**Morfovirtual 2022**

**VI Congreso virtual de Ciencias Morfológicas.**

**Sexta Jornada Científica de la Cátedra Santiago Ramón y Cajal.**

**UTILIDAD DEL ÍNDICE TIMO TÓRAX FETAL EN EL DIAGNÓSTICO DE LA HIPOPLASIA TÍMICA.**

**Autores:**

Kenia Estrada López1, Lorna González Herrera2, Manuela Herrera Martínez3, Yiset Menéndez Pedraja4, Yuliet Calaña Domínguez5, Milagros Adoración Pérez Fierro6

1Especialista de primer grado de MGI y Especialista de primer grado en Embriología, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. 2Especialista de primer grado de MGI y Especialista de primer grado en Imaginología, Centro Provincial de Genética Médica. Santa Clara, Villa Clara, Cuba. 3Especialista de Primero y Segundo Grado en Genética Clínica, Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba. 4Especialista de primer grado de MGI y Especialista de primer grado en Embriología, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. 5Especialista de primer grado de MGI y Especialista de primer grado en Anatomía Humana, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba. 6Licenciada en Educación, Biología, Facultad de Ciencias Médicas de Sagua la Grande, Villa Clara, Cuba.

Primer autor: Correo electrónico: keniael@infomed.sld.cu

**Resumen:**

**Introducción:** Es de interés realizar el diagnóstico de la hipoplasia tímica a través de la determinación del índice timo tórax (ITT), para luego corroborarlo con el peso del timo en caso de nacidos muertos (NM) o interrupción de la gestación de causas genéticas (IGCG). **Objetivos:** Describir los hallazgos de hipoplasia tímica mediante la medición del ITT en la ecografía prenatal en gestaciones seguidas en el Servicio Provincial de Genética y en los productos de dicha serie con IGCG y NM a través del peso del timo. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo, desde 2017 a 2019, en 214 gestantes de alto riesgo genético que se realizaron ultrasonidos en el Servicio de Genética Médica de Villa Clara, donde se determinaron: mensuraciones tímicas y biometría fetal. De los NM o IGCG se obtuvo el peso del timo. Se relacionaron estadísticamente el ITT y las variables estudiadas. **Resultados:** El valor medio del ITT fue de 0.4204, siendo inferior a 0.34 en 35 fetos, constatándose la hipoplasia tímica, según el peso del timo en dos de ellos. **Conclusiones:** La determinación ecográfica del índice timo-tórax fetal puede ser un medio para el diagnóstico de la hipoplasia tímica, tanto en el segundo como en el tercer trimestre de la gestación.

**Palabras claves:** Índice timo tórax, peso tímico, hipoplasia tímica.

**Introducción:**

El timo es un órgano linfático cuyo desarrollo comienza desde etapas tempranas del desarrollo debido a la invasión de las células de la cresta neural cardiaca a los arcos faríngeos([1](#_ENREF_1), [2](#_ENREF_2)) y por las interacciones epitelio mesénquimaque generan diferenciación del endodermo en las terceras bolsas faríngeas para formar de sus porciones ventrales el epitelio de los primordios tímicos.([2](#_ENREF_2))

El timo fue visualizado por primera vez por ultrasonido en el año 1989,([3](#_ENREF_3)) de él se puede determinar su perímetro, diámetro transverso y volumen, pero siempre hay que realizar comparaciones según tiempo de gestación y su uso no es muy práctico por lo que recientemente se ha introducido la relación timo torácica que es una medida rápida estableciéndose los rangos de referencia normales a partir de las 15 semanas hasta el término,([4](#_ENREF_4)) si las cifras están entre 0,30 y 0,52.([5](#_ENREF_5), [6](#_ENREF_6)) Su delimitación es más fácil en el segundo trimestre por su mayor ecogenicidad, aunque puede observarse también en el tercer trimestre.([7](#_ENREF_7), [8](#_ENREF_8))

La morfometría del timo (ancho, longitud y peso) varía en dependencia de la edad y el peso corporal, tanto prenatal como postnatal. Son numerosos los valores planteados por los autores en las diferentes etapas de la vida, estos son modificados por factores demográficos, socioeconómicos y ambientales.([9](#_ENREF_9))

La hipoplasia/ aplasia tímica es el desarrollo defectuoso o ausencia congénita del timo. Son diagnosticadas por ultrasonido cuando el timo no puede ser visualizado y los grandes vasos dan la apariencia de estar desplazados justo detrás del esternón, mientras que si el timo está presente pero sus diámetros están debajo del centil 5, entonces la hipoplasia tímica está presente.([10](#_ENREF_10)) Además cuando se determina la relación del índice timo tórax y su valor es inferior o igual a 0,30 es un signo de hipoplasia del timo.

Es importante el estudio de las dimensiones tímicas en el control prenatal del embarazo, ya que esto sirve como parámetro predictivo no solo para la detección de patologías relacionadas con el sistema inmune, sino también con patologías que afectan a otros órganos o sistemas relacionados.([11-13](#_ENREF_11))

La determinación del peso tímico en fetos fallecidos ya sean interrupciones o nacidos muertos y relacionarlos con el peso del feto en las tablas de Potter([14](#_ENREF_14)) permite determinar la presencia o no de hipoplasia del órgano en el recién nacido.

La disminución de los diámetros tímicos, el índice timo tórax y/o el peso del órgano son signos que evidencian desarrollo insuficiente del mismo, valores que guardan una estrecha relación con la edad gestacional a la que fueron determinados.([9](#_ENREF_9), [15](#_ENREF_15))

Hay varios estudios sobre el tema realizados en otros países. En Cuba existen pocas investigaciones donde se muestra la relación de la disminución de sus dimensiones ultrasonografías con la hipoplasia y no se disponen de evidencias de su relación con el peso del órgano, por tal motivo es que se justifica la realización de esta investigación que tiene como **objetivo**.

Describir los hallazgos de hipoplasia tímica mediante la medición del ITT en la ecografía prenatal en gestaciones seguidas en el Servicio Provincial de Genética y en los productos de dicha serie con IGCG y NM a través del peso del timo.

**Metodología:**

Se realizó un estudio analítico de cohorte prospectivo, en la provincia de Villa Clara desde 2017 a 2019, dirigido a las gestantes de alto riesgo genético que se realizaron estudios ultrasonográficos del segundo y tercer trimestre en el Departamento de Ultrasonografía del Servicio Provincial de Genética Médica de Villa Clara. La población estudiada fue 2 648 gestantes, mientras que la muestra quedó constituida por 214 gestantes, de ellas 158 se realizaron el ultrasonido en el segundo trimestre de embarazo y 56 en el tercer trimestre del embarazo, las que fueron seleccionadas a través de un muestreo no probabilístico tomando como criterios de inclusión: gestantes remitidas con marcadores ecográficos positivos, sospecha de defecto congénito u otros criterios para seguimiento por alto riesgo genético. Se excluyeron las gestantes que no se confirmó el criterio de riesgo genético por el cual fue remitida o que fueran procedentes de otras provincias. La evaluación ecográfica fetal se hizo en el Departamento de Ecografía Prenatal del Servicio Provincial de Genética de Villa Clara, por los especialistas acreditados, a través del mismo se pudo determinar el (ITT), que es la proporción entre el diámetro anteroposterior del timo y del tórax fetal. Los valores normales del ITT para nuestro contexto fueron establecidos en un estudio previo realizado por González Herrera Lorna y colab: Utilidad de la medición del timo fetal en el segundo trimestre de la gestación en Villa Clara Trabajo presentado al III Congreso Internacional de Genética Comunitaria, La Habana 2018); considerándose como rango de normalidad del ITT de 0,34 a 0.58, los valores por debajo de los mismos rangos de hipoplasia tímica y por encima hiperplasia.

En los casos que al final de la gestación se produjo una interrupción por causa de malformaciones o enfermedades no compatibles con la vida, aborto o recién nacido muerto, en el estudio patológico del mismo siempre que lo permitió el estado de la pieza anatómica, se determinó por el especialista acreditado, en el Departamento de Patología del Hospital Ginecobstétrico Provincial Mariana Grajales, el peso en gramos del timo cuyos valores varían según la edad gestacional en el momento de la interrupción. Los valores bajos, normales y elevados, fueron evaluados según tablas de Potter,identificando la presencia o no de hipoplasia tímica la cual se debe al insuficiente desarrollo de un órgano en cuanto a su estructura y función. Los datos fueron vaciados en un modelo elaborado para el efecto; almacenados y procesados en el Programa SPSS versión 20.0 para Windows.

**Resultados:**

Para describir los hallazgos de hipoplasia tímica mediante la medición del índice timo tórax en la ecografía prenatal, en las tablas 1 y 2 se presentan los resultados de la medición del ITT en la serie de gestantes que se realizaron el ultrasonido en el Servicio Provincial de Genética Médica de Villa Clara por algunas de las indicaciones establecidas.

En la tabla 1 puede observarse que el valor medio del ITT fue de 0.4204 +/- 0.08, así como la moda fue 0.40, los valores del percentil 5 resultaron 0.34514. El menor valor encontrado fue 0.20 y el mayor de 0.67.

Para la edad gestacional al USO la caracterización general muestra una EG media de 24.781, la moda en 23 semanas y el percentil 5 estuvo en 21.48 semanas, la edad gestacional más baja a la que se midió el ITT en esta serie fue de 19.1 semanas gestacionales. La distribución de Edad gestacional al USO fue la misma entre las categorías de Rango del ITT. La correlación entre el ITT y la EG a la que se realizó el USO fue de 0.08 y no significativa.

En la tabla 2 se muestran las mediciones del ITT fetal en la muestra que se correspondieron con los rangos bajos (hipoplasia), normal e hiperplasia empleados en la investigación para la valoración del timo fetal. Todos los timos fueron evaluados por los valores del rango de normalidad referido en Métodos y encontrado previamente en nuestro contexto que fue de 0.34 a 0.58. Se encontró que en 35 fetos el ITT estaba en el rango inferior o igual a 0.34 que corresponde a la hipoplasia tímica según parámetros empleados en esta investigación (16.4%). Hubo un total de 176 fetos con ITT en el rango normal (82.2%) y solo 3 fetos tuvieron un timo con valores en el rango de hiperplasia.

**Tabla 1. Índice timo tórax en ecografía prenatal y edad gestacional al momento del ultrasonido.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Caracterización del ITT y la EG al USO** | | | | | | | | **Estadígrafos.** |
|  | **Mínim** | **Máxim** | **Media** | **Desv. típ.** | **Varianza** | **Mediana** | **Moda** | **Percentil** | **Significación.** |
| **ITT** | 0.20 | 0.67 | 0.4204 | 0.0753 | 0.006 | 0.420 | 0.40 | 5--0.3451  95--0.5800 | P. Kruskal Wallis p=0.177 |
| **EG al USO** | 19.1 | 35.5 | 24.781 | 3.8759 | 15.023 | 23.000 | 23.0 | 5--21.475  95--33.325 | Correlac. Pearson =0.080  p=0.246 |

Fuente: Historias Clínicas de las gestantes.

**Tabla 2. Rangos del ITT en ecografía prenatal en la muestra de estudio.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Valores ITT** | | **Rango** | **Frecuencia** | **Porcentaje** | **Porcentaje acumulado** |
|  | **1.00** | 0.10-0.34 | 35 | 16.4 | 16.4 |
| **2.00** | 0.35-0.58 | 176 | 82.2 | 98.6 |
| **3.00** | 0.59-0.70 | 3 | 1.4 | 100.0 |
| **Total** |  | 214 | 100.0 |  |

Fuente: Historias Clínicas de las gestantes.

A continuación la tabla 3 presenta los resultados correspondientes a los 8 fetos que pudieron evaluarse por Anatomía Patológica donde en dos de ellos se pudo comprobar por el peso del órgano que tenían realmente una hipoplasia tímica, para un 0.93% del total de la muestra (2/214), ellos representan el 5.71 % del total de fetos donde el estudio ecográfico había encontrado un ITT en el rango de hipoplasia por el estudio ecográfico (2/35) y un 25 % de aquellos en los que se pudieron realizar el pesaje y las mediciones del órgano (2/8) y por tanto en los que existió la posibilidad de comprobarse si la medición del timo mediante el ITT hace una predicción adecuada de la hipoplasia tímica en la vida fetal, que fueron en fetos con IGCG y NM.

Igualmente se observa que el contraste estadístico del ITT en estos fetos mediante la prueba no paramétrica de la suma de rangos mostró diferencias significativas.

**Tabla 3. Hipoplasia de timo constatada por peso del órgano y relación con la evaluación ecográfica del timo.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Caracterización del ITT** | | | | | **Contraste estadístico** | |
| **N** | **Mínim** | **Máxim** | **Media ITT** | **Desv. típ.** | **ITT**  **(MW)** | **Rango ITT**  **(MW)** |
| **Hipoplasia tímica** | 2 | 0.30 | 0.32 | 0.0310 | 0.0141 | 0.031 | 0.002 |
| **% vs total ITT evaluados** | 0.93 |  |  |  |  |  |  |
| **% vs total ITT <=0.34** | 5.71 |  |  |  |  |  |  |
| **% vs total estudio de A. Patológica** | 25.0 |  |  |  |  |  |  |

Fuente: Libro de necropsia del Departamento de Anatomía Patológica.

**Discusión:**

El índice tímico / torácico (ITT), es aplicable a cualquier tiempo de embarazo, se determina realizando la división de los diámetros anteroposterior del tórax y del timo, que en algunas literaturas se sugiere considerar como normal a partir de las 15 semanas, si las cifras están entre 0,30 y 0,52.([5](#_ENREF_5), [6](#_ENREF_6)) Constituye una ventaja sobre los otros métodos de medición porque al tratarse de una proporción, no necesita el establecimiento de valores para cada edad gestacional, las cuales obligan a trabajar con tablas por percentiles.([16](#_ENREF_16))

Según Chaoui, en su estudio realizado a gestantes cuyos productos no presentaban ninguna alteración y otros con microdelección 22q11 mostró en sus resultados, que el ITT es confiable y fácil de obtener en la ecocardiografía fetal y que su valor en fetos normales no muestra ningún cambio estadísticamente significativo durante la gestación, con un valor medio de 0.44.([17](#_ENREF_17)) Resultados similares a los de este estudio donde además su correlación con la edad gestacional fue positiva, débil y no significativa.

Se ha demostrado por numerosos investigadores está positividad de correlación, pero sin significación entre edad gestacional (EG) e ITT, dentro de ellos Jeppesen et al. (p<0.01, p=0.05, R2 0.68),([18](#_ENREF_18)) y Pittyanont quien mostró que el incremento de este índice era mínimo con relación a la EG, pues se mantenía casi constante.([19](#_ENREF_19)) Coincidiendo con los resultados obtenidos por Zhao y colaboradores en su estudio realizado en 2017 a 220 fetos sanos, donde comprobó que la proporción timo torácica fetal aumentó ligeramente a todo lo largo del embarazo, de 0.33 a las 17 semanas de la gestación a 0.37 a las 37 semanas.([20](#_ENREF_20))

Espinel y colaboradores plantearon en 2011, que la relación timo- tórax parece ser constante a través de la gestación a pesar de la edad gestacional, siendo una medida que aparentemente provee ventajas sobre las otras descritas previamente en la literatura.([21](#_ENREF_21))

Queda establecido en la literatura que el potencial de crecimiento fetal está sujeto a numerosas variables como: raza, factores genéticos, ambientales, hábitos maternos, enfermedades maternas, entre otras. Es por ello que los patrones sólo deben aplicarse a sujetos de la población a partir de la cual se obtuvieron.([22](#_ENREF_22), [23](#_ENREF_23)) En este estudio el percentil 5 del ITT fue de 0.3451 y el rango establecido para hacer referencia a la hipoplasia es que esta relación sea inferior a mismo. Paladini planteó que la aplasia del timo es diagnosticada cuando el timo no puede ser visualizado en ultrasonido y los grandes vasos dan la apariencia de estar desplazados justo detrás del esternón, mientras que si el timo está presente pero sus diámetros están debajo del centil 5, entonces la hipoplasia tímica está presente,([10](#_ENREF_10)) coincidiendo nuestros valores establecidos, con lo planteado por él.

Según González Herrera, la hipoplasia tímica puede ser diagnosticada en el segundo o tercer trimestre de la gestación mediante la determinación del ITT, lo que demostró en su estudio realizado a 221 gestantes.([24](#_ENREF_24))

La disminución de su valor suele asociarse a patologías maternas y fetales,[25](#_ENREF_25), [26](#_ENREF_26) esto puede ser considerado como un factor de riesgo para que el feto presente cardiopatías congénitas([27](#_ENREF_27)) y más específico aun para el Síndrome de Di/George, lo que han demostrado en sus investigaciones varios autores, donde los casos enfermos su valor promedio fue de 0,25.([17](#_ENREF_17), [28](#_ENREF_28))El tamaño del timo se ha visto disminuido en fetos con trisomías como la 21, 18 y 13,([4](#_ENREF_4)) resultado adverso asociado a condiciones perinatales como la restricción del crecimiento intrauterino y nacimiento pretérmino.([29](#_ENREF_29))

La determinación del peso del timo fetal es otro método para precisar la presencia de hipoplasia tímica. Se halla en los fetos NM o IGCG, este valor varía en las diferentes etapas del desarrollo tanto prenatal como postnatal en dependencia de la edad gestacional y del peso fetal. Esas diferencias de valores fueron planteadas por otros autores.([22](#_ENREF_22))

Piña Loyola y colaboradores demostraron la asociación entre el peso fetal y del timo al observar que en la medida que aumenta el rango de peso fetal, era mayor el peso del órgano;([9](#_ENREF_9)) obteniéndose resultados similares en un estudio realizado por Hartge et al. a 14 fetos estudiados con retardo del crecimiento, 12 presentaron una disminución del peso del timo, lo que demostró una relación lineal entre el peso del timo y del feto.([30](#_ENREF_30)) Tambiénfue planteado por Lang en su estudio, quien mostró una reducción del peso del hígado, pulmón y timo en fetos con restricción del crecimiento moderada y severa.([31](#_ENREF_31)) Sucediendo igual en los fetos estudiados por Man y colaboradores en Londres.([32](#_ENREF_32))

En este estudio se diagnosticaron dos fetos con hipoplasia tímica a partir del peso tímico, en ellos el peso del órgano no aumentó paralelamente como el peso fetal y la edad gestacional, resultados opuestos a los planteados por los autores mencionados anteriormente.

Los dos fetos identificados con hipoplasia tímica diagnosticada por Anatomía Patológica, tenían un ITT bajo, comprobándose así la posibilidad de predecir desde la vida fetal la hipoplasia tímica a través de la medición del ITT. Mostrándose una relación significativa de la hipoplasia con los valores del ITT y más evidente con los rangos del ITT. Igual a lo sucedido en la investigación realizada en el 2017 por González Herrera y colaboradores.([24](#_ENREF_24))

La ausencia o hipoplasia del timo ha sido asociada con el CATCH 22 (defectos cardíacos, anomalías faciales, aplasia o hipoplasia del timo, paladar hendido e hipocalcemia), por lo que la visualización y medición del timo ha sido usado como un marcador en la detección de la microdelección 22q11 en fetos con defectos cardíacos, como los defectos conotruncales que representan aproximadamente el 30 % de los defectos congénitos del corazón y además del arco aórtico.([3](#_ENREF_3))

Chaoui y otros en su investigación encontraron en fetos con microdelección 22q11, que el 95% presentó una relación timo-torácica disminuida por una hipoplasia del timo, demostrando que esta relación puede ayudarnos a identificar los fetos riesgos con una sensibilidad de 90%, un 98,5% de especificidad, valor predictivo positivo de 81,8% y valor predictivo negativo de 99,2%.([17](#_ENREF_17))

**Conclusiones:**

De los resultados encontrados en la presente investigación puede concluirse que la determinación ecográfica del índice timo-tórax fetal puede ser un medio para el diagnóstico de la hipoplasia tímica, tanto en el segundo como en el tercer trimestre de la gestación, lo que podría constituir en una herramienta diagnóstica útil para una mejor valoración y seguimiento de las gestantes de riesgo.

**Bibliografía:**

1. Martínez-Vargas J, Ventura J, Machuca A, Muñoz-Muñoz F, Fernández M, Soto-Navarrete M, et al. Cardiac, mandibular and thymic phenotypical association indicates that cranial neural crest underlies bicuspid aortic valve formation in hamsters. PLoS One [Internet]. 2017 [citado 27 Sept 2019]; 12(9):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28953926/

2. Carlson B, Kantaputra P. Human Embryology and Developmental Biology. 5 ed. España: Elsevier; 2014

3. Martínez González L. Valor del estudio ecográfico del timo fetal relacionado con alteraciones estructurales y cromosómicas. Rev Cubana de Obstet Ginecol [Internet]. 2013 [citado 30 Jun 2019 ]; 39(3):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/gin/v39n3/gin08313.pdf>.

4. Karl K, Heling K, Sarut Lopez A, Thiel G, Chaoui R. Thymic-thoracic ratio in fetuses with trisomy 21, 18 or 13. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2014 [citado 20 Oct 2019]; 40(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/uog.11068>.

5. Chaoui R HK, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymicthoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11.2011 [citado 20 oct]; 37(4):[aprox.7p. p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/uog.8952/pdf>.

6. Muñoz-Chápuli M, Gámez F, Bravo C, Ortiz L, Pérez R, A De León-Luis J. The thy-box for sonographic assessment of the fetal thymus: nomogram and review of the literature.Journal Ultrasound Med [Internet]. 2015 [citado 16 may]; 34(5):[aprox.5p p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911720/.

7. Gonzalez Herrera L, Herrera Martínez M, Ley Vega L, Estrada López K, Piedra Morales O, Rodríguez Lugones E. Utilidad de la medición del timo fetal en el segundo trimestre de la gestación en Villa Clara. Rev Genética Comunitaria [Internet]. 2017 [citado 24 Mayo 2019]; 4(2):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://geneticacomunitaria2017.sld.cu/index.php/gencom/2017/paper/view/39/0>.

8. Brandt J, Bastek J, Wang E, Purisch S, Schwartz N. Second-Trimester Sonographic Thymus Measurements Are Not Associated With Preterm Birth and Other Adverse Obstetric Outcomes. Journal Ultrasound Med [Internet]. 2016 [citado 12 Abr 2020]; 35(5):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Brandt+JS&cauthor\_id=2707216

9. Piña Loyola C, González Debén M, Quiñónez Ceballo A. Relación entre los parámetros morfométricos del timo y el peso fetal. Rev Electrón Cienc Méd Cienfuego [Internet]. 2009 [citado 3 Mar 2019 ]; 7(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1727-897X2010000300003&script=sci_arttext>.

10. Paladini D, Volpe P. Ultrasound of Congenital Fetal Anomalies [Internet]2007 [citado 24 Abr 2019]. Disponible en: <http://www.informahealthcare.com>.

11. Repetto E, Aliendo M, Biasutto S. Cambios morfológicos del timo en la etapa fetal y su importancia clínica. Revista Argentina de Anatomía Clínica [Internet]. 2010 [citado 3 Feb 2019 ]; 2(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://revistas.psi.unc.edu.ar/index.php/anatclinar/article/view/13857.

12. Martínez Leyva G, Blanco Pereira M, Rodríguez Acosta Y, Enríquez Domínguez L, Marrero Delgado I. De la embriogénesis a la prevención de cardiopatías congénitas, defectos del tubo neural y de pared abdominal. Rev Méd Electrón [Internet]. 2016 [citado 10 Abr 2019]; 38(2):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1717/html_97>.

13. Asghar A, Rehan Asad M, Naaz S, Rani M. Screening of the growth of thymus of human fetuses. Anat Cell Biol [Internet]. 2019 [citado 30 Dic 2019]; 52(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949988/

14. Potter E, Craig J. Pathology of the Fetus and the infant. 3ra ed. Chicago: Year Book Medical Publishers; 1976

15. Tangshewinsirikul C, Panburana P. Sonographic measurement of fetal thymus size in uncomplicated singleton pregnancies. Journal Clin Ultrasound [Internet]. 2017 [citado 10 Nov 2019]; 45(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27862004/

16. Wiechec M, Knafel A, Nocun A. Prenatal detection of congenital heart defects at the 11- to 13-week scan using a simple color Doppler protocol including the 4 chamber and 3 vessel and trachea views. J Ultrasound Med [Internet]. 2015 [citado 22 Abr 2019]; 34(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/ultra.34.4.585.

17. Chaoui R, Heling K, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2011 [citado 11 Abr 2019]; 37(4):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Chaoui+R&cauthor\_id=21308838.

18. Jeppesen D, Hasselbalch H, Nielsen S, Sørensen T, Ersbøll A, Valerius N, et al. Thymic size in preterm neonates: a sonographic study. Acta Pediátrica [Internet]. 2003 [citado 6 Jul 2019]; 92(7):[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2003.tb02539.x.

19. Pittyanont S, Luewan S, Tongsong T. Cardio-STIC Based Reference Ranges of Fetal Thymus Size in Singleton Pregnancies. Journal Ultrasound Med [Internet]. 2017 [citado 22 Feb 2019]; 36(6):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28224652/

20. Ge Zhao M, Jing Liu M, Tao Meng M. Correlation Between the Thymic‐Thoracic Ratio and Cardiac Axis in Healthy Fetuses. J Ultrasound Med [Internet]. 2018 [citado 24 Oct 2019]; 37:[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jum.14463.

21. Espinel R M, Rodríguez A J, Aguilera P, Enríquez G, Medina H, Terra V, et al. Valoración del timo fetal a través de la relación timo-tórax. SOCHUMB [Internet]. 2011 [citado 26 Dic 2019]. Disponible en: https://[www.sochumb.cl/valoracion-del-timo-fetal-a-traves-de-la-relacion-timo-torax/](http://www.sochumb.cl/valoracion-del-timo-fetal-a-traves-de-la-relacion-timo-torax/).

22. Piña Loyola C, González Debén M, Quiñónez Ceballo A. Determinación de las dimensiones morfométricas del timo fetal en relación con la edad gestacional. Rev Electr de las Ciencias Médicas en Cienfuegos [Internet]. 2010 [citado 6 Mayo 2019 ]; 8(3):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/803/129>.

23. Haider U, Richards P, Gianoukakis A. Thymic Hyperplasia Associated with Graves' Disease: Pathophysiology and Proposed Management Algorithm. Thyroid [Internet]. 2017 [citado 7 Jul 2019]; 27(8):[aprox. 6 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28578595/

24. González Herrera L, Herrera Martínez M, Estrada López K, Hernández Moreno V, Ley Vega L, Oliva Brett H. Utilidad de la medición del timo fetal en el diagnóstico de anomalías congénitas y enfermedades obstétricas. Medicent Electrón [Internet]. 2020 [citado 12 Feb 2020]; 24(2):[aprox. 21 p.]. Disponible en: <http://medicentro.sld.cu/index.php/medicentro/article/view/2930>.

25. Caissutti C, Familiari A, Khalil A, Flacco M, Manzoli L, Scambia G, et al. Small fetal thymus and adverse obstetrical outcome: a systematic review and a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand [Internet]. 2018 [citado 6 Dic 2019]; 97(2):[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Caissutti+C&cauthor\_id=29057456.

26. Ekin A, Gezer C, Taner C, Solmaz U, Gezer N, Ozeren M. Prognostic Value of Fetal Thymus Size in Intrauterine Growth Restriction. J Ultrasound Med [Internet]. 2016 [citado 9 Feb 2018 ]; 35(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.7863/ultra.15.05039.

27. Wójtowicz A, Respondek-Liberska M, Słodki M, Kordjalik P, Płużańska J, Knafel A, et al. The significance of a prenatal diagnosis of right aortic arch. Prenat Diagn [Internet]. 2017 [citado 13 Mar 2019]; 37(4):[aprox. 9 p.]. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28177551/

28. Vásquez-Echeverria E, Sierraa F, Trujillo-Vargasa C, Orrego-Arangoa J, Garcés-Samudiob C, Lincec R. Abordaje inmunológico del síndrome por deleción 22q11.2. Infectio [Internet]. 2016 [citado 15 Abr 2019]; 20(1):[aprox. 10 p.]. Disponible en: https://[www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921500082X](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921500082X).

29. Gutiérrez M, Bravo Arribas C, Gámez-Alderete F, Fernández-Pacheco R, Ortiz-Quintana L, De León-Luis J. Ultrasound scan of the fetal thymus. Ginecol Obstet Mex [Internet]. 2014 [citado 17 Ene 2018]; 82(1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: https://[www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=47752](http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=47752).

30. Hartge R, Jenkins D, Kohler H. Low thymic weight in small-for-dates babies. J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]. 2013 [citado 10 Jun 2019]; 8(3):[aprox. 3 p.]. Disponible en: https://[www.ejog.org/article/0028-2243(78)90066-7/pdf](http://www.ejog.org/article/0028-2243(78)90066-7/pdf).

31. Lang U, Baker R, Khoury J, Clark K. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2013 [citado 27 Oct 2019]; 279(1):[aprox. 8 p.]. Disponible en: <http://ajpregu.physiology.org/content/279/1/R53.full.pdf+html>

32. Man J, Hutchinson J, Ashworth M, Jeffrey I, Heazell A, Sebire N. Organ weights and ratios for postmortem identification of fetal growth restriction: utility and confounding factors. J Ultrasound Obstet Gynecol [Internet]. 2016 [citado 25 Oct 2019]; 48(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: https://obgyn.onlinelibrary.wiley.