



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
FEDERICO GÓMEZ

COMPARACIÓN DE SUBPOBLACIONES LINFOCITARIAS EN  
PACIENTES SOMETIDOS A CORRECCIÓN DE CARDIOPATÍA  
CONGÉNITA CON Y SIN TIMECTOMÍA.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. VIOLETA JUDITH CONTRERAS GARDUÑO

DIRECTORES DE TESIS:

M EN C. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRÍGUEZ

M EN C. BLANCA ESTELA DEL RÍO NAVARRO.



CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2019.





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOJA DE FIRMAS**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO**

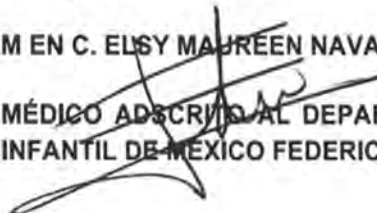
**TUTORES:**

**M EN C. ELSY MAUREEN NAVARRETE RODRIGUEZ**

**MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**

**M EN C. BLANCA ESTELA DEL RIO NAVARRO**

**JEFA DE SERVICIO DEL DEPARTAMENTO ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**



### 3.DEDICATORIAS

No existe espacio suficiente para plasmar lo mucho que agradezco a aquellas personas que con su apoyo y aportaciones han hecho posible cumplir cada meta que me he propuesto.

A mi Mamá y hermano por ser mi apoyo incondicional, a mi Padre quien me apoyo hasta su último aliento.

A mis tutoras la Dra. Blanca del Rio Navarro y Dra. Elsy Navarrete, por qué sin su orientación, apoyo y paciencia no hubiese sido un camino tan enriquecedor.

A mis pacientes, que han enseñado a luchar incansablemente, que han hecho que los desvelos, el cansancio, el enojo y la tristeza, sean fugaces.

#### 4.ÍNDICE

<b>3.DEDICATORIAS</b> .....	<b>3</b>
<b>4.ÍNDICE</b> .....	<b>4</b>
<b>5.RESUMEN</b> .....	<b>6</b>
<b>6.INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
<b>7.ANTECEDENTES</b> .....	<b>7</b>
<b>8.MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>8</b>
<b>8.1 CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS</b> .....	<b>8</b>
8.1.2 TRONCO ARTERIOSO .....	8
8.1.3 TRANSPOSICIÓN DE GRANDES VASOS .....	9
8.1.4 DOBLE VIA DE SALIDA DE VENTRICULO DERECHO .....	10
8.1.5 TETRALOGÍA DE FALLOT .....	11
8.1.6 ATRESIA PULMONAR CON CIV: .....	12
<b>8.2 TIMO</b> .....	<b>13</b>
<b>8.3 CÉLULAS T</b> .....	<b>17</b>
<b>8.4 TIMECTOMÍA</b> .....	<b>18</b>
<b>9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>20</b>
<b>10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>11. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>21</b>
Objetivo general:.....	21
Objetivo específico:.....	22
<b>13. MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>22</b>
Criterios de inclusión: .....	22
Criterios de exclusión: .....	23
Criterios de eliminación .....	23
Aleatorización .....	23
Maniobra .....	23
Brazo de tratamiento .....	24

<b>14. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....</b>	<b>24</b>
<b>15. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO.....</b>	<b>24</b>
<b>16. DESCRIPCION DE VARIABLES.....</b>	<b>24</b>
<b>Variables Independientes: .....</b>	<b>24</b>
<b>Variables Dependientes: .....</b>	<b>24</b>
<b>Variables Confusoras .....</b>	<b>25</b>
<b>Variables Demográficas .....</b>	<b>25</b>
<b>17.RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
<b>19. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>34</b>
<b>20. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>34</b>
<b>21. CRONOGRAMADEACTIVIDADES .....</b>	<b>34</b>
<b>22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>23. ANEXOS .....</b>	<b>37</b>

## 5.RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** El timo está situado en el mediastino anterior, detrás del esternón y frente el corazón y grandes vasos, encontrándose por lo tanto dentro del campo quirúrgico en cirugías correctivas de cardiopatías congénitas, durante su realización el timo debe de ser retirado de manera rutinaria. Cada vez es más frecuente la realización de correcciones de cardiopatías congénitas, con lo que se retira el sitio donde se establece la población de linfocitos T durante la infancia. Se han realizado estudios previos donde se ha demostrado la repercusión de la timectomía en las poblaciones linfocitarias de los pacientes sometidos a timectomía, sin embargo, las poblaciones estudiadas han sido muy pequeñas y los grupos comparados son muy heterogéneos, en su mayoría, por lo que los resultados son muy diversos entre cada estudio.

El objetivo del estudio fue comparar las subpoblaciones linfocitarias y valores de inmunoglobulinas de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de cardiopatía con y sin resección quirúrgica del timo a las 4, 12 y 24 semanas posttimectomia

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Ensayo clínico doble ciego aleatorizado realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se incluyeron pacientes a quienes se le iba a practicar corrección quirúrgica de cardiopatía congénita compleja. Se aleatorizó a los pacientes previo a la cirugía en dos grupos, aquellos que serían sometidos a timectomía y aquellos que no. Se tomaron muestras para biometría hemática, inmunoglobulinas, así como citometría de flujo previo a la cirugía, 4, 12 y 24 semanas posterior a la misma. Se realizó análisis univariado para medición de frecuencias y porcentajes, así como caracterización de los índices linfocitarios de los pacientes.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 9 pacientes, 6 pacientes eran de sexo masculino y 3 femeninos con una edad promedio de 7 años 8 meses al momento de la cirugía. Posterior a la aleatorización se obtuvieron dos grupos, el grupo A que incluía a pacientes en los cuales se preservaba el timo, incluyéndose 6 pacientes, de los cuales 5 pacientes eran masculinos y 1 femenino, con una edad promedio al momento de la realización de la cirugía 7 años 6 meses. En el grupo B se incluyó un total de 3 pacientes, de los cuales 1 paciente era masculino y 2 femeninos, con un promedio de edad al momento de la cirugía de 8 años 2 meses.

En este estudio encontramos valores de LCD8+ disminuidos en pacientes post timectomía comparación con pacientes en los que se preservó el timo durante el acto quirúrgico. Se

encontraron niveles de IgA, IgG menores en el grupo sin timo en comparación con el grupo con timo.

CONCLUSIONES: Nosotros observamos que en pacientes en los que se realiza una timectomía durante corrección de cardiopatías congénitas, tiene un efecto en el repertorio inmunológico, demostrando disminución de CD8+ durante el seguimiento postquirúrgico.

## 6.INTRODUCCIÓN

El timo es esencial para el establecimiento de la población de células T durante la infancia. Aunque el espacio perivascular en el timo se sustituye progresivamente por tejido adiposo y la producción de células T vírgenes tímico declina significativamente con la edad, se ha visto que incluso en la edad adulta el timo es capaz de producir nuevas células T vírgenes (1)

Debido al papel fundamental del timo en el establecimiento del repertorio de células T periféricas en la vida temprana, varios estudios han investigado el efecto de la timectomía a una edad temprana en el desarrollo del sistema inmunológico.(2) En la cirugía cardiotorácica pediátrica, la timectomía se realiza para obtener una buena visión del área quirúrgica. Mientras que algunos individuos timectomizados tienen una adecuada evolución clínica, otro porcentaje no. El conocer los efectos que genera la timectomía en pacientes pediátricos, nos orientaría al manejo.

## 7.ANTECEDENTES

Se han realizado estudios sobre efectos inmediatos y tardíos de la timectomía en pacientes sometidos a este procedimiento durante la corrección de cardiopatías congénitas; se ha demostrado que la timectomía es responsable de alteraciones inmunológicas como niveles de LT CD4 y CD8, sin embargo, las poblaciones estudiadas han sido muy pequeñas y los grupos comparados son muy heterogéneos, en su mayoría, por lo que los resultados son muy diversos entra cada estudio



## 8.MARCO TEÓRICO

### 8.1 CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS

Dentro de las patologías de la infancia las cardiopatías congénitas son causa importante de muerte en menores de 4 años, son las malformaciones más frecuentes en los niños, con una incidencia 9 en 1000 nacidos vivos(3). Aproximadamente un cuarto de estos pacientes tiene cardiopatías congénitas críticas que requieren manejo quirúrgico o intervencionista durante el primer año de vida. (4)

Las cardiopatías se pueden dividir en:

- A. Cardiopatías simples.
- B. Cardiopatías complejas que incluyen 2 o más defectos.

Es importante destacar que en pacientes con síndromes genéticos su incidencia es mucho mayor, como en el caso del síndrome de Down donde las cardiopatías están presentes hasta en alrededor de 50% de los casos. (5). En prematuros, el ductus arterioso persistente (DAP) es más frecuente en la medida en que el peso del recién nacido sea menor.

#### 8.1.2 TRONCO ARTERIOSO

El tronco arterioso (TA) es una anomalía congénita, en la cual un solo vaso arterial emerge del corazón y da origen a la circulación coronaria, sistémica y pulmonar. Existen diferentes clasificaciones para el tronco arterioso, que está dada por el origen de las arterias pulmonares en la clasificación de Collet y Edwards, o en la clasificación de Van Praag que toma el origen de las arterias pulmonares y la presencia o no de comunicación interventricular y la interrupción o no del arco aórtico (6).

La de Collet y Edwards apoya su nomenclatura en el origen de las arterias pulmonares. El tipo I tiene septum aórtico pulmonar formado parcialmente y, por lo tanto, el tronco de la arteria pulmonar está presente. En el tipo II, las ramas izquierda y derecha nacen directamente de la cara posterior del tronco arterial común, adyacentes una de la otra. En el tipo III, ambas ramas pulmonares nacen a cada lado del tronco arterial común, y en el tipo IV (pseudotronco), las ramas pulmonares no nacen del tronco arterial común, sino como colaterales aortopulmonares.

Actualmente la mayoría no considera que el tipo IV sea un tronco arterioso, sino una atresia pulmonar con comunicación interventricular y ramas pulmonares no confluentes.

La clasificación de Van Praag dentro de su nomenclatura incluye una letra (A o B según tenga comunicación interventricular o no, respectivamente) y un número: 1, si existe tronco pulmonar; 2, si no existe tronco pero las ramas nacen directamente del tronco común sin importar su cercanía; 3, si el origen de una de las ramas no es del tronco arterioso común, sino de un conducto o colateral aórtica y 4, cuando el arco aórtico está interrumpido y existe un gran conducto que alimenta la aorta descendente.

La historia natural de esta cardiopatía congénita muestra que los pacientes que nacen y no son tratados quirúrgicamente, tienen un mal pronóstico: 50% muere en el primer mes de edad, 18% sobrevive 6 meses y sólo 12% llega al primer año de vida. Debido a la alta mortalidad que este grupo de pacientes presenta si no se operan a edades tempranas, se han practicado diversos tratamientos quirúrgicos.

### 8.1.3 TRANSPOSICIÓN DE GRANDES VASOS

La transposición completa de las grandes arterias (TGA) es la segunda cardiopatía congénita cianógena más común siendo el 2% de las cardiopatías congénitas.(7) Es la cardiopatía congénita cianógena más común que se manifiesta en la primera semana de vida (8) . Es más habitual en los niños que en las niñas (proporción varón: mujer de 3: 1). En la TGA completa, la aorta se origina en la zona anterior del Ventrículo Derecho y lleva sangre desaturada al organismo, y la arteria pulmonar (AP) se origina por detrás, en el VI, y lleva sangre oxigenada de vuelta a los pulmones. Los defectos que permiten la mezcla de las dos circulaciones (comunicación interauricular, comunicación interventricular y persistencia del ductus arterioso) son necesarios para la supervivencia. (9)

Dentro de las manifestaciones clínicas encontramos siempre un antecedente de cianosis desde el nacimiento, posteriormente aparición de signos de insuficiencia cardiaca como disnea y dificultad de la alimentación durante el periodo neonatal, a exploración física se encuentra cianosis moderada a grave, sobre todo en los recién nacidos varones. También presentan taquipnea, pero sin tiraje el cual se encuentra presente en caso de presentar insuficiencia

cardíaca. El segundo ruido es único e intenso. Puede auscultarse un soplo mesosistólico suave de Estenosis Pulmonar (obstrucción del TSVI).

La historia natural es progresión de la hipoxia, acidosis e insuficiencia cardíaca que provocan el fallecimiento durante el período neonatal. Sin una intervención quirúrgica.

Dentro del tratamiento médico se debe iniciar infusión de prostaglandinas de manera temprana, para mejorar la saturación arterial de oxígeno mediante la reapertura del ductus. Se debe administrar oxígeno en la hipoxia intensa. El oxígeno puede ayudar a disminuir la resistencia vascular pulmonar y a aumentar el flujo sanguíneo pulmonar, lo que, a su vez, aumenta la saturación arterial sistémica de oxígeno.

En ocasiones antes de realizar la cirugía de corrección total, se realiza cateterismo cardíaco, donde se realiza un procedimiento de Rashkind (septostomía interauricular con balón), El tratamiento definitivo es la cirugía cardíaca, el procedimiento de elección en la actualidad es una operación de intercambio arterial.

#### 8.1.4 DOBLE VIA DE SALIDA DE VENTRICULO DERECHO

La doble vía de salida de ventrículo derecho (VDDS) aparece en menos del 1% de las CC. Tanto la aorta como la Arteria Pulmonar se originan en el Ventrículo Derecho. La única salida del Ventrículo Izquierdo es una gran CIV. La posición de la CIV y la presencia o la ausencia de Estenosis Pulmonar (o la obstrucción del Tracto de Salida Ventrículo Derecho) influyen sobre las alteraciones hemodinámicas y constituyen la base para dividir el defecto en los siguientes tipos de VDDS.

La fisiopatología y las manifestaciones clínicas del VDDS están determinadas principalmente por la posición de la CIV y la presencia o la ausencia de una Estenosis Pulmonar. En el ecocardiograma se encuentran tres signos diagnósticos del VDDS son el origen de ambas grandes arterias en el VD anterior, la ausencia de salida del VI aparte de la CIV y la discontinuidad de las válvulas mitral y semilunar.

Los pacientes sin Estenosis Pulmonar pueden desarrollar una Insuficiencia Cardíaca grave y luego una vasculopatía pulmonar obstructiva si no se trata. El cierre espontáneo de la CIV, que resulta mortal.

Cuando existe Estenosis pulmonar, se pueden desarrollar complicaciones comunes a las Cardiopatías Congénitas cianóticas (p. como es la policitemia, accidente cerebrovascular). Las anomalías asociadas como la Coartación Aortica, hipoplasia del Ventrículo izquierdo también contribuyen al mal pronóstico. El manejo médico se basa en el manejo de la insuficiencia cardiaca, con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. El tratamiento quirúrgico va a depender de la anomalía cardiaca prevalente.

#### 8.1.5 TETRALOGÍA DE FALLOT

La tetralogía de Fallot (TF) es la cardiopatía congénita cianógena más común, representando el 5% de las cardiopatías congénitas.(8) La descripción original de la TF incluyó las cuatro anomalías siguientes: una CIV, estenosis de la pulmonar, una hipertrofia del ventrículo derecho y un acabalgamiento de la aorta. En la actualidad sólo son necesarias dos anomalías (una CIV suficientemente grande para igualar las presiones en ambos ventrículos y una obstrucción del TSVD). La HVD es secundaria a la obstrucción del TSVD y el cabalgamiento de la aorta es variable.(10)

Manifestaciones clínicas: Al nacer se ausculta un soplo cardíaco. La mayoría de los pacientes presentan síntomas, con cianosis al nacer o poco después. La disnea de esfuerzo, la posición en cuclillas o los episodios hipóxicos se desarrollan más tarde, incluso en los lactantes levemente cianóticos. En algunos lactantes con TF no cianótica, ésta puede ser asintomática o mostrar signos de insuficiencia cardiaca por un gran cortocircuito ventricular izquierda-derecha. A exploración física Se observan grados variables de cianosis, taquipnea y acropaquia (en los lactantes mayores y en los niños). Es habitual la presencia de golpeteo del VD a lo largo del borde esternal izquierdo y de un frémito sistólico en la zona superior y media del borde esternal izquierdo (50%). (7)

Se puede auscultar un chasquido de eyección originado en la aorta. El segundo ruido suele ser único porque el componente pulmonar es demasiado suave para oírlo. Se ausculta un soplo sistólico prolongado, intenso (grado 3-5/ 6), de eyección, en la zona media y superior del borde esternal izquierdo. Este soplo se origina por la Estenosis Pulmonar, pero se puede confundir con facilidad con el soplo holosistólico regurgitante de una CIV. Cuanto más intensa sea la obstrucción del TSVD, más breve y suave será el soplo sistólico.

En la forma no cianótica se ausculta un soplo sistólico prolongado, resultante de una CIV y una

estenosis infundibular, a lo largo de todo el borde esternal izquierdo, sin que exista cianosis. Por tanto, los hallazgos de la auscultación se parecen a los de una CIV de pequeño cortocircuito (aunque, al contrario que la CIV, el ECG muestra Hipertrofia de ventrículo derecho o hipertrofia biventricular).

Los lactantes con TF no cianótica presentan gradualmente cianosis. Los pacientes que ya presentan cianosis la intensifican a medida que la estenosis infundibular empeora y aparece policitemia. Se desarrolla una policitemia secundaria a la cianosis. Los médicos deben observar el desarrollo de un estado de ferropenia relativa. Los lactantes pueden desarrollar episodios hipóxicos. Puede existir retraso del crecimiento si la cianosis es intensa. Pocas veces se producen abscesos cerebrales y accidentes cerebrovasculares.

El tratamiento del Fallot es siempre quirúrgico. La corrección total consiste en cerrar la comunicación interventricular con un parche, generalmente de pericardio bovino, y en corregir la estenosis pulmonar con diversas técnicas, la más frecuente es el implante de un parche transanular pulmonar, lo que ocurre, según los centros, en dos tercios de los pacientes. La cirugía electiva (en niños asintomáticos) a los 3-6 meses de edad. Hay grupos que prefieren corregir el Fallot más precozmente, incluyendo el periodo neonatal.(10)

Un porcentaje importante de estos pacientes tendrán que someterse en algún momento de su vida a corrección quirúrgica. El abordaje quirúrgico más utilizado es el abordaje anterior con esternotomía y consecuente timectomía para proporcionar una mejor visibilidad durante el acto quirúrgico.

#### 8.1.6 ATRESIA PULMONAR CON CIV:

La atresia pulmonar se observa en el 15-20% de los pacientes con Tetralogía de Fallot. La anatomía patológica intracardíaca se parece a la de la TF en todos los aspectos, excepto por la presencia de atresia pulmonar, que es la forma extrema de la obstrucción del TSVD. La atresia puede ser infundibular o valvular.

Los niños portadores de esta cardiopatía suelen presentar manifestaciones clínicas desde el nacimiento. El signo más evidente es la cianosis. Los lactantes, que debido a la persistencia del ductus o a la presencia de colaterales no presentan clínica florida al nacimiento,

progresivamente presentan cianosis y fatiga progresiva, alteración del crecimiento y falla cardíaca. En pacientes en quienes no existen colaterales aortopulmonares, el cierre del ductus produce una hipoxemia severa. (11)

Por lo general, no se ausculta un soplo cardíaco. Sin embargo, se puede oír un soplo continuo débil por el DAP o las colaterales. El segundo ruido es fuerte y único. Dentro el tratamiento médico el inicio temprano de prostaglandinas es crítico, para mantener abierto el ductus arterioso y preparar para la intervención quirúrgica. Se debe establecer una comunicación entre el VD y la AP verdadera en cuanto sea posible. Esto puede permitir que las diminutas AP centrales aumenten rápidamente de tamaño durante el primer año de vida con mejora de la arborización (distribución) de las arterias pulmonares y el desarrollo simultáneo de unidades alveolares.

Para alcanzar este objetivo, algunos centros utilizan inicialmente un procedimiento de derivación central y otros establecen una comunicación entre el Ventrículo Derecho y la Arteria Pulmonar La intervención quirúrgica, puede realizarse en 1 paso o en varios pasos dependiendo de la anatomía del paciente. Si no se presta una atención inmediata al establecimiento del FSP durante el período neonatal, la mayoría de los recién nacidos con esta alteración fallecen durante los dos primeros años de vida; sin embargo, los lactantes con colaterales amplias pueden sobrevivir durante un período prolongado, quizá más de 15 años.

## 8.2 TIMO

El timo, yace en la parte antero superior del tórax está formado por varios lóbulos, cada uno de los cuales contiene dos regiones una cortical (externa) y medular (central) bien definidas.

Al final de la cuarta semana del desarrollo intrauterino se inicia el desarrollo del Timo a partir de la porción ventral de la tercera bolsa faríngea. Los dos esbozos del timo originalmente huecos, forman cordones epiteliales multiestratificados, densos, los cuales constituyen el primordio de los lóbulos poliédricos del timo. Estos cordones son rodeados por una cápsula de tejido conectivo y septos derivados de células de las crestas neurales que penetran entre los cordones epiteliales. Durante el desarrollo del timo se establece una interacción entre las células endodérmicas y las de las crestas neurales sin las cuales no se desarrolla la parte endodérmica, ya sea por defecto de migración o inactivación de las crestas neurales. (12)

Entre la cuarta y séptima semanas, los esbozos del timo pierden su conexión con la faringe y migran a su localización definitiva en el tórax, caudal al tiroides en desarrollo, dorsal al esternón y ventral al corazón y los grandes vasos. Aquí se fusionan ambos primordios y forman la glándula tímica bilobulada. El timo o parte de él, puede estar situado ectópicamente en el cuello o en la superficie de la pleura. En el 25 % de la población hay tejido tímico ectópico. Para la séptima semana del desarrollo en el estroma epitelial del timo se aprecian los primeros linfocitos pequeños o timocitos.

Entre la novena y décima semanas del desarrollo, el timo secreta péptidos que inducen a los promielocitos a invadir la parte epitelial del timo. Los promielocitos proliferan y forman acúmulos de timocitos. Entre la semana 11 a la 12 tiene lugar la diferenciación de los linfocitos y en la superficie celular de los mismos se forman los receptores y antígenos T. A finales del tercer mes ya está bien definida la corteza y la médula del timo.

En la semana 16, se forman los corpúsculos de Hassall, con lo que la el timo adquiere la estructura definitiva o adulta. El número de corpúsculos tímicos humanos aumenta desde la etapa fetal hasta la pubertad, etapa en la cual alcanzan su máximo desarrollo.

El timo totalmente desarrollado tiene forma piramidal, de color rojizo en estado fresco debido a su gran vascularización y un peso máximo de 20 a 50 g (10 a 12 años), está bien encapsulado y formado por 2 lóbulos unidos. La cápsula presenta expansiones que dividen a cada lóbulo en muchos lobulillos, cada uno de los cuales tiene una capa cortical externa que rodea a la médula central.

Las arterias que irrigan a esta glándula provienen de ramas de las arterias mamarias internas y de la arteria tiroidea inferior, a veces existe irrigación de la arteria tiroidea superior. Las venas afluyen a las venas mamarias internas y en la vena tiroidea inferior. La inervación corresponde al tronco simpático, al nervio vago, y también a los nervios espinales cervicales.

La corteza consta de timocitos inmaduros, células epiteliales corticales ramificadas con las cuales los timocitos corticales inmaduros están muy relacionados, y macrófagos dispersos, que participan en la eliminación de timocitos apoptóticos. La médula consta de timocitos maduros y células epiteliales medulares, junto con macrófagos y células dendríticas originadas en la médula ósea. Los corpúsculos de Hassall probablemente también sean sitios de destrucción celular. (13)

Los timocitos ubicados en la capa celular cortical externa son células inmaduras en proliferación, mientras que los timocitos corticales más profundos son principalmente células T inmaduras que pasan por selección en el timo. Los epitelios del timo surgen en etapas tempranas del desarrollo embrionario desde estructuras derivadas del endodermo conocidas como la tercera bolsa faríngea y la tercera hendidura branquial. Juntos, estos tejidos epiteliales forman un timo rudimentario, o primordio tímico, que después es colonizado por células de origen hematopoyético que dan lugar a timocitos, que darán origen a la línea de células T, y a las células dendríticas intratímicas. (14)

Los timocitos a su vez influyen sobre la disposición de las células epiteliales del timo de la cual dependen para la supervivencia, al inducir la formación de una estructura epitelial reticular que rodea a los timocitos en desarrollo. El timo se coloniza de modo independiente por muchos macrófagos, también originados en la médula ósea.

Las células derivadas de la médula ósea están distribuidas de manera diferencial entre la corteza y la médula del timo. La corteza sólo contiene timocitos maduros y macrófagos dispersos, mientras que en la médula se encuentran timocitos más maduros, junto con células dendríticas y macrófagos.

La importancia del timo en la inmunidad se descubrió por vez primera por medio de experimentos en ratones. Se encontró que la extirpación quirúrgica del timo al momento del nacimiento causa ratones con inmunodeficiencia, lo que hizo que el interés se enfocara en este órgano en una época en la cual no se había definido la diferencia entre linfocitos T y B en mamíferos. (15)

El índice de producción de células T por el timo es mayor antes de la pubertad. Luego de esta edad, el timo empieza a disminuir de volumen, y la producción de células T nuevas en adultos es más baja, aunque continúa durante toda la vida.(11)(16)

Tanto en ratones como en seres humanos, la extirpación del timo después de la pubertad no se acompaña de pérdida notable de la función o el número de células T.(17) Así, parece ser que una vez que se establece el repertorio de estos linfocitos, la inmunidad puede sostenerse sin la producción de números importantes de células T nuevas; en lugar de eso el fondo común de células T periféricas se mantiene por medio de células T de vida prolongada, y mediante algo de división de células T maduras.



Los precursores de células T que llegan al timo desde la médula ósea pasan hasta una semana diferenciándose ahí antes de entrar a una fase de proliferación intensa. A pesar de la gran diferencia entre el número de células generadas y el número de células que abandona el timo. Esto debido a que alrededor de 98% de los timocitos que se desarrollan en el timo también muere en dicho órgano. (12)

El timo además de ser el origen principal de todas las células T, es en el sitio en que éstas se diversifican y a continuación se configuran en un repertorio de células T primarias por dos procesos de selección. Al igual que las células B en desarrollo, los timocitos en desarrollo pasan por una serie de fases que se caracterizan por cambios en el estado de genes que codifican para receptor de célula T, y en la expresión del receptor de célula T, y por cambios de la expresión de proteínas de superficie celular como el complejo CD3 y las proteínas correceptoras CD4 y CD8.

Tales cambios de superficie reflejan el estado de maduración funcional de la célula, y se usan combinaciones particulares de proteínas de superficie celular como marcadores para células T en diferentes etapas de diferenciación.

Los cambios en la arquitectura del timo y la disminución de la masa de los tejidos funcionales dan como resultado la disminución de su masa progresivamente con la edad, a lo que se denomina involución tímica. Históricamente, se ha aceptado que el timo joven establece el repertorio de linfocitos T durante la infancia, empezando posteriormente su atrofia, quedando en edades avanzada es una traza residual no funcional. La evidencia apunta hacia un timo en declive, pero todavía en funcionamiento durante la edad adulta hasta la vejez. (18)

En nuevos estudios se ha visto que el timo adulto no solo es funcional, sino que es capaz de incrementar su función para acelerar la reconstitución inmunológica de los sujetos cuyo sistema inmunitario se ve afectado por la quimioterapia o por el VIH. Los timocitos preservados en los islotes linfopoyéticos de timos ancianos mantienen la misma capacidad para generar LT maduros que los timocitos obtenidos de tejido joven. Esto sugiere que es la desestructuración del epitelio tímico la que impide la maduración de la parte linfopoyética preservada, por lo que aquellos islotes linfopoyéticos que mantienen la arquitectura tímica son capaces de generar LT maduros y funcionales, independientemente de la edad del sujeto. Se realizó una cohorte donde se ha demostrado que en la población anciana aparece una gran heterogeneidad en la función tímica. Donde la mediana de función tímica disminuye al aumentar la edad de los

individuos analizados, pero se pudo observar fallo tímico en sujetos con una edad de 51-60 años), y alta función tímica en ciertos sujetos con edades superiores a los 71 años. (19)

### 8.3 CÉLULAS T

Las células T se desarrollan a partir de progenitores que se derivan de las células primordiales hematopoyéticas pluripotenciales en la médula ósea y migran por la sangre hacia el timo, donde maduran; por tal razón se llaman linfocitos dependientes del timo (T) o células T. Aquí, la célula progenitora recibe una señal, más probablemente desde células del estroma, que se traduce mediante un receptor llamado Notch1 para activar genes específicos.

La señal de Notch instruye al precursor para diferenciarse a la línea de células T en lugar de la línea de células B. Se cree que también ayuda a regular otras elecciones de líneas de estos linfocitos, incluso la elección de  $\alpha:\beta$  en contraposición con  $\gamma:\delta$ , y la decisión de CD4 en contraposición con CD8.

Cuando las células progenitoras entran por vez primera al timo desde la médula ósea, carecen de la mayor parte de las moléculas de superficie características de células T maduras, y sus genes que codifican para receptor no están reordenados. Dichas células dan lugar a la población importante de células T  $\alpha:\beta$ , y a la población menor de células T  $\gamma:\delta$ .

Las interacciones con el estroma del timo desencadenan una fase inicial de diferenciación a lo largo de la vía de la línea de células T, seguida por proliferación de células y la expresión de las primeras moléculas de superficie celular específicas para células T. Al final de esta fase, que puede durar casi una semana, los timocitos portan marcadores distintivos de la línea de células T, pero no expresan alguno de los tres marcadores de superficie celular que definen a las células T maduras. Éstos son el complejo de CD3:receptor de célula T, y los correceptores CD4 o CD8. Esas células se llaman timocitos doble negativo por la ausencia de CD4 y CD8.(20)

Durante la selección positiva, se permite la supervivencia sólo de aquellas células T cuyos TCR son capaces de reconocer moléculas MHC propias. Por consiguiente, tiene a su cargo la creación de un repertorio de células T restringidas al MHC propio. Por otro lado, durante la selección negativa, elimina las células T que reaccionan demasiado intensamente con el MHC propio o con MHC propio más péptidos propios. La selección negativa es un factor en extremo importante en la generación de un repertorio primario de células T que tolera lo propio.

## 8.4 TIMECTOMÍA

Durante procesos quirúrgicos correctivos de cardiopatías congénitas con un abordaje anterior, cuando se necesita una visualización y/o acceso al corazón y grandes vasos, frecuentemente se realiza una timectomía parcial o total. Sin embargo, el remover el timo para mejorar un acceso quirúrgico implica la eliminación de la principal fuente de diferenciación de células T.

El timo también tiene un papel central en la generación y mantenimiento de las poblaciones de células T periféricas, incluidos los responsables de la modulación de las respuestas a los auto-antígenos. En modelos animales, se ha demostrado que el timo es necesario para el desarrollo de células T reguladoras y se requiere una producción postnatal continua para prevenir la autoinmunidad.

Se desconoce el impacto que tiene la timectomía incidental, en la infancia, en la posterior generación y mantenimiento de células T funcionales. En muchas personas que han sufrido una timectomía incidental durante las reparaciones quirúrgicas cardiorácicas en la infancia, la timopoyesis se reduce, a menudo a niveles indetectables, en comparación con las de los individuos sin cirugía.

La timectomía rutinaria durante la corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas, se ha estudiado en diversos centros de salud, encontrándose afectación en el sistema inmune, en un estudio en neonatos se vieron cambios significativos y duraderos en los linfocitos T periféricos que son consistentes con la pérdida de la timopoyesis en curso. Se ha demostrado que la ablación experimental del timo en ratones, da como resultado un aumento de la carga de patógenos e inflamación crónica(21)

Van Gent et.al encontraron una reducción en las células T CD4 + y CD8 + , la cual se debió principalmente a la disminución de la producción o la proliferación de células T vírgenes.(1)

En un estudio observacional donde se dio seguimiento a pacientes timectomizados en el primer año de vida, se encontró que la maduración de las células T continúa, pero no es tan eficiente como cuando el timo está presente, así como diferencias fenotípicas en los linfocitos T de estos niños comparada con pacientes controles pareados por edad. (22)

Se ha visto que la disminución de las células T CD8 + es menos importante que L T CD4 en pacientes con timectomía. Esto debido a que en la capacidad de regeneración tímica

subóptima, la capacidad de generar células T CD8 se mantiene, mientras que la regeneración de células T CD4 se ve afectada. Varias líneas de evidencia sugieren que las vías tímicas independientes de la regeneración de células T CD8 + son responsables de las diferencias observadas.

Esto se podría deber a la generación extratímica de células T CD8 + a partir de precursores hematopoyéticos y / o expansión periférica de células T CD8 + maduras. Esta expansión periférica se refleja en el fenotipo predominante efector y memoria efector de células T CD8 + después de la timectomía.

En modelos animales, se ha demostrado que el timo es necesario para el desarrollo de linfocitos T reguladores y se requiere una producción postnatal continua para prevenir la autoinmunidad. En pacientes timectomizados se ha encontrado evidencia de desregulación inmune, mostrando deterioro de la timopoyesis y reducción del número de células T vírgenes, células T CD4 + derivadas del timo y células T reguladoras de CD4 +. Esto apoyaría la hipótesis de que los linfocitos T reguladores derivados del timo es una población distinta, mantenida separadamente de las poblaciones de linfocitos T reguladores inducida expandida periféricamente con diferentes capacidades funcionales. (15)

En pacientes timectomizados durante la edad neonatal por cirugías correctivas de cardiopatías congénitas, la proporción y el número de linfocitos T CD4 + y CD8 + se reducen significativamente, afectando principalmente a la población de células T, que no se observa después de la timectomía. Además, tras la timectomía, la composición y el fenotipo del compartimiento de células T se asemejan a los de un adulto, que se ha considerado como el envejecimiento inmune prematuro. (17).

**Tabla 2. Principales estudios sobre repercusión de la Timectomía en edad pediátrica**

<b>Autor y año</b>	<b>Resultados</b>
Eysteinsdottir y col. 2004	Concentraciones significativamente bajas de inmunoglobulina A e IgG en pacientes timectomizados
Prelog y col. Austria.2008	Alteraciones cuantitativas significativas en subpoblaciones de linfocitos T periféricas, con disminución de TCD3+ y TCD4+ y afección menor en Linfocitos T CD4+CD45RA+CD62L+.
Sauce y col. Francia 2009	Se encontró disminución de LCD4+ Y LCD8+ en pacientes en los que se realizó timectomía en edad pediátrica en comparación con controles de la misma edad y adultos mayores.
Mancebo y col.I España, 2008.	Disminución de linfocitos T y un incremento de CD4, y TCD8 , marcada disminución de TreCs , no disminución significativa de inmunoglobulinas.
Halnon y col. EUA ,2005	Disminución significativa de TreCs en pacientes timectomizados en comparación con controles.
Turan y col. Turquía,2004,	Se encontró diferencia significativa entre Linfocitos CD2, CD4, CD5,CD8 CD16 entre pacientes en quienes se realizó timectomía y pacientes controles sanos.
Wells y col. EUA, 1998	Menor número total de linfocitos T y de subpoblaciones linfocitarias posterior a 12 meses post timectomía.
Broek T Van Den, Países Bajos, 2017	La proporción y el número de linfocitos T CD4 + y CD8 + se reducen significativamente, después de la timectomía. Así como, la composición y el fenotipo del compartimento de células T se asemejan a los de un adulto, que se ha considerado como el envejecimiento. Se ha visto relación con autoinmunidad

## 9. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las cardiopatías congénitas son de las principales malformaciones en la edad pediátrica, un cuarto de pacientes con cardiopatías complejas que requieren manejo quirúrgico correctivo en el primer año de vida(4).

La timectomía rutinaria en correcciones de cardiopatías congénitas, es una práctica común, no solo en nuestro Instituto, si no a nivel mundial. La timectomía se realiza cuando se necesita una visualización y acceso al corazón y grandes vasos. Remover el timo para mejorar un acceso quirúrgico implica la eliminación de la principal fuente de diferenciación de células T.

Existen estudios que han demostrado alteraciones inmunes en pacientes timectomizados, durante corrección de cardiopatías congénitas, que han reportado disminución significativa en

linfocitos totales y subpoblaciones linfocitarias como CD4+. CD8+, en pacientes que han sido sometidos a cirugías correctivas de cardiopatías congénitas. Sin embargo, no con la metodología adecuada para tener una referencia entre pacientes con características clínicas similares, que sean sometidos a mismo procedimiento quirúrgico en los cuales se realice timectomía y en aquellos en los que se preserva el timo. Estudios previos se han realizado en pacientes timectomizados en la edad pediátrica con un seguimiento longitudinal o en pacientes timectomizados comparados con grupos controles sanos. Por lo cual no contamos con estudios certeros sobre la repercusión que genera la timectomía, en pacientes que son sometidos a cirugías correctivas de cardiopatías cardiacas.

## 10. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia en las subpoblaciones linfocitarias de pacientes sometidos a corrección de cardiopatía congénita con y sin timectomía?

## 11. JUSTIFICACIÓN

El timo es el sitio donde se lleva a cabo la diferenciación y capacitación de los linfocitos T, el retiro del mismo ha mostrado en estudios con ratones la repercusión en el sistema inmune. En pacientes que son sometidos a corrección quirúrgica de cardiopatías congénitas por abordaje anterior, la realización de timectomía es rutinario, se ha visto que algunos de estos pacientes tienen buena evolución clínica posterior a la recuperación postquirúrgica, sin embargo un porcentaje de estos niños presenta mala evolución, La diferente evolución clínica de estos pacientes, que fueron sometidos al mismo procedimiento quirúrgico, en condiciones clínicas similares; no ha sido adecuadamente estudiada. Investigar la repercusión que genera en la función inmune nos permitiría comprender de mejor forma los efectos que tiene la timectomía en la inmunidad de los pacientes, y sentar bases para en un futuro poder generar recomendaciones sobre el manejo en niños que van a ser sometidos a corrección de defectos cardiacos.

O :

## 2. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

Comparar las subpoblaciones linfocitarias de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de cardiopatía con y sin resección quirúrgica del timo.

### OBJETIVO ESPECÍFICO:

Comparar las subpoblaciones linfocitarias de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para corrección de cardiopatía con y sin resección quirúrgica del timo previo a la cirugía, a las 4 y 12 semanas posttímetomía.

### OBJETIVO SECUNDARIO

Comparar las mediciones en sangre periférica de inmunoglobulina A, E, M y G de pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico para corrección de cardiopatía con y sin resección quirúrgica del timo previo a la cirugía, a las 4 y 12 semanas posttímetomía.

## 13. MATERIAL Y METODOS

Ensayo clínico doble ciego aleatorizado, el cual tiene lugar en Hospital infantil de México Federico Gómez. Los pacientes son reclutados del servicio de cirugía cardiovascular del Hospital infantil de México Federico Gómez, pacientes que se ingresen para realización de corrección quirúrgica de cardiopatía congénita.

La maniobra a realizar es evitar la tímetomía durante el acto quirúrgico, la cual es rutinaria en toda cirugía de corrección de cardiopatía congénita.

Se tendrán dos grupos, en los que se comparara índices linfocitarios, un grupo con intervención (no tímetomía) y otro grupo sin intervención (tímetomía).

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes de ambos géneros.

Pacientes de 1 mes a 18 años.

Pacientes con diagnóstico de cardiopatías conotruncuales (Tetralogía de Fallot, Atresia Pulmonar, Trasposición de grandes vasos, Atresia tricuspídea, Trombo arterioso, Conexión Anomala de venas pulmonares )

Pacientes en quienes se tenga planeada cirugía correctiva en los 7 días posteriores a su inclusión. Pacientes a quienes sus padres autoricen participar por medio de firma de

consentimiento informado y en mayores de 8 años con firma además de asentimiento informado.

#### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes con síndromes asociados a la cardiopatía (22q11.2, heterotaxia visceral, variedad asplenia, síndrome de Down) (Debido a que estos pacientes pueden tener función inmunológica alterada per se).

Pacientes que hayan sido transfundidos en los últimos 15 días previos a la cirugía.

Pacientes con uso de esteroide sistémico durante el mes previo a la inclusión.

Pacientes con enfermedad neoplásica o degenerativa concomitante.

Pacientes con proceso infeccioso dentro de los últimos 7 días previos a la toma de muestra.

Pacientes con cualquier contraindicación para la toma de la muestra por enfermedad de base.

#### CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes con muestras no adecuadas (insuficiente, coagulada, etc.)

#### ALEATORIZACIÓN

Balanceada por bloques de 2 pacientes

Se realizará con sobres opacos, sellados, donde se colocará la intervención que se hará para cada paciente, solo podrá ser abierto por el investigador independiente y comunicado a los cirujanos, dicha información no será compartida con el resto de los investigadores. Los cirujanos podrán cambiar la decisión si la preservación del timo no es posible durante la cirugía, por dificultades de visualización de área quirúrgica o cualquier evento que imposibilite la preservación, dicha información será proporcionada a el investigador independiente.

MANIOBRA: la intervención que se realizara es preservar el timo en el 50% de pacientes que se sometan a corrección de cardiopatía congénita. Como se ha mencionado en repetidas ocasiones la acción rutinaria durante estas cirugías es la timectomía para lograr mejorar la visualización del lecho quirúrgico.



## BRAZO DE TRATAMIENTO

1. Timectomía: extirpación quirúrgica del timo
2. No timectomía: preservación del timo durante el proceso quirúrgico

## 14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se cuenta con la aprobación del comité de ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Todo procedimiento realizado será previo consentimiento informado, la información recabada de los expedientes fue manejada estricta confidencialidad y utilizada únicamente para fines de este estudio.

Fueron explicados los riesgos para el paciente durante la cirugía, al ser la timectomía una práctica rutinaria, la intervención en este estudio fue el preservar en algunos pacientes, en los que preservar el timo fuera posible.

## 15. PLAN DE ANALISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron medidas de tendencia central como frecuencia e intervalo de confianza 95% (IC95%) para el análisis de la población en estudio, así como para las variables de porcentajes de subpoblaciones e inmunoglobulinas.

Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics v20. 0 (SPSS Inc. IBM Company) para el análisis estadístico.

## 16. DESCRIPCION DE VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES:

1. Resección quirúrgica de timo

Timectomia

### VARIABLES DEPENDIENTES:

1. Porcentaje de subpoblaciones linfocitarias
2. Valores sericos de inmunoglobulinas (A,E,G y M)

#### VARIABLES CONFUSORAS

1. Edad en meses a la resección

#### VARIABLES DEMOGRÁFICAS

2. Sexo
3. Peso en kg
4. Talla en m

### **Resección quirúrgica de timo**

Definición conceptual.- Resección quirúrgica del timo durante la corrección de la cardiopatía de base.

Definición operacional.- Resección quirúrgica del timo durante la corrección de la cardiopatía de base, evidenciado por escrito en la hoja quirúrgica.

Tipo de variable.- Cualitativa, nominal, dicotómica.

Escala de Medición.- Resección quirúrgica de timo, presencia de timo.

Temporalidad de las mediciones.- 1 medición durante el evento quirúrgico

Responsable de las mediciones.- El investigador independiente sera el encargado de analizar la hoja quirúrgica de pacientes sometidos a corrección de cardiopatía para constatar la resección quirúrgica o no de dicho órgano, esta información no se compartirá con el resto de los investigadores si no hasta el análisis de resultados.

Número de subpoblaciones linfocitarias

Definición conceptual y operacional.- Estará determinada por:

- a) Porcentaje de linfocitos T CD3+
- b) Porcentaje de linfocitos T CD3+ CD4+

- c) Porcentaje de linfocitos T CD3+ CD8+
- d) Porcentaje de linfocitos NK CD16+/CD56+
- e) Porcentaje de linfocitos B CD19+/CD20+

### **Número de subpoblaciones linfocitarias (igual para cada uno de los marcadores)**

Definición conceptual y operacional.- Porcentaje de células en sangre periférica que expresan el marcador descrito

Tipo de variable.- Cuantitativa, discreta

Escala de Medición.- % de células

Temporalidad de las mediciones.- Antes de la cirugía, a las 4, 12, 24 semanas posteriores a la cirugía.

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto será el encargado de realizar el procesamiento de la muestra así como la medición del resultado junto con la Doctora Guillermina Baay adscrita a la Unidad de Investigación en Enfermedades Oncológicas, HIMFG.

### **Valor sérico de inmunoglobulina (Igual para cada una A, E, G y M)**

Definición conceptual y operacional.- Valor sérico de inmunoglobulinas en sangre periférica.

Tipo de variable.- Cuantitativa, discreta

Escala de Medición.- ug/dl

Temporalidad de las mediciones.- Antes de la cirugía, a las 4, 12, 24 semanas posteriores a la cirugía.

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto será el encargado de realizar la toma de muestra la cual se procesara en el laboratorio central.

## VARIABLES CONFUSORAS

- a) Edad en meses a la resección

Definición conceptual y operacional.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de la cirugía en meses

Tipo de variable.- Cuantitativa, discreta

Escala de Medición.- Meses

Temporalidad de las mediciones.- 1 al momento de la cirugía

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto

## VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- a) Sexo

Definición conceptual y operacional: Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.

Tipo de variable.- Cualitativa, nominal, dicotómica.

Escala de Medición.- femenino, masculino

Temporalidad de las mediciones.- 1 medición previo evento quirúrgico

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto

- b) Edad

Definición conceptual y operacional.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de inclusión

Tipo de variable.- Cuantitativa, discreta

Escala de Medición.- Meses

Temporalidad de las mediciones.- 1 al momento de la cirugía

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto

c) Peso

Definición conceptual: fuerza que genera la gravedad sobre el cuerpo humano.

Tipo de variable: cuantitativa, discreta.

Escala de medición: kilogramos

Temporalidad de las mediciones.- 1 medición previo evento quirúrgico

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto

d) Talla

Definición conceptual: medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo.

Tipo de variable: cuantitativa, discreta.

Escala de medición: metros

Temporalidad de las mediciones.- 1 medición previo evento quirúrgico

Responsable de las mediciones.- El investigador responsable del proyecto

## 17.RESULTADOS

Se invitó a participar a 12 pacientes de los cuales aceptaron participar 10 pacientes con firma de consentimiento informado, se eliminó 1 paciente por no contar con 2 muestras de las solicitadas. En total se incluyeron 9 pacientes con cardiopatías conotruncuales, se puede observar en la Tabla 1 las cardiopatías encontradas en cada paciente. Del total de pacientes incluidos, 6 pacientes eran de sexo masculino y 3 femeninos con una edad promedio de 7 años 8 meses al momento de la cirugía.

**Tabla 1. Tipos de Cardiopatías de los pacientes incluidos en el estudio**

Iniciales	Tipo de cardiopatía
RHCD	Tetralogía de Fallot
RCZFN	Tetralogía de fallot
SGJ	Tetralogía de fallot
EGCE	Rodete aórtico
FLCD	Atresia pulmonar
RAKJ	Tetralogía de fallot
ACJP	Tetralogía de fallot
NBDY	Conexión anómala de venas pulmonares
CAAA	Insuficiencia valvular aortica severa

Posterior a la aleatorización se obtuvieron dos grupos, el grupo A que incluía a pacientes en los cuales se preservaba el timo, incluyéndose 6 pacientes, de los cuales 5 pacientes eran masculinos y 1 femenino, con una edad promedio al momento de la realización de la cirugía 7 años 6 meses. En el grupo B se incluyó un total de 3 pacientes, de los cuales 1 paciente era masculino y 2 femeninos, con un promedio de edad al momento de la cirugía de 8 años 2 meses.

En nuestro estudio no se encontró una diferencia significativa en el número total de Linfocitos CD3+ en ambos grupos, en el análisis de subpoblaciones linfocitarias se encontró un número de Linfocitos CD8+ menores en el grupo con timectomía en comparación con los pacientes que se preservó el timo, en cuanto a los niveles de CD4+ no se encontró diferencia entre ambos grupos; los valores de Linfocitos B y Natural Killer, no mostraron diferencia entre ambos grupos.

Dentro de los valores de inmunoglobulinas reportados los valores de IgG e IgA se encontraron con disminución de valores séricos post quirúrgico, con un valor medio prequirúrgico para la IgG en el grupo con Timo 1034.83 mg/dL en comparación con 1165.67 mg/dL del grupo sin Timo, encontrando en la medición a las 24 semanas post quirúrgicas en el Grupo con Timo 1203.4 mg/dL en comparación con el Grupo sin Timo donde se reportó una media a las 24 semanas de 1009 mg/dL. con una diferencia entre ambos grupos. (Grafica 3)

En cuanto a IgA los valores prequirúrgicos en el grupo con timo fueron 184.3 mg/dL en pacientes en los que se reseca el timo encontramos un promedio de 110.1 mg/dL, los resultados post quirúrgicos mostraron una disminución importante en los valores séricos de IgA en pacientes timentomizados. (Gráfica 1)

Dentro de otras alteraciones encontradas fueron los valores reportados para IgE pre quirúrgicos en pacientes con Timo fue 68.9 UI/mL en comparación con lo reportado en pacientes sin Timo 79.37 UI/mL, en comparación con la medición postquirúrgica de las 24 semanas se reporta para el grupo con Timo 90.36 UI/mL en contraste con lo reportado para el grupo sin Timo de 177.57 UI/mL. (Grafica 4) La inmunoglobulina IgM no mostro diferencias entre ambos grupos de estudio. (Gráfica 2)

## 18. DISCUSIÓN

El timo es la fuente principal de emigrantes tempranos tímicos y linfocitos T vírgenes, el envejecimiento inmune es caracterizado por disminución en emigrantes tempranos tímicos, proliferación periférica de células T maduras y expansión oligoclonal de subpoblaciones de células T específicas. Se ha observado en otros estudios en pacientes timentomizados, un envejecimiento inmune prematuro.

Se realizó un estudio doble ciego aleatorizado donde se comparamos los índices linfocitarios de pacientes sometidos a corrección de cardiopatía congénita, a los cuales mediante aleatorización se realizó intervención de no timentomía.

El timo tiene un papel claro en el desarrollo del repertorio de células T, pero también afecta indirectamente al repertorio de células B a través de la ayuda y supresión de células T, dentro de las cuales las células auxiliares T foliculares (Tfh) son células T efectoras especializadas en proporcionar ayuda de células B. (23)

En nuestro estudio encontramos un valor de inmunoglobulina IgG disminuida en pacientes en los cuales se realizó timentomía durante el acto quirúrgico, con un valor menor en comparación con pacientes con paciente en los que se preservó el timo. En previos estudios los niveles de inmunoglobulinas en pacientes sometidos a timentomía, han arrojado resultados controversiales, ya que se han encontrado niveles de inmunoglobulinas elevados o disminuidos.

Macebo y colaboradores realizaron un estudio donde incluyeron 31 pacientes en quienes se realizó timentomía (por corrección quirúrgica de cardiopatías), el periodo neonatal, dando un seguimiento a los 6,12,18,24 y 36 meses post timentomía reportando niveles de inmunoglobulinas normales 3 años post timentomía. Esto contrasta a lo reportado por Eysteinsdottir y colaboradores que realizaron un estudio de casos y controles donde se incluyeron 19 niños de 5 a 16 años con antecedente de timentomía en los primeros meses de vida con una media de 2,6 meses, reportaron concentraciones significativamente bajas de IgA e IgG en pacientes timentomizados (16). Resultados similares fueron reportados en un cohorte realizado por van den Broek se encontraron niveles de IgG significativamente menores en pacientes en los que se realizó timentomía, así como niveles de IGM normales(23).

En un estudio prospectivo, realizado por Prelog y colaboradores donde se incluyeron 37 pacientes con antecedente de timentomía secundaria a cirugía cardíaca y 33 controles sanos, a los cuales se aplicó la vacuna contra encefalitis causada por mordedura de garrapata, se reportó disminución en el número de anticuerpos post vacúnales en pacientes postimentomizados, con niveles de IgG post vacunación menores que en pacientes controles sanos. El factor más importante que influye en los niveles de anticuerpos IgG para la vacuna fue la edad a la timentomía. Lo cual probablemente indica que una timentomía a edad más temprana tenga más efectos sobre el desarrollo del sistema inmune (24)

Estos hallazgos podrían deberse a disminución de célula T reguladoras foliculares, (Tfh) que son células T efectoras especializadas en proporcionar ayuda de células B. Las células Tfh se dirigen a las áreas de células B en el tejido linfóide secundario utilizando su receptor de quimiocina CXCR5 y su ligando CXCL13. Las células Tfh y su producción de IL-21 son esenciales para la formación del centro germinal, la maduración de afinidad y el desarrollo de la mayoría de los anticuerpos de alta afinidad y las células B de memoria.(25). También se ha observado que las células T promueven las respuestas de las células B ante antígenos



proteicos mediante interacción directa con las células B. Por lo tanto, las deficiencias en CD40 o CD154 o el bloqueo de su interacción por anticuerpos deterioran las respuestas de anticuerpos a antígenos proteicos y el cambio de clase de isotipo de inmunoglobulina y la memoria de células B. (26)

En el estudio realizado por Prelog y colaboradores reportan alteraciones cuantitativas significativas en subpoblaciones de linfocitos T periféricos, con disminución de TCD3+ y TCD4+ y afección menor en Linfocitos T CD4+CD45RA+CD62L+ (Células T vírgenes) (27), estas últimas se han relacionado con la edad cronológica y tiempo post timectomía. (24)

Esto puede deberse a que la timectomía realizada antes de la madurez inmunológica puede presentar una afección sobre la homeostasis de los linfocitos e implicaciones importantes para futuras respuestas de antígenos nuevos. Además, el crecimiento somático de los lactantes puede requerir una expansión periférica significativa para mantener la homeostasis de los linfocitos y la dilución resultante de las subpoblaciones de linfocitos puede ocurrir dentro de un corto período de tiempo después de la timectomía. Por lo tanto, es probable que tanto la memoria como los clones de células T periféricas vírgenes hayan experimentado una expansión periférica significativa y que posteriormente puedan ser incapaces de proliferar más, al haber alcanzado la senescencia replicativa.

Particularmente los LT CD8+ pueden verse afectados por este fenómeno, proporcionando una posible explicación para los números relativamente bajos de LT CD8+ en sujetos timectomizados esto se concuerda con lo encontrado por Gress y Deeks realizaron una revisión donde reportan que en pacientes timectomizados en comparación con los controles de la misma edad, se encontraron una serie de anomalías inmunológicas clásicas relacionado a el envejecimiento inmune asociado con la edad, que incluyen un recuento total de células T más bajo y una pérdida preferencial de células T vírgenes, resultados que suelen encontrarse en pacientes de más de 75 años.(28)

En la cohorte realizada por Van den Broek y colaboradores donde se incluyeron pacientes a quienes se realizó timectomía durante una cirugía cardíaca, y pacientes controles de edades similares a los casos, observaron una disminución significativa de linfocitos CD3+ absolutos, CD4+ Y CD8+ en el primer años post timectomía en comparación con los controles sanos. Estos datos concuerdan con Halnon y colaboradores realizaron un estudio donde se incluyeron

59 pacientes de 3 días de vida a 35 años, con antecedente de timectomía, y 15 pacientes controles sin antecedente de timectomía de 20 a 29 años de edad, donde se encontró desregulación inmune en los pacientes con timectomía, con una reducción de linfocitos T vírgenes, células TCD4+.

El estudio realizado por Macebo y colaboradores donde se midieron subpoblaciones linfocitarias a pacientes con antecedente de timectomía en edad neonatal, reporto a 3 años post timectomía linfopenia progresiva y reducción significativa de LTCD3 totales en comparación con sujetos controles sanos. No encontraron diferencias significativas en L CD19 y CD16/56 entre pacientes timectomizados y controles.

En un estudio realizado por Sauce y colaboradores, donde se incluyeron 25 pacientes de 10 a 26 años en quienes se había realizado una cirugía cardíaca con timectomía incidental en edad pediátrica y controles sanos, reportaron alteraciones en linfocitos TCD4+ y CD8+ en comparación con grupos controles, así como un incremento de expresión de CD57 que es un marcador de células T que se acercan a la senescencia.(29) Las proporciones de células CD31 + CD8 + vírgenes no fueron influenciadas por la edad en la timectomía, encontrando proporciones más bajas en aquellos pacientes que tuvieron timectomía a edad más tardía.

En un estudio realizado por Lamy y cols. Donde se estudiaron pacientes sometidos a timectomía >24 meses, <24 meses y pacientes controles jóvenes y adultos, reportaron células T CD8 + vírgenes significativamente más bajas en pacientes timectomizados después de los 24 meses en comparación con pacientes controles. Esto se relaciona con la teoría de que la eliminación del tejido tímico en los primeros meses de vida puede tener menos influencia en las alteraciones del grupo de células T que los efectos a largo plazo de la timectomía durante la infancia posterior probablemente debido a un mayor potencial regenerativo en niños más pequeños. (30) En otro estudio realizado por Torfadottir donde se incluyeron 8 pacientes con antecedente de timectomía en la edad pediátrica y 4 pacientes controles sanos, se encontró disminución de CD3+, CD2+, CD7+ , CD4+ , CD62L+ , CD4+ CD62L+ y CD4+ CD69– en comparación con el grupo control, no se encontró diferencia en niveles de CD8+ entre ambos grupos. (22)

## 19. CONCLUSIÓN

Nosotros observamos que en pacientes en los que se realiza una timectomía durante corrección de cardiopatías congénitas, tiene un efecto en el repertorio inmunológico, demostrando disminución de CD8+ durante el seguimiento postquirúrgico. Así como una disminución de valores séricos de IgA e IgG.

## 20. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es el número de pacientes hasta el momento incluidos.

## 21. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	AÑOS	1						2						3											
	MESES	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6
RECLUTAR PACIENTES																									
INICIAR CAPTURA DE DATOS																									
CAPTURA DE DATOS																									
ANALISIS DE RESULTADOS																									
REVISION DE RESULTADOS																									
RESULTADOS PRELIMINARES																									

## 22. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Van Gent R, Schadenberg AWL, Otto SA, Nievelstein RAJ, Sieswerda GT, Haas F, et al. Long-term restoration of the human T-cell compartment after thymectomy during infancy: A role for thymic regeneration? *Blood*. 2011;118(3):627–34.
2. Brearley S, Gentle TA, Baynham MI, Roberts KD, Abrams LD, Thompson RA. Immunodeficiency following neonatal thymectomy in man. *Clin Exp Immunol*. 1987;70(2):322–7.
3. Botto LD, Correa A, Erickson JD. Racial and Temporal Variations in the Prevalence of Heart Defects. *Pediatrics* [Internet]. 2001;107(3):e32–e32. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.107.3.e32>
4. Mahle WT, Newburger JW, Matherne GP, Smith FC, Hoke TR, Koppel R, et al. AHA / AAP Scientific Statement Role of Pulse Oximetry in Examining Newborns for Congenital Heart Disease A Scientific Statement From the American Heart Association and American Academy of Pediatrics. 2009;
5. Mcdaniel NL. Ventricular and Atrial Septal Defects. 2017;22(8).
6. Miranda-chávez I, Figueroa-solano J, Hernández-godínez A, Micheli A De, Ramírez-marroquín S, Buendía-hernández A. Tronco común . Variantes anatómicas , tratamiento quirúrgico y evolución. 2009;79(December 2005):107–13.
7. Park MK. *Cardiología pediátrica*. 2015, 6ta Edición, Elsevier Health Sciences.
8. Puri K, Allen HD, Qureshi AM. *Congenital Heart Disease*. 2018;38(10).
9. Espinosa CA. Transposición completa de las grandes arterias. 2013;6:55–8. Available from: <http://www.medigraphic.com/emis>
10. Fernández MR, Blanco FV. Tetralogía de Fallot. *Protoc Diagnósticos y Ter en Cardiol Pediátrica*. 1888;317–32.
11. Centella Hernández T, Stanescu D, Stanescu S. Atresia pulmonar con comunicación interventricular. *Cir Cardiovasc*. 2014;21(2):132–7.
12. Components PL. The Human Thymus A Chimeric Organ Comprised of Central and Peripheral Lymphoid Components. 1998;61–78.
13. Murphy, Kenneth (Washington University of Medicine) PT, (Anthony Nolan Research Institute, London), Mark Walport (The Wellcome Trust L. Janeway. 7ma ed. 2008. 913 p.
14. No Title. 2004;2(3):44–52.
15. Halnon NJ, Cooper P, Yu D, Chen H, Boechat MI, Uittenbogaart CH. Clinical Study Immune Dysregulation after Cardiothoracic Surgery and Incidental Thymectomy : Maintenance of Regulatory T Cells despite Impaired Thymopoiesis. 2011;2011.
16. Science B, Article O, Eysteinsdottir JH. The influence of partial or total thymectomy during open heart surgery in infants on the immune function later in life. 2004;

17. Broek T Van Den, Delemarre EM, Janssen WJM, Nievelstein RAJ, Broen JC, Tesselaar K, et al. Neonatal thymectomy reveals differentiation and plasticity within human naive T cells. 2016;126(3).
18. Appay V, Sauce D. Naive T cells: The crux of cellular immune aging? *Exp Gerontol.* 2014;54:90–3.
19. Ferrando-martínez S, De M, Miguel J, Leal M, Mu MÁ. *Revista Española de Geriatria y Gerontología* Impacto de la función tímica en el deterioro inmunológico asociado a la edad. 2013;48(5):232–7.
20. Halnon NJ, Cooper P, Yu D, Chen H, Boechat MI, Uittenbogaart CH. Estudio clínico Desregulación inmune después de la cirugía cardiorácica y Thymectomy incidental : Mantenimiento de T reguladoras células a pesar de Deterioro timopoyesis. 2011;
21. Bourgeois C, Hao Z, Rajewsky K, Potocnik AJ, Stockinger B. Ablation of thymic export causes accelerated decay of naive CD4 T cells in the periphery because of activation by environmental antigen. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(25):8691–6.
22. Torfadottir H, Freysdottir J, Skaftadottir I, Haraldsson A, Sigfusson G, Ogmundsdottir HM. Evidence for extrathymic T cell maturation after thymectomy in infancy. *Clin Exp Immunol.* 2006;145(3):407–12.
23. van den Broek T, Madi A, Delemarre EM, Schadenberg AWL, Tesselaar K, Borghans JAM, et al. Human neonatal thymectomy induces altered B-cell responses and autoreactivity. *Eur J Immunol.* 2017;47(11):1970–81.
24. Prelog M, Wilk C, Keller M, Karall T, Orth D, Geiger R, et al. Diminished response to tick-borne encephalitis vaccination in thymectomized children. *Vaccine.* 2008;26(5):595–600.
25. Crotty S. T Follicular Helper Cell Differentiation, Function, and Roles in Disease. *Immunity* [Internet]. 2014;41(4):529–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.004>
26. Abuattieh M, Bender D, Liu E, Wettstein P, Platt JL, Cascalho M. Affinity maturation of antibodies requires integrity of the adult thymus. *Eur J Immunol.* 2012;42(2):500–10.
27. Prelog M, Keller M, Geiger R, Brandstätter A, Würzner R, Schweigmann U, et al. Thymectomy in early childhood: Significant alterations of the CD4+CD45RA+CD62L+T cell compartment in later life. *Clin Immunol* [Internet]. 2009;130(2):123–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2008.08.023>
28. Gress RE, Deeks SG. Reduced thymus activity and infection prematurely age the immune system. *J Clin Invest.* 2009;119(10):2884–7.
29. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Duperrier A, Keller M, Grubeck-Loebenstein B, et al. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest.* 2009;119(10):3070–8.
30. Zlamy M, Almanzar G, Parson W, Schmidt C, Leierer J, Weinberger B, et al. Efforts of the human immune system to maintain the peripheral CD8+ T cell compartment after childhood thymectomy.

Immun Ageing [Internet]. 2016;13(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12979-016-0058-z>

23. ANEXOS (FIGURAS, GRÁFICAS PERFECTAMENTE LEGIBLES, BLANCO Y NEGROOACOLOR)

**Tabla 3. Valores de referencia LT**

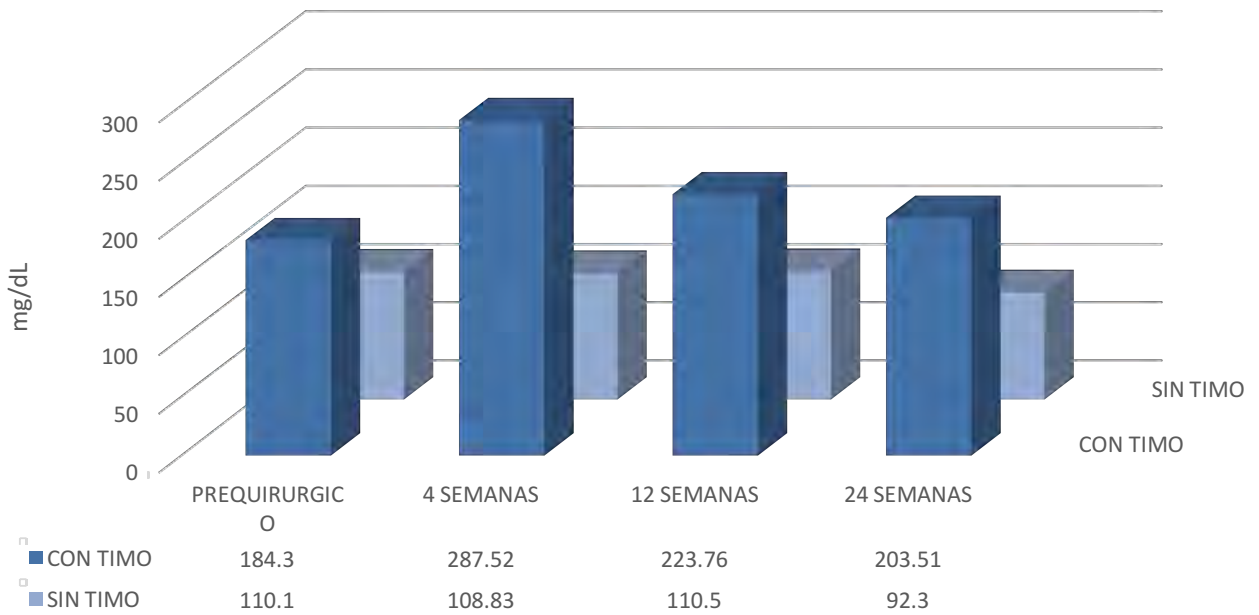
EDAD	CD3+		CD4+		CD8+	
	% positivo	Células//mm3	% positivo	Células//mm3	% positivo	Células//mm3
0-3 meses	53-84	2500-5500	35-64	1600-4000	12-28	560-1700
3-6 meses	51-77	2500-5600	35-56	1800-4000	12-23	590-160
6-12 meses	49-76	1900-5900	31-56	1400-4300	12-24	500-1700
1-2 años	53-75	2100-6200	32-51	1300-4300	14-30	620-2000
2-6 años	56-75	1400-3700	28-47	700-2200	16-30	490-1300
6-12 años	60-76	1200-2600	31-47	650-1500	18-35	370-1100
12-18 años	56-84	1000-2200	31-52	530-1300	18-35	330-920

**Tabla 4. Valores de referencia LB y NK**

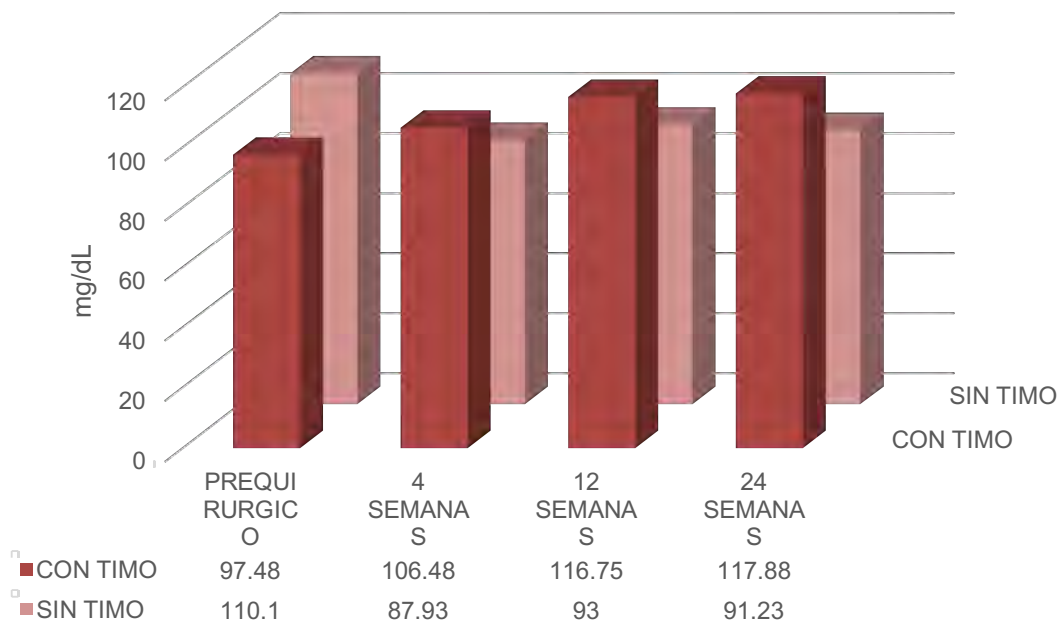
EDAD	CD19+		CD16+CD56+	
	% positivo	Células//mm3	% positivo	Células//mm3
<b>0-3 meses</b>	6-32	300-2000	4-18	170-1100
<b>3-6 meses</b>	11-41	430-3000	3-14	170-830
<b>6-12 meses</b>	14-37	610-2600	3-15	160-950
<b>1-2 años</b>	16-35	720-2600	3-15	180-920
<b>2-6 años</b>	14-33	390-1440	4-17	130-720
<b>6-12 años</b>	13-27	270-860	4-17	100-480
<b>12-18 años</b>	6-23	110-570	3-22	70-480

**Tabla 5. Valores de referencia inmunoglobulinas**

<i>EDAD</i>	IgG (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgE (UI/ml)
Cordón	1121(636-1606)	13 (6.3–25)	2.3 (1.4–3.6)	0.22 (0.04–1.28)
1 mes	503 (251–906)	45 (20–87)	13 (1.3–53)	
6 semanas				0.69 (0.08–6.12)
2 meses	365 (206–601)	46 (17–105)	15 (2.8–47)	
3 meses	334(176-581)	49(17-105)	17(4.6-46)	0.82(0.18-3.76)
4 meses	343(196-558)	55 (27–101)	23 (4.4–73)	
5 meses	403 (172-814)	62(33-108)	31(8.1-84)	
6 mese	407 (215–704)	62 (35–102)	25 (8.1–68)	2.68 (0.44–16.3)
7-9 meses	475 (217-904)	80(34-126)	36(11-90)	2.68(0.44-16.3)
10-12 meses	594 (294-1069)	82(41-149)	40(16-84)	
1 año	679(345-1213)	93(43-173)	44(14-123)	3.49(0.80-15.2)
2 años	685 (424–1051)	95 (48–168)	47 (14–123)	3.03 (0.31–29.5)
3 años	728(441-1135)	104(47-200)	66(22-159)	1.80(0.19-16.9)
4-5 años	780 (463–1236)	99 (43–196)	68 (25–154)	8.58 (1.07–68.9)
6-8 años	915(633-1280)	107(48-207)	90(33-202)	12.89(1.03-161.3)
9-10 años	1007 (608–1572)	121 (52–242)	113 (45–236)	23.6 (0.98–570.6)
14 años				20.07(2.06-195.2)
adulto	994 (639–1349)	156 (56–352)	171 (70–312)	13.2 (1.53–114)

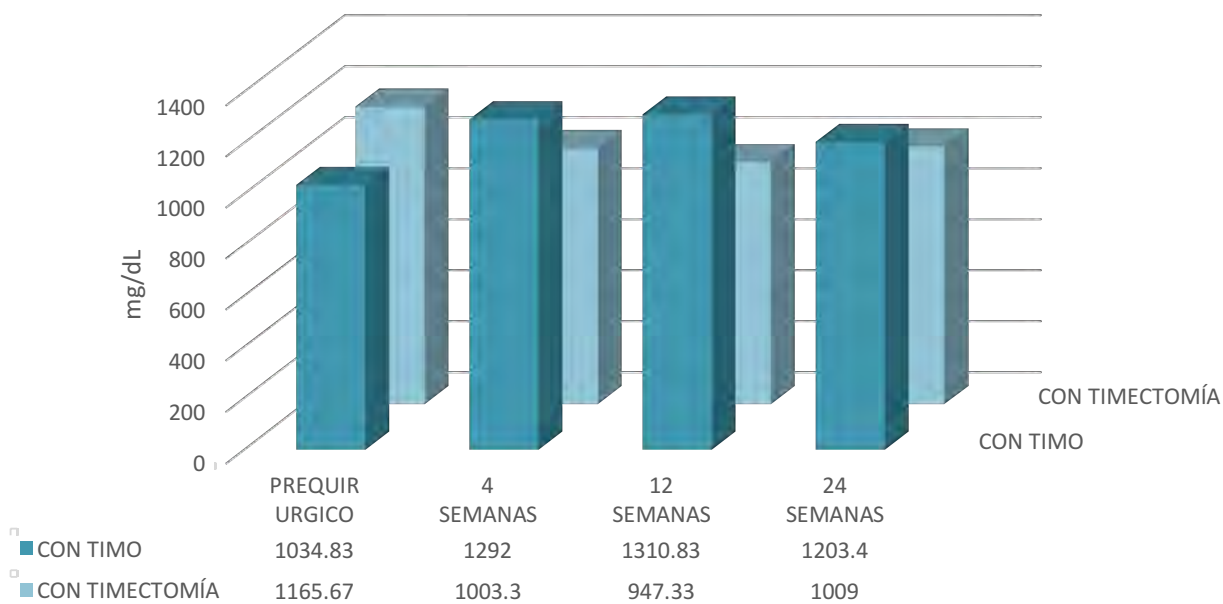


Gráfica 1. Comparación de los valores promedio de IgA en pacientes con y sin timo previo y posterior a la cirugía

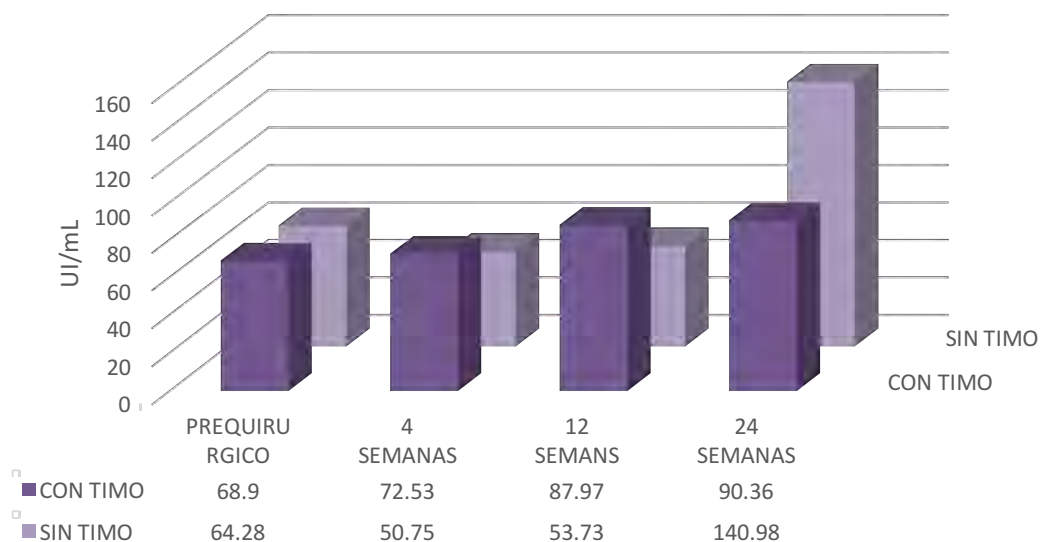


Gráfica 2. Comparación de los valores promedio de IgM en pacientes con y sin timo previo y posterior a la cirugía.

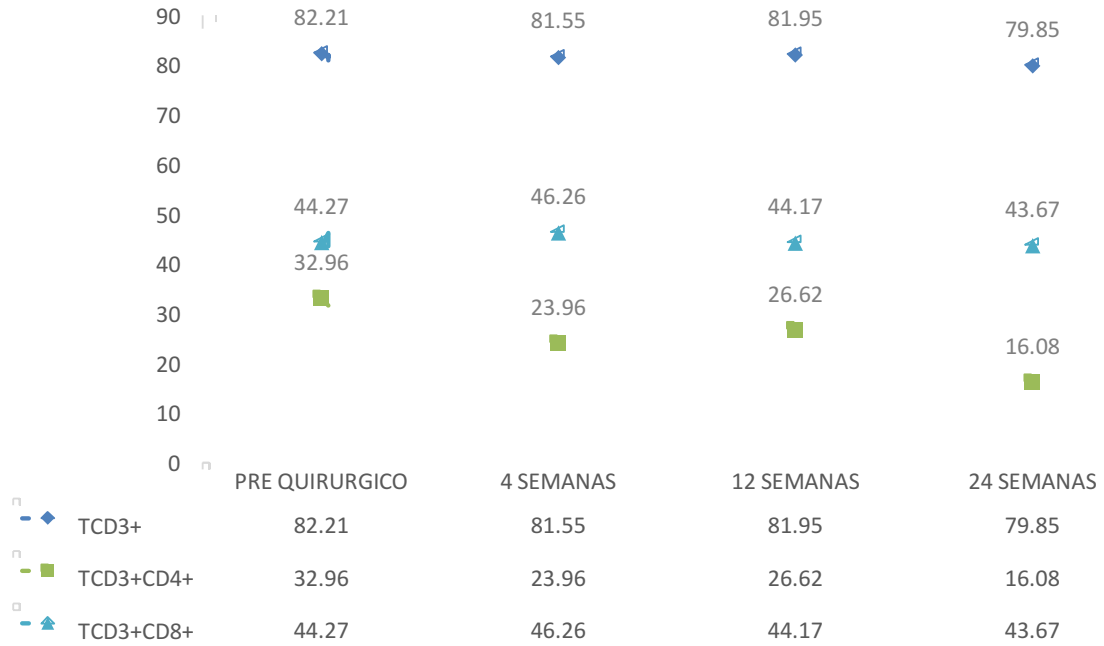




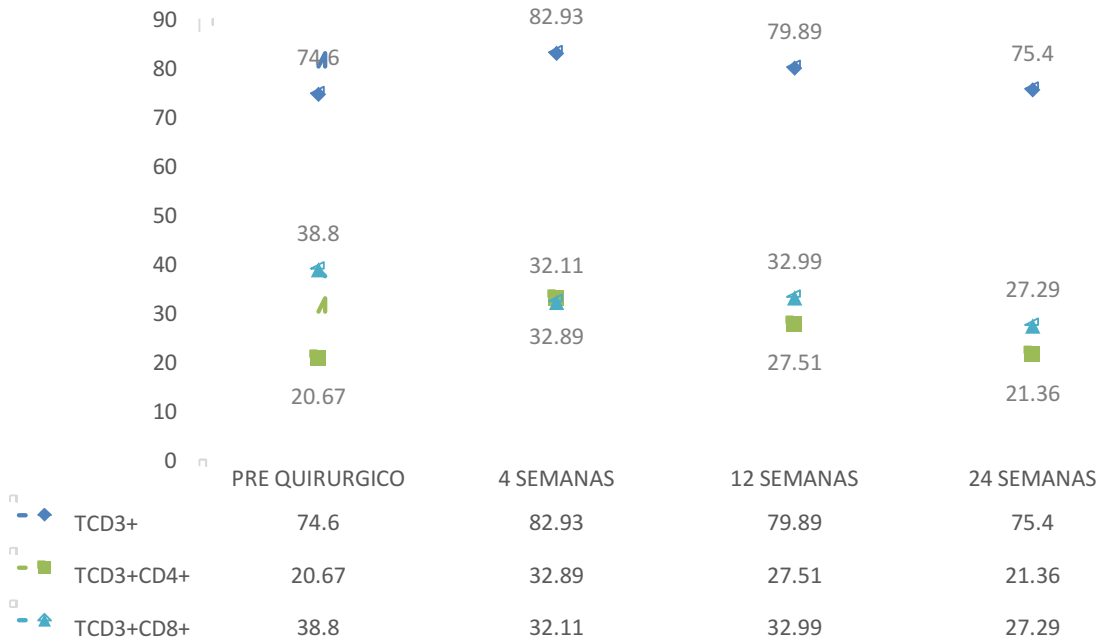
Gráfica 3. Comparación de los valores promedio de IgG en pacientes con y sin timo previo y posterior a la cirugía.



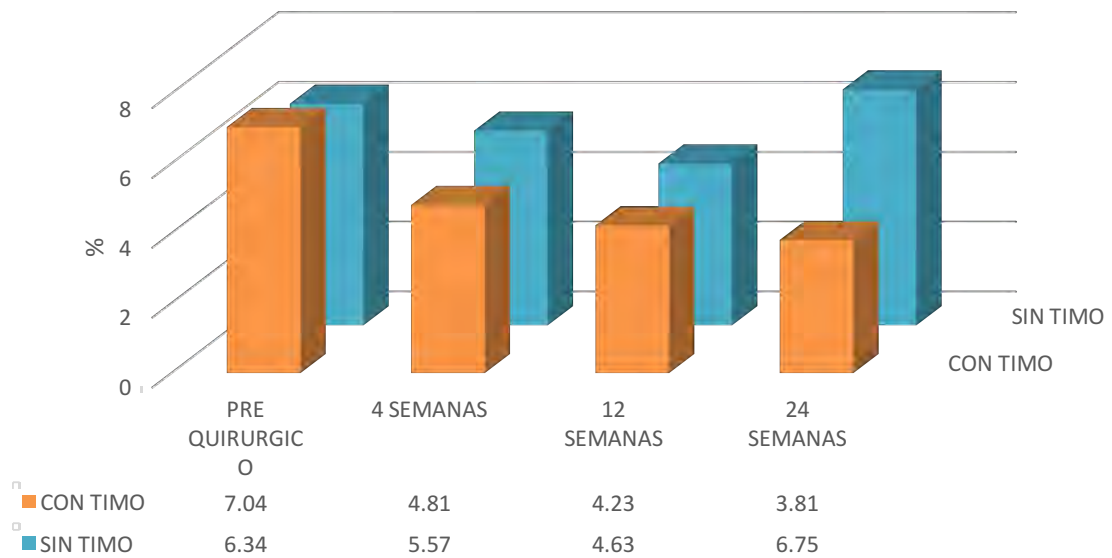
Gráfica 4. Comparación de los valores promedio de IgA en pacientes con y sin timo previo y posterior a la cirugía.



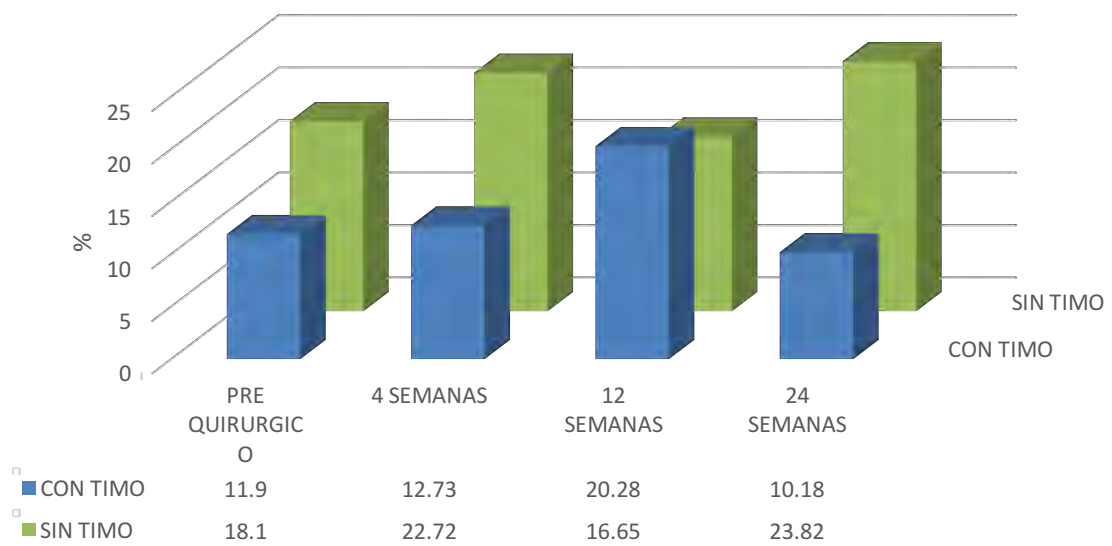
Gráfica 5. Comportamiento de los valores de TCD3+, TCD4+ y TCD8+ en pacientes con timo.



Gráfica 6. Comportamiento de los valores de TCD3+, TCD4+ y TCD8+ en pacientes sin timo.



Gráfica 5. Comparación de valores promedio de CD19+ en pacientes con timo y sin timo



Gráfica 6. Comparación de valores promedio de CD16+/56+ en pacientes con timo y sin timo