

**Tribuna  
Médica**

# TIMO, INMUNIDAD Y TRASTORNOS IATROGENICOS

*Doctor Plutarco Naranjo\**

# TIMO, INMUNIDAD Y TRASTORNOS IATROGENICOS

*Doctor Plutarco Naranjo\**

La supervivencia de los seres depende, entre otros factores, del desarrollo de mecanismos de protección. La selección biológica ha ido perpetuando algunos de estos mecanismos, que en los animales superiores se desarrollan preferentemente en las etapas iniciales de la vida. El organismo humano dispone de variados mecanismos para protegerse contra eventuales agresiones del medio ambiente, sean estas de orden físico o químico, o de carácter biológico.

El timo es el órgano central del desarrollo de la protección. Goberna el reconocimiento del "yo

\* Facultad de Medicina, Universidad Central, Quito (Ecuador).

biológico", y algunos de los mecanismos de rechazo de lo extraño, función doble que la hemos denominado (1) "inmunición" y que significa exención de reaccionar contra las propias proteínas, las propias células o tejidos, y capacidad de rechazar lo extraño: proteínas (antígenos), células, tejidos, micro y macroorganismos.

*El reconocimiento del yo biológico.* Los organismos vivientes normalmente no se autoagreden, es decir, han desarrollado la capacidad de reconocer sus propias proteínas y tejidos; en cambio, rechazan las proteínas y tejidos heterólogos. El reconocimiento del yo biológico se desarrolla, casi total-

mente, durante la vida embrionaria y fetal.

Parte del mecanismo de rechazo depende del desarrollo de las células inmunocompetentes que, por citólisis u otro proceso destruyen el tejido heterólogo, o por medio de anticuerpos bloquean y eliminan el antígeno. La no autoagresión implica entonces la ausencia de células inmunocompetentes contra los propios tejidos o proteínas, lo cual, a su vez, significaría que el organismo no produce tales células o que estas se eliminan selectivamente durante la histogénesis.

En experiencias de laboratorio se ha demostrado que las células

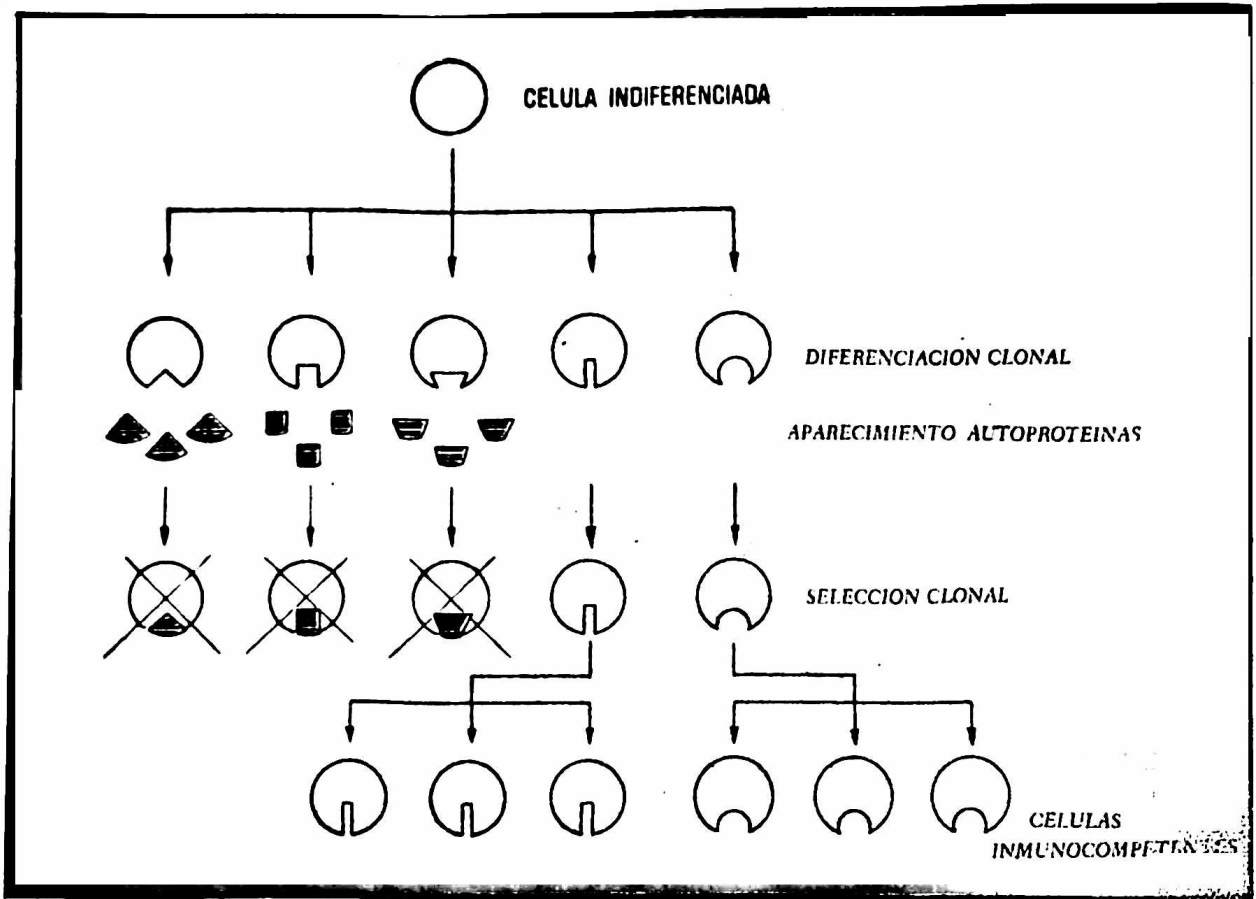


Figura 1

*Desarrollo de inmunocitos heterocompetentes:* A partir de una célula indiferenciada, por diferenciación celular o mutación clonal, aparecerían diversas familias celulares, algunas de las cuales serían capaces de reaccionar específicamente —según la teoría de Burnet—, con las autoproteínas que en esta fase embriológica comienzan ya a aparecer en el organismo. Dadas las relaciones cuantitativas de exceso de este "autoantígeno", estas familias celulares desaparecerían. El organismo quedaría provisto solo de aquellos clones celulares que no reaccionaron y que producirían inmunoglobulinas contra las heteroproteínas.

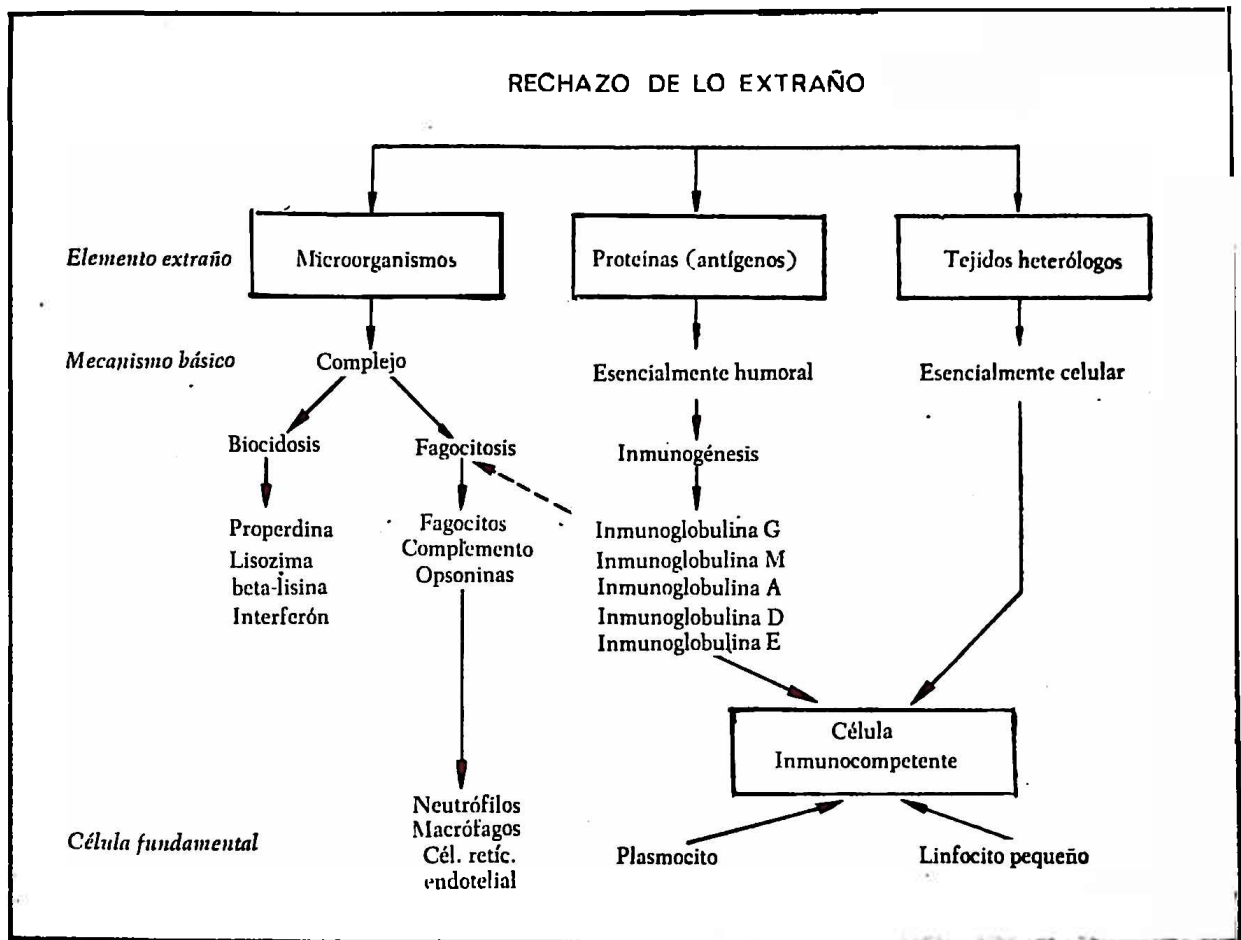
inmunológicamente inmaduras, cuando son estimuladas por pequeñas cantidades de antígenos, son capaces de producir anticuerpos, pero ante concentraciones o dosis más elevadas de los antígenos, tales células se inhiben y se eliminan, originándose un estado de tolerancia inmunitaria para dichos antígenos. En base a estos y otros experimentos se considera que el embrión elimina selectivamente aquellas células que podrían causar la autoinmunidad.

El organismo humano es capaz de producir varios miles de diferentes anticuerpos. Pero cada inmunocito origina uno o quizá muy pocos tipos de anticuerpos. Esto

significa que los inmunocitos pertenecen a muchísimas líneas genéticas. Por lo menos dos teorías tratan de explicar esta multiplicidad genética. La teoría somática propuesta por Burnet (2), según la cual durante la diferenciación somática, a partir de un limitado número de células embrionarias e indiferenciadas (figura 1), por hipermutación, se producirían los "clonos" o troncos genéticos, cada uno de los cuales originaría luego una célula inmunológicamente competente, pero que reaccionaría en forma específica con un solo antígeno. La otra (3), la de las "líneas germinales", según la cual esta diversidad genética está pre-

determinada por los códigos que la selección natural ha ido "acumulando" sucesivamente. Por tanto, la producción de un anticuerpo dependería del desarrollo del gene específico.

El linfocito desempeña un papel importantísimo en el desarrollo de la inmunidad. En el embrión humano (1), los linfocitos aparecen por primera vez entre la 8ª y 9ª semanas, desde la fecundación. Esto significa que el aparato de la inmunidad comienza a funcionar con posterioridad a la iniciación de la diferenciación celular. En efecto, cuando se inicia la proliferación clonal o de líneas genéticas, ya se han di-



**Figura 2**  
Esquema del mecanismo de rechazo de heterotejidos, proteínas y microorganismos.

ferenciado varios tejidos; estos han comenzado a producir sus proteínas específicas. Dadas las relaciones cuantitativas que prevalecerían en el embrión, de mayores cantidades de antígenos frente al limitadísimo número de células de inmunoclonos que podrían reaccionar con estos, según la teoría de Burnet, se produciría la eliminación selectiva de aquellas líneas genéticas capaces de reaccionar con las autoproteínas y autotejidos. Los únicos clonos que subsistirían por el resto de la vida serían precisamente aquellos que no se eliminaron, es decir, los que genéticamente estarían capacitados para formar anticuerpos contra heteroproteínas. La selección

clonal proseguiría conforme se desarrollan nuevos tipos de células o de tejidos, a lo largo de la vida embrionaria y fetal. Esta parte de la función tímica, por lo mismo, se cumpliría en su mayor parte, en la vida intrauterina. Durante la vida extrauterina, aunque el proceso de maduración biológica continúa, el de diferenciación celular es sumamente reducido, quizá con excepción del sistema nervioso central que continúa su desarrollo en un apreciable período de la vida extrauterina, y el sistema gonadal que madura aún más tardíamente en la adolescencia.

*El rechazo de lo extraño:* En cuanto al segundo aspecto de la inmunización, el de rechazo de lo ex-

traño, desde el punto de vista de la intervención del timo, sería conveniente el subdividir en rechazo de microorganismos, de tejidos heterólogos y de proteínas.

El rechazo de microorganismos (1), desde virus hasta bacterias y protozoarios, es un fenómeno sumamente complejo y que abarca por lo menos tres aspectos: el de la fagocitosis, el de la biocidosis, es decir, de la inhibición o destrucción de los microorganismos por ciertas sustancias como la properdina, la lisozima o el interferón, y el de la inmunoprotección, la cual a su vez puede facilitar la fagocitosis.

El rechazo de heteroproteínas es un fenómeno esencialmente hu-

moral, en el cual el organismo ante la estimulación antigénica responde con la producción de una o más inmunoglobulinas específicas, siendo el plasmocito la célula esencial en la elaboración de los anticuerpos.

El rechazo de tejidos heterólogos es un fenómeno esencialmente celular y en forma secundaria humoral, es decir, está a cargo del linfocito pequeño y parcialmente también de anticuerpos específicos (figura 2).

El rechazo de tejidos heterólogos, en cualquiera época de la vida, depende directamente del funcionamiento del timo. En cambio, la producción de inmunoglobulinas aunque en forma embriológica está relacionada con el timo; durante la vida extrauterina puede continuar, por algún tiempo, en ausencia de este órgano, pero transcurridos unos meses de la exéresis se produce el déficit inmunitario, y en especial el organismo se vuelve incapaz de elaborar anticuerpos contra algunos nuevos antígenos. Los complejos mecanismos de rechazo de microorganismos tampoco dependen en forma directa del timo, aunque sí indirectamente en cuanto hace relación con la participación de inmunoglobulinas.

Parecen existir también otras relaciones indirectas entre el timo y ciertos tejidos o células. Experimentalmente se ha encontrado que la lisozima, por ejemplo, puede ejercer una acción frenadora sobre el timo.

**Desarrollo del timo y sus funciones:** A partir de la cuarta semana de la vida embrionaria, el timo se desarrolla gracias a células epiteliales del tercer saco bronquial, las cuales comienzan un lento proceso de transformación en células reticulares que culmina aproximadamente en la octava semana de edad del embrión. El tejido mesenquimatoso que rodea este grupo de células epiteliales comienza a su vez a transformarse en tejido linfóide, y entre la octava y novena semanas aparecen los primeros

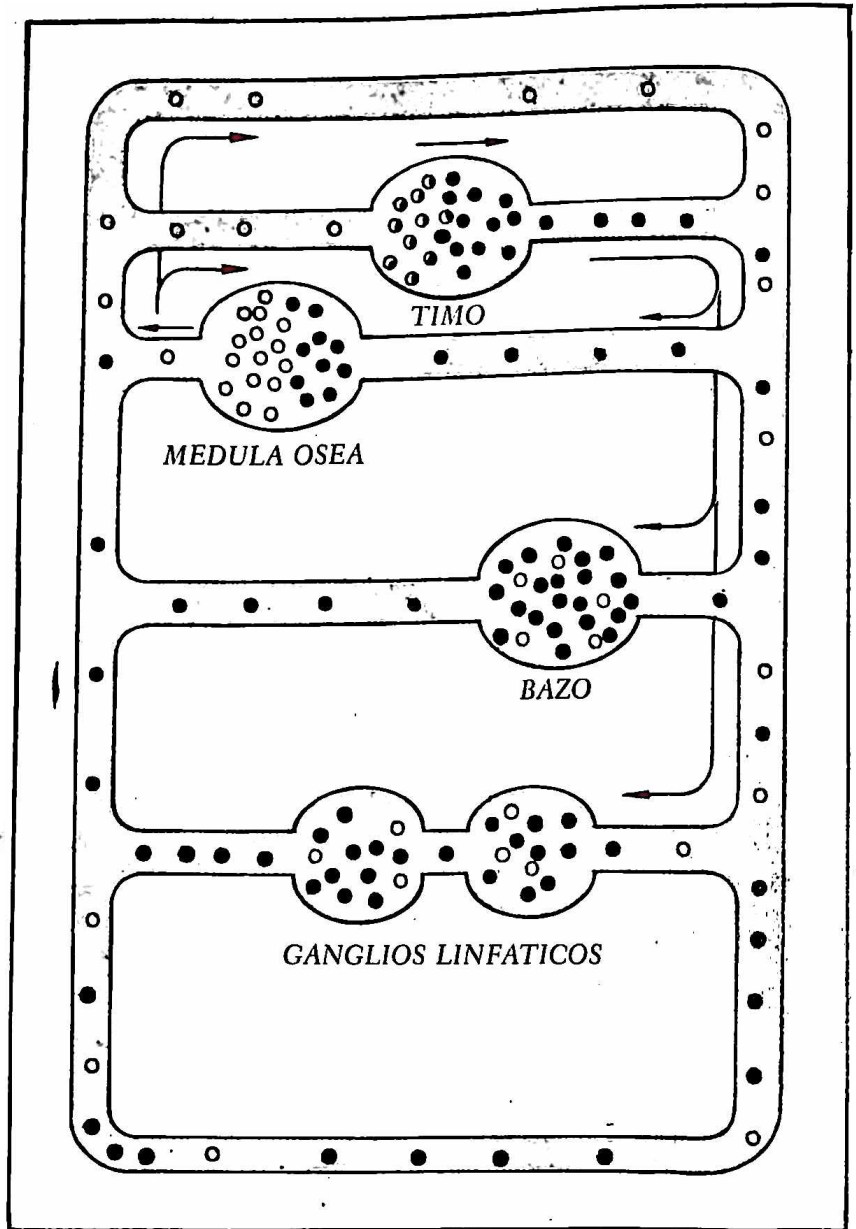


Figura 3

*Circulación de timocitos y linfocitos:* Linfocitos pequeños originarios del timo o que han emigrado previamente desde la médula ósea, abandonan el timo embrionario y colonizan los órganos linfóides, donde se reproducirían y proveerían a dichos órganos de clones celulares capaces de reaccionar contra heteroproteínas.

linfocitos, ya sea que estos se hayan originado "in situ" o procedan de la médula ósea, la cual inicia la producción de linfoblastos a partir de la cuarta semana. Al principio muchos linfocitos se ubican entre las mallas formadas por las células epitelio-reticulares, pero con el desarrollo de la zona

medular son desplazados hacia la corteza, sin que se produzca desde luego una nítida separación entre estas dos zonas tímicas. Los primeros linfocitos que aparecen en el timo son de varios tamaños, luego predominan los pequeños. Se observa una activa proliferación linfocítica y el timo se convierte

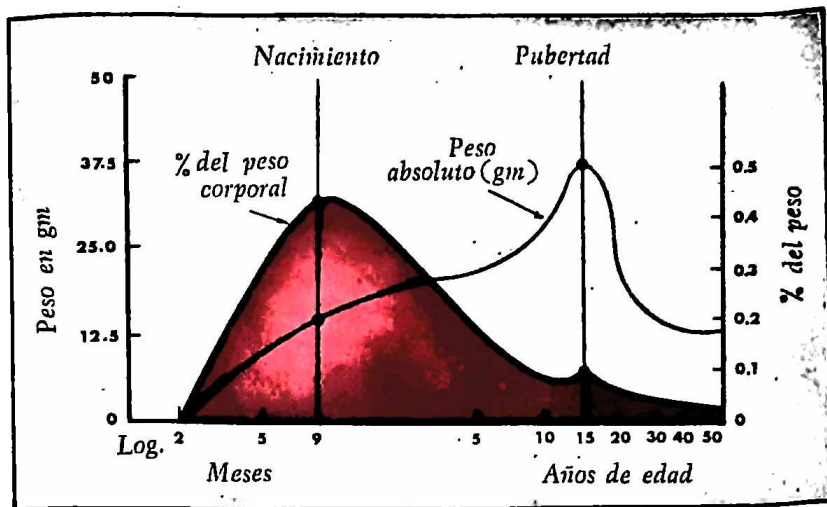


Figura 4

**Evolución del timo:** El tamaño y peso del timo crecen muy rápidamente durante la vida embrionaria y fetal, alcanzando un peso relativo entre 0,4 a 0,5% al momento del nacimiento. Después del nacimiento, aunque el crecimiento del timo continúa y se acelera en la fase pubertaria, el crecimiento total del organismo es muy superior, de modo que el peso relativo del timo disminuye hasta la edad adulta, en la cual se estabiliza con un peso entre 10 y 15 gm.

en uno de los centros linfopoyéticos más activos del feto, siendo su actividad 5 a 10 veces mayor que la del bazo o los ganglios linfáticos.

La migración linfocitaria o celulomiasitismo (1) ha sido estudiada mediante un cromosoma marcador o el empleo de isótopos radioactivos. De las delicadas investigaciones efectuadas sobre este problema (4, 5), se deduciría que los linfocitos de la médula ósea emigran tanto hacia el timo como a los ganglios linfáticos. Desde luego, estos linfocitos serían inmunológicamente incompetentes (figura 3). En cambio, los linfocitos originados en el timo, que algunos autores prefieren denominar *timocitos*, serían inmunológicamente competentes.

Los linfocitos de origen mieloido y que llegan al timo recibirían en este órgano el "código químico" que les permitiría transformarse en células inmunológicamente competentes. Por lo tanto, los linfocitos que emigran del timo son aptos para participar en el proceso de la inmunogénesis. Algunos

podrían intervenir directamente en algunos fenómenos inmunitarios y de rechazo de injerto, pero sobre todo tienen un linfotropismo especial que hace que la mayoría de estas células emigren y colonicen los órganos linfoides, como bazo y ganglios.

La capacidad de los órganos linfoides de proliferar y producir linfocitos, según se desprende de las investigaciones sobre timectomía, dependería de un estímulo humoral originado en el timo, es decir, de una hormona (6). La timectomía produce, entre otros trastornos, una sucesiva disminución del número total de linfocitos circulantes, cuyo número vuelve a aumentar mediante la administración de extractos de timo. Así mismo, la inmunocompetencia de los linfocitos que emigran de los órganos linfoides, dependería del ingreso a dichos órganos, de linfocitos procedentes del timo y que traen el "código químico".

Durante la vida embrionaria y fetal, el nuevo organismo desarrolla sus propios tejidos y proteínas

y buena parte de la actividad tímica estaría dirigida a eliminar los clones que podrían causar autoinmunidad. Pero también se desarrollan las células inmunológicamente competentes, entre ellas el inmunocito capaz de originar anticuerpos. La producción de anticuerpos que es una respuesta ante la presencia de antígenos se desarrolla en especial durante la vida extrauterina. El recién nacido, solo en forma parcial es inmunológicamente competente. Por ejemplo, frente a la vacuna antitífica, es capaz de producir anticuerpos anti-H, pero no los anticuerpos anti-O.

Durante la vida fetal, el timo crece y aumenta de peso a un ritmo superior al total del organismo. Al momento del nacimiento, su peso en el hombre equivale aproximadamente al 0,5% del peso total, y en otras especies animales varía entre el 0,2 y 0,5%.

A partir del nacimiento, aunque el timo sigue creciendo y aumentando de peso, su ritmo es menor sobre todo desde el segundo año de edad hasta el comienzo de la pubertad; su relación con el peso total del organismo desciende debido a que el crecimiento del organismo se vuelve mucho más acelerado que el del timo. Durante la pubertad, el timo vuelve a crecer a un ritmo acelerado, para luego disminuir a un tamaño y peso que se conservan, con pequeña variación, por el resto de la vida, y que equivale a solo un 0,02% del total (figura 4). Esta disminución de peso se acompaña de reemplazo de su tejido linfoideo por tejido graso, fenómeno que ha sido denominado "involución" del timo y que ha conducido al error de considerar a este órgano como un simple rezago filogenético, desprovisto de funciones en el hombre y en los mamíferos superiores.

En las aves hay una división fisiológica bastante acentuada entre el timo y la llamada bolsa de Fabricio (7). El primero tiene a su cargo principalmente el reconoci-

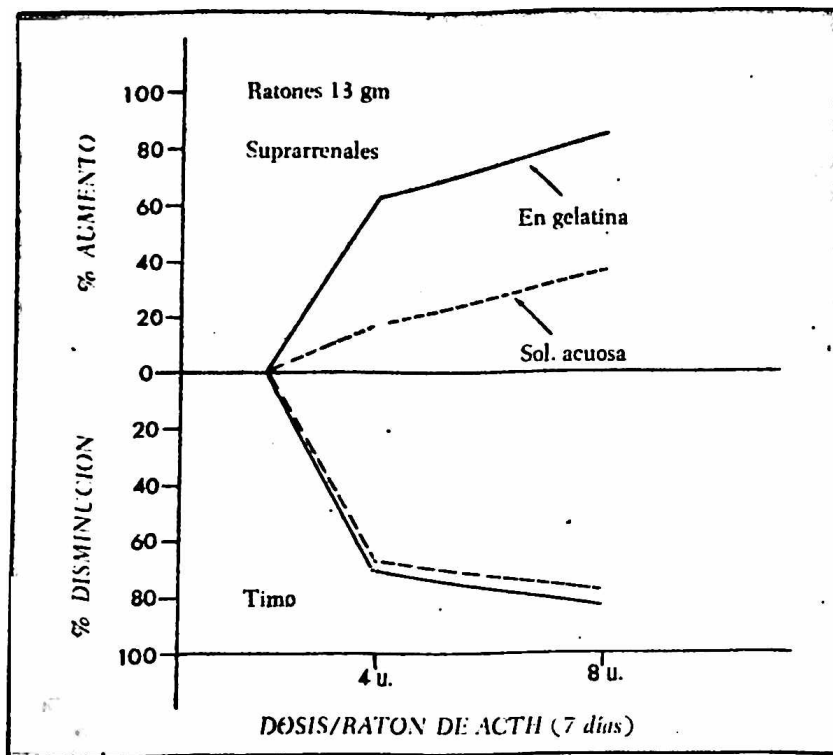


Figura 5

Efecto del ACTH sobre el timo y las suprarrenales (en ratones): En la parte superior del diagrama se indica el aumento del peso de las suprarrenales al séptimo día del tratamiento diario y en la parte inferior la disminución del peso del timo. La variación de peso se estableció en relación con un grupo testigo, que en vez de droga activa recibió solución salina. Los diagramas indican también la diferencia de efecto entre el ACTH en solución salina y en solución gelatinosa.

miento de los propios tejidos y el rechazo de tejidos heterólogos, así como el desarrollo de la llamada hipersensibilidad tardía, que es de tipo celular. En cambio, la bolsa de Fabricio gobierna el desarrollo de la inmunidad humoral, es decir, de la producción de inmunoglobulinas. En la especie humana, al parecer, el timo tiene a su cargo por lo menos inicialmente las dos funciones aunque durante la vida extrauterina, como se mencionó ya, la síntesis de inmunoglobulinas en ausencia del timo puede subsistir por un período de por lo menos seis meses, durante el cual es auto-regulada por los propios órganos linfoides, algunos de estos, quizá las amígdalas palatinas y las placas de Peyer, representarían en el hombre la bolsa de Fabricio.

La timectomía en el animal adulto no produce trastornos visibles en forma inmediata; entre la cuarta y octava semanas puede apreciarse un déficit en el rechazo tisular; en el sexto mes se evidencia la linfopenia y la disminución de los centros germinativos en el bazo y los ganglios; entre el sexto y noveno meses hay apreciable disminución de inmunoglobulinas y sobre todo el animal es incapaz de responder a ciertos estímulos antígenicos (8, 9).

La timectomía en el recién nacido (8, 9) ocasiona trastornos inmediatos y graves. Se produce disminución del crecimiento, disminuyen y desaparecen los centros germinativos del bazo y ganglios, estos órganos involucionan, disminuyen grandemente el número

de linfocitos circulantes; el animal es incapaz de sintetizar anticuerpos contra nuevos antígenos; hay disminución de la hipersensibilidad tardía; déficit en el reconocimiento del yo biológico que se manifiesta por desarrollo de auto-inmunidad y escaso rechazo de tejidos heterólogos y, por fin, en el caso de los ratones, la muerte se produce entre la séptima y octava semanas de edad.

La timectomía parcial produce un síndrome menos grave. El animal sobrevive pero con aspecto de enano y envejece pronto. En el campo de la patología humana se han descrito diferentes síndromes correspondientes a la aplasia o hipoplasia del timo (10). En el síndrome denominado alinfoplasia tímica de Di George, el timo es muy hipoplásico o no existe por completo, conjuntamente con las paratiroides. Los niños logran sobrevivir solo pocos días o semanas. En este tipo de trastorno congénito no se desarrolla, sobre todo, la inmunidad celular, y aunque se desarrollan los órganos linfoides y los plasmocitos, también hay apreciable déficit de la inmunidad humoral. En la llamada agammaglobulinemia de tipo suizo (linfocitoptosis, alinfocitosis, linfopenia familiar, etc.), el timo inicia su desarrollo, pero muy pronto se detiene, y al momento del nacimiento alcanza un peso inferior a 1 gm. Como consecuencia, se detiene también el desarrollo del sistema linfóide dependiente del timo, así como el que en el hombre dependería del equivalente a la bolsa de Fabricio, produciéndose un fuerte déficit de plasmocitos y de la inmunidad humoral. El crecimiento de estos niños se inicia en apariencia, en forma normal, pero entre el cuarto y el octavo meses comienza a retardarse, produciéndose un síndrome de enanismo. Se agrega luego la infección intratable, la caquexia, y por fin mueren generalmente en el segundo año de edad. En el síndrome de alinfoplasia tímica de

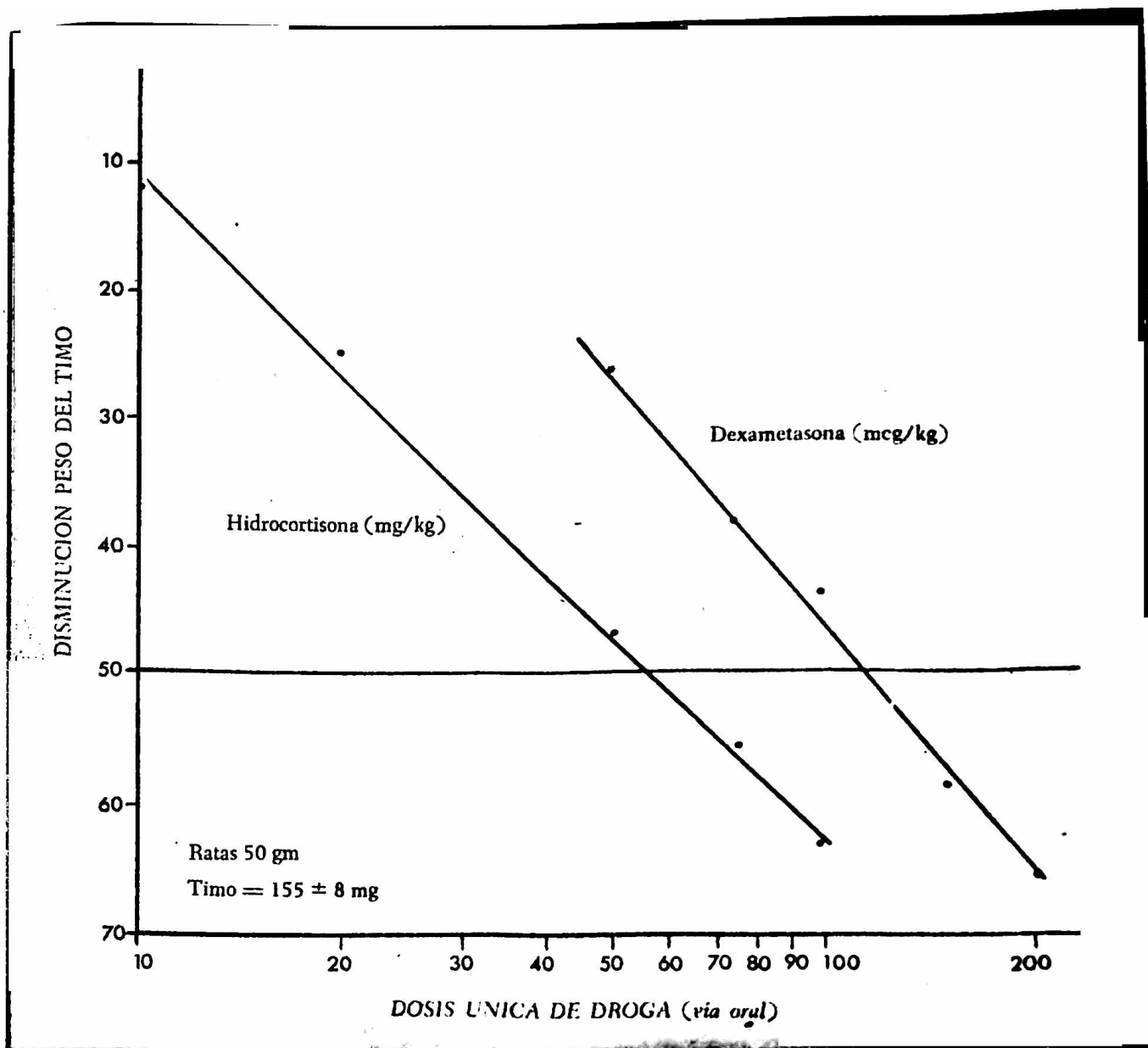


Figura 6

Reducción del peso del timo por corticosteroides: Las dos regresiones lineales: dosis-efecto, demuestran la disminución del peso del timo provocado por la hidrocortisona y la dexametasona en ratas impúberes de 50 gm, administrando una sola dosis de corticosteroides.

Gitlin, el timo logra desarrollarse algo más que en el síndrome anterior, pero el cuadro patológico es muy semejante; en cambio, en la llamada alinfocitosis de Naze-lof, la hipoplasia es más selectiva de la parte de timo que gobierna el desarrollo de la inmunidad celular, en tanto el desarrollo plasmocitario es normal, así como de las gammaglobulinas; la alergia tardía y el rechazo de injertos se encuentran alterados y con fre-

cuencia aparecen trastornos auto-inmunes.

**Trastornos iatrogénicos del timo:** Es bien conocido que los órganos linfoides, en general, son muy susceptibles al efecto de las radiaciones (11). La porción linfoidea del timo es extremadamente radiosensible y con dosis más altas también se afecta la porción reticular. Las radiaciones producen intensa involución del timo, con disminución rápida de sus elementos lin-

foideos y disminución del peso total de este órgano. La recuperación es lenta a lo largo de varios meses. Por lo mismo no debe abusarse del examen radiológico en la madre embarazada y en los niños, especialmente durante la primera infancia.

Por mucho tiempo ha sido un problema muy debatido el del peso normal del timo, debido a la gran disparidad de valores encontrados en las necropsias. En el re-



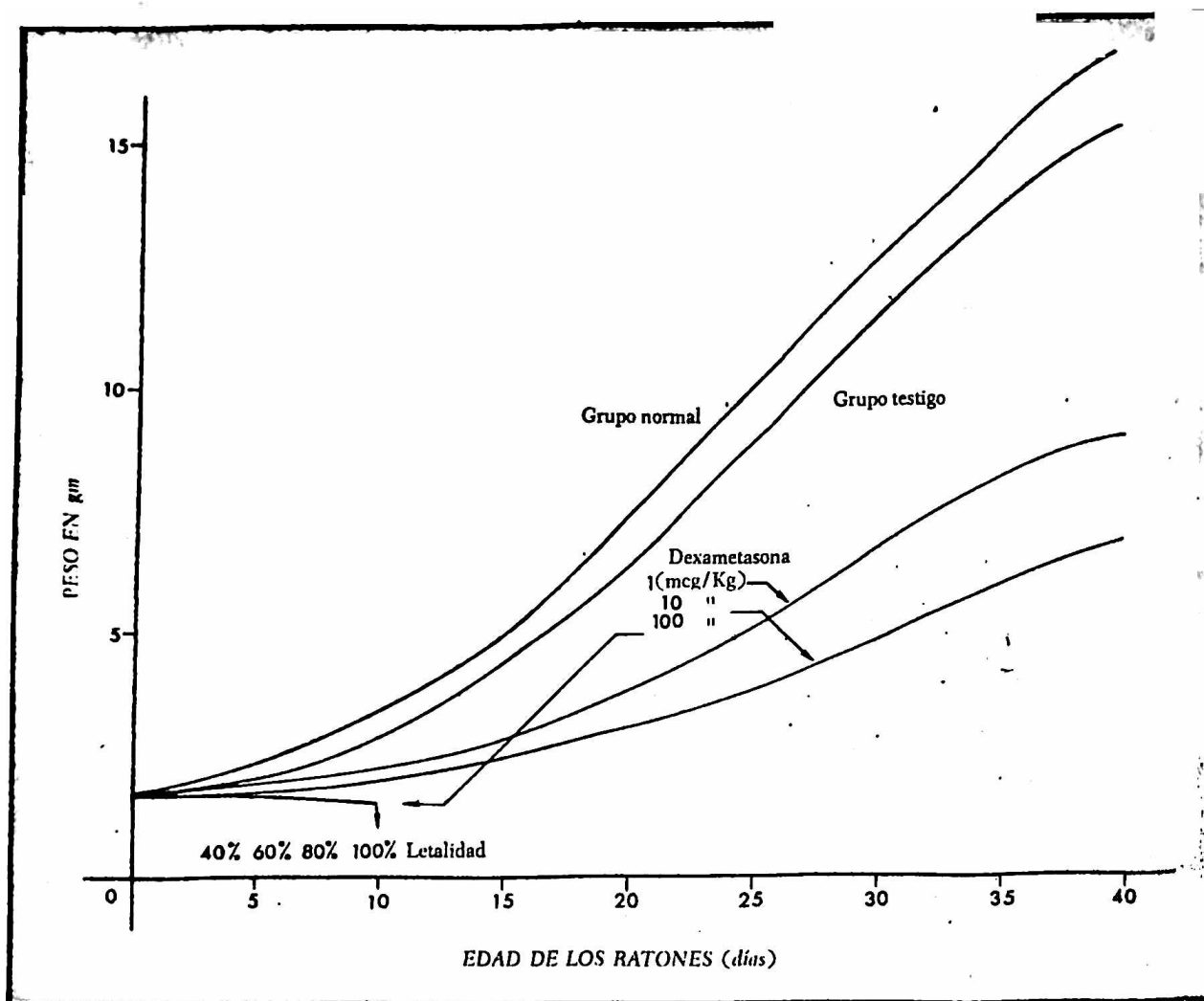


Figura 7

*Inhibición del crecimiento de los ratones por dexametasona:* Ensayo realizado en ratones a partir de las 24 horas de edad y con administración diaria de dexametasona. Puede apreciarse la inhibición del crecimiento, expresado en peso corporal, pero además también se produce inhibición del desarrollo: retardo del desarrollo piloso, retardo de la apertura de los ojos, etc. Con la dosis de 100 mcg los animales murieron sucesivamente desde el tercer día de tratamiento.

cién nacido se ha encontrado que el peso del timo oscilaba dentro de límites sumamente amplios, desde 3 gm hasta 32 gm; en adultos jóvenes desde 5 hasta 50 gm. En la actualidad puede interpretarse esta inusitada variación de peso como la consecuencia de factores "stresantes". Se ha encontrado que para las mismas edades, en pacientes que mueren violentamente por accidentes y en aquellos que fallecen tras largas enfermedades, en los primeros el peso del timo es muy superior. Igualmente en animales de laboratorio se ha podido demostrar que el "stress" produce una rápida dis-

minución del peso y tamaño del timo. Los agentes "stresantes" producirían tales efectos en el timo a través del sistema hipófisis-suprarrenales.

Varias drogas y en especial el ACTH, los corticosteroides y las hormonas sexuales, en las dosis relativamente altas que pueden administrarse a los animales de experimentación, pueden provocar efectos funestos sobre el timo y sus funciones (12). Los efectos nocivos de estas drogas sobre el timo son especialmente notorios, mientras más tierno es el animal. En el feto pueden también inducirse trastornos del timo por ad-

ministración de la droga a la madre embarazada.

En ratones jóvenes (un mes de edad) con dosis de ACTH de 4 U. por día, hemos encontrado que se produce una involución del timo equivalente a una disminución del 70% del peso normal, al mismo tiempo que las suprarrenales con igual dosis en solución acuosa solo sufren una hipertrofia equivalente a cerca del 20% (figura 5). Estos efectos dependen directamente de la dosis. En ratas de igual edad, administrando dosis diferentes de hidrocortisona y dexametasona, puede encontrarse que la relación dosis-efecto sigue

una regresión lineal y que una disminución del peso del timo equivalente al 50% se produce con una dosis única administrada por vía oral, de 57 mg/kg de hidrocortisona y 129 mcg/kg de dexametasona.

Como es de suponerse, el efecto de las drogas no se manifiesta simplemente por la disminución de peso del timo sino por una variedad de trastornos, entre ellos la disminución del peso total del organismo. En ratones recién nacidos, si se les inyecta dexametasona a partir de las 24 horas del nacimiento, se observa que con dosis de 1 mcg/kg, a los 40 días de edad los animales llegan a un peso equivalente al 50% del peso normal; con 10 mcg/kg el peso es aún inferior y con 100 mcg/kg los animales fallecen desde el segundo día, llegando la mortalidad al 100%, al décimo día (figuras 6 y 7). En tanto, esta misma dosis administrada a animales adultos no produce mortalidad.

Con gonadotropinas y hormonas sexuales se obtienen efectos parecidos a los observados con ACTH y corticosteroides. Tanto el efecto de la inhibición del timo como el de aumento de peso de las gónadas o de las vesículas seminales, es mucho mayor mientras más jóvenes sean los animales. Por ejemplo, con 2 U. de gonadotropina coriónica se obtiene un aumento del peso de las vesículas seminales del 60% en ratones de 15 gm y del 130% en ratones de 25 gm; inversamente el timo disminuye en un 40% de peso en ratones de 25 gm y en un 55% en ratones de 15 gm (figura 8).

Aunque las dosis utilizadas en la especie humana con fines terapéuticos son inferiores a las usadas en el campo experimental, estos resultados de laboratorio ponen en guardia sobre el empleo indiscriminado, en la madre encinta y en los niños, de corticosteroides y otras drogas que pueden actuar directa o indirectamente sobre el timo.

Es cierto que los resultados experimentales en los roedores no pueden extrapolarse directamente a la especie humana, máxime que las dosis y su frecuencia de administración en los animales está por fuera de lo que sucede en el campo terapéutico humano; pero tampoco hay razón para excluir la posibilidad de que los corticosteroides produzcan inhibición del crecimiento en los niños, especialmente si las dosis son altas y los tratamientos prolongados. Todavía no están bien definidos los aspectos clínicos de la inhibición del timo, y por lo mismo la supresión tímica temporal o una inhibición de poca intensidad puede clínicamente pasar inadvertida, y quizá solo muy tarde apreciarse una disminución irreversible del crecimiento. Aún en este caso resulta muy difícil, a posteriori, determinar si tal efecto se debería a la administración de los corticosteroides o sería secundaria a muchos otros factores: genéticos, alimentarios, etc. Es bien conocida la actividad inmunosupresora de los glucocorticoides. Estas drogas son capaces de inhibir no solamente la producción de inmunoglobulinas, los fenómenos de inmunidad humoral, sino también la alergia tardía y las otras manifestaciones de inmunidad celular; es decir, que inhiben la inmunidad a cargo de los órganos timo-independientes y también aquella timo-dependiente; en otras palabras, el efecto inmunosupresor de los glucocorticoides, por lo menos parcialmente, se debe a la inhibición del timo y por lo tanto pueden esperarse otros efectos secundarios timo-dependientes, como la ya mencionada inhibición del crecimiento y desarrollo.

El efecto timo-reductor del ACTH y los corticosteroides, en lactantes y niños de segunda infancia, quienes adolecen de hipertrofia o hipoplasia tímica, ha sido plenamente demostrado por diferentes autores.

Tampalini (13) por ejemplo pudo observar una gran reducción del tamaño del timo hipertrófico

en 23 niños tratados con ACTH, a la dosis de 1 U/kg/día, durante cuatro días; reducción semejante apreció también en niños tratados con prednisona a la dosis de 1 mg/kg, durante seis días; con triamcinolona, a la dosis de 0,8 mg/kg/día, durante seis días y con dexametasona, en trece niños tratados, a la dosis de 0,1 mg/kg/día, también durante seis días. En este, como en otros casos (14-17), lo que se ha hecho es reducir empíricamente el tamaño del timo que, debido al grado de hipertrofia, probablemente compensadora de una función, ha alcanzado tal tamaño que produce trastornos mecánicos, sobre todo de la respiración. La reducción medicamentosa del tamaño de este órgano, en efecto, ha ido acompañada de una pronta mejoría de los trastornos respiratorios. Sin embargo, no se han efectuado estudios de la repercusión que estos tratamientos medicamentosos han tenido sobre el crecimiento y desarrollo de estos niños, así como sobre sus funciones inmunodefensivas.

En cambio, en otros campos de la patología existen pruebas indirectas del efecto inhibitor del crecimiento de los niños, de ACTH y corticosteroides. En niños asmáticos, tratados por largo tiempo con ACTH o corticosteroides y sobre todo en niños leucémicos que han recibido dosis altas de corticosteroides, se ha podido apreciar un estancamiento del peso y de la estatura, lo cual revelaría una inhibición general del crecimiento, parte de cuyo efecto, probablemente, se debe a la droga, y parte puede estar relacionada con el mismo proceso patológico, sobre todo en el caso de la leucemia.

En el ya vasto campo de los trastornos iatrogénicos hay que incluir esta nueva categoría de alteración que puede presentarse muy tardíamente y en apariencia sin relación directa con la administración de la droga. En animales de experimentación, la inhibición tímica, a más de producir

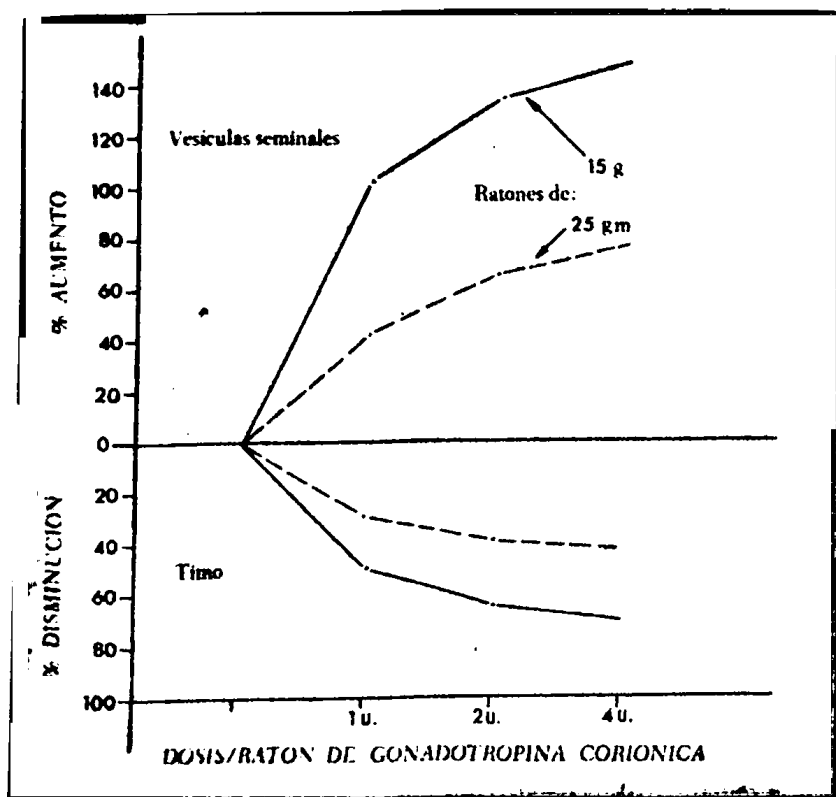


Figura 8

Efecto de la gonadotropina coriónica sobre timo y vesículas seminales. En la parte superior del diagrama se indica el aumento de peso de las vesículas seminales y en la inferior la disminución del peso del timo. Puede observarse que ambos efectos son mucho más intensos en animales jóvenes (15 gm) que en adultos (25 gm).

el consabido déficit de la inmunoprotección, como hemos mencionado ya, produce disminución del crecimiento y se debe mencionar en este momento, que también favorece el desarrollo de procesos autoinmunes. La administración a los niños de ACTH y corticosteroides, aunque puede halagar momentáneamente a los médicos y a los padres con una espectacular mejoría de su asma o su proceso patológico, conlleva el riesgo de inhibir el timo y con él el crecimiento y provocar o facilitar tardíamente la aparición de procesos autoinmunes.

#### Resumen

El timo dirige y gobierna el desarrollo de la inmunización, es decir, del reconocimiento del "yo biológico" por una parte y del rechazo de lo extraño por otra.

El primer aspecto de esta importante función se cumple durante la fase embrionaria y fetal, en la cual el organismo aprende

a reconocer sus propias células y tejidos, y alcanza además su máximo peso relativo: aproximadamente 0,5% del peso total, al momento del nacimiento. En el período pubertario, en el cual entran en actividad nuevos tejidos, el timo vuelve a aumentar más aceleradamente de tamaño y luego "involuciona".

El reconocimiento de los propios tejidos y el rechazo de injertos dependen sobre todo del desarrollo del tejido tímico de origen epitelial. Su hipoplasia o aplasia favorecen el desarrollo de autoinmunidad, interfieren el crecimiento del infante y por fin es incompatible con la vida.

La función inmunitaria, es decir, de rechazo humoral de lo extraño, básicamente se desarrolla con posterioridad a la vida fetal y sobre todo durante la primera infancia, gracias a la producción de inmunoglobulinas por parte del plasmocito.

El timo mantiene y estimula la actividad de los órganos linfoides responsables de la producción de inmunoglobulinas. La aplasia tímica es incompatible con la vida extrauterina. La aplasia o hipoplasia de solo el sistema plasmocito-productor (equivalente a la bolsa de Fabricio) se acompaña de hipo o agammaglobulinemia.

La inhibición del timo por radiaciones o por drogas como corticosteroides y hormonas sexuales, naturales o sintéticas, administradas durante el embarazo o la infancia, pueden ocasionar un déficit en el crecimiento, en el rechazo de heterotejidos, en la síntesis de inmunoglobulinas, y pueden estimular el desarrollo de autoinmunidad.

#### REFERENCIAS

1. Naranjo P.: *Timo, inmunización y alergia*. Ed. Universitaria, 253 págs., Quito, 1969.
2. Burnet M.: *The clonal selection theory of acquired immunity*. En: Abraham Flexner Lectures, Vanderbilt University Press, 1959.
3. Hood L. and Talmage D.W.: Mechanism of antibody diversity: germ line basis for variability. *Science* 168: 325, 1970.
4. Auerbach R.: Genetic control of thymus lymphoid differentiation. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 47: 1.175, 1961.
5. Ford C. E.: *Traffic of lymphoid in the body. Thymus, experimental and clinical studies*. A Ciba Foundation Symposium. Ed. by G.E.W. Wolstenholme & Ruth Porter, 131 págs., Londres, 1966.
6. Levey R.H.: The thymus hormone. *Scient. Amer.* 211: 66, 1964.
7. Burnet M.: The thymus gland. *Scient. Amer.* 206: 50, 1962.
8. Miller J.F., Marshall A.H., and White R.G.: *The immunological significance of thymus*. En: *Advances in Immunology*, Academic Press, New York, 1962.
9. Gaburro D. y Volpato D.: Aspectos metabólicos del síndrome timoprivo experimental. *Medicina e Higiene* 112: 11, 1966.
10. Good R.A.: Discusión de: *Histopathology of the human thymus*. En: *Thymus, experimental and clinical studies*. A Ciba Foundation Symposium, págs. 468-475, Ed. by G.E.W. Wolstenholme & Ruth Porter, Londres, 1966.
11. Ford C.E. and Micklem H.S.: The thymus and lymph-nodes in irradiation chimaeras. *Lancet* 1: 359, 1963.
12. Naranjo P.: Experiencias aún no publicadas.
13. Tampalini L.: Experiencias antiguas y recientes a propósito de la hipertrofia del timo. *Medicina e Higiene* 112: 5, 1966.
14. Vittadini G. y Cau A.: Timomegalia y estrógenos. *Medicina e Higiene* 112: 6, 1966.
15. Nicolini A.: Existe un síndrome timomegálico? *Medicina e Higiene* 112: 10, 1966.
16. Taccone F.: Características hematomedulares de los niños portadores de hiperplasia tímica. *Medicina e Higiene* 112: 13, 1966.
17. Tecitazich F.: Tratamiento de la hipertrofia tímica del lactante. *Medicina e Higiene* 112: 15, 1966.