agranda, asociado con un incremento de los linfocitos T, la cual parece ser una adaptación benéfica a la linfopenia inducida por el virus.

El estudio de la reacción del Timo frente a la Pandemia del COVID-19 recién se está incrementando a nivel internacional, y merece la atención para conocer el futuro de los efectos que podría generar en el sistema inmunitario esta enfermedad.

REFERENCIAS

1. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Inmunología*. Barcelona: Gower Medical Publishing. 1986.
2. Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt Inmunología Fundamentos*. 11a ed. Buenos Aires: Panamericana; 2010.
3. Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt IM. *Inmunología*. 8ª ed. Barcelona: Elsevier; 2014.
4. Calder PC. Nutrition and immunity: lessons for COVID-19. *Eur J Clin Nutri* 2021;75:1309-1318.
5. Cuvelier P, Roux H, Couedel-Courteille A, et al. Protective reactive thymus hiperplasia in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2021;25:4.
6. San Miguel JL. Evaluación del tamaño del timo: Validez y confiabilidad de la ecografía del timo en niños. *Cuadernos* 2007;52;2: 39-45.
7. San Miguel JL, Berger J. Evaluación ultrasonográfica del timo en niños, su asociación con el estado nutricional: Un test diagnóstico, en revisión.
8. San Miguel JL, Trigo P, Parent G, Cochi MJ, Miranda R. Asociación clínica, patológica y ecográfica del Timo en recién nacidos fallecidos. *Acta Andina* 1993; 2: 78.
9. San Miguel JL, Parent G. Estandarización de la medida del Timo por medio del ecógrafo. *Acta Andina* 1993; 2: 78-79.
10. Parent G, Chevalier P, San Miguel JL. Del niño desnutrido a la comunidad: Conclusiones y recomendaciones del Seminario Internacional de Rehabilitación Integral nutricional. ORSTOM, La Paz, 1990, p. 68.
11. Waldman TA. Immunodeficiency: Immunoregulation and immunogenetics. *Clin Immunol Immunopathol*. 1986 ;40 :25.

12. Raff MC, Megson M, Owen JJT, Cooper MD. Early production of intracellular IgM by B-lymphocyte precursors in mouse. *Nature* 1974; 259:224.
13. Lawton AR. Ontogeny of cell and pathogenesis of humoral immunodeficiencies. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 40:5.
14. Unanue ER. Antigen-presenting function of the macrophage. *Ann Rev Immunol*. 1984; 2 :395.
15. Schwartz RH. T-Lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Ann Rev Immunol* 1985;3: 237.
16. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*. 4a ed. Madrid: McGraw.Hill. Interamericana. 2000.
17. Bach JF. Le thymus, organe clef de l'immunité. *Nouv Press Med* 1974; 3: 571-74.
18. Beisel WR. History of nutritional immunology: introduction and overview. *J Nutr* 1992 ;122 :591-596.
19. Chevalier (P), Choqueticlia (F), Zambrana (M), y coll, 1988. Relación entre el tamaño del timo y los parámetros antropométricos en niños menores de 6 años, *Rev Chil Nutr*, 16, 222, Abstract 266.
20. Chevalier (P), Sevilla (R), Zalles (L), et al, 1994. Study of thymus and thymocytes in bolivian preschool children during recovery from severe protein energy malnutrition. *J Nutr Immunol*, 3, 27-39.
21. Miller JFAP. The discovery of the immunological function of the thymus. *Immunol Today* 1991 ;12 :42-44.
22. Scrimshaw NS, Taylor CE and Gordon JE. Interactions of nutrition and infections. *Am J Med Sciences* March 1959;237.
23. Smythe PM, Schonland M, Brereton-Stiles GG, Coovadia HM, Grace HJ, Loening W, Mafoyane A, Parent MA, Vos GH. Thymolymphatic deficiency and depression of cell-mediated immunity in Protein-calorie malnutrition. *Lancet* 1971 ;2 :939-944.