El timo como probable órgano de protección ante COVID-19

>>> Sabemos que la información con que contamos con respeto a la pandemia actual es muy dinámica, por eso es clave estar continuamente actualizados. En el siguiente artículo se postula la posible acción del timo como probable órgano de protección ante COVID-19.

>>> AUTORES

Floribel Ferman-Cano (1) *, Emiliano Tesoro-Cruz (2), Sandra A. Rojas-Osornio (2), Fernando Padilla-Santamaría (1) Lucero Maya-Franco (3).

Anatomía Patológica, Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México, México.
Unidad de Investigación Biomédica en Infectología e Inmunología, Hospital de Infectología, Centro Médico Nacional "La Raza", Instituto Mexicano del Seguro Social. Ciudad de México. México.
Licenciatura en Medicina, Departamento de Atención a la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Ciudad de México, México.

>>> CORRESPONDENCIA:

Floribel Ferman Cano
fermancano2804@gmail.com

>>> RESUMEN

A finales de diciembre del año 2019, una enfermedad de origen viral surgió en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei (China), identificando por primera vez al agente patógeno por el médico chino Li Wen- liang, siendo nombrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como 2019-nCoV (SARS coV-2; COVID-19).

Desde el inicio de la pandemia, se ha observado mayor mortalidad después de que el COVID-19 llegara a Italia. En países como China, Irán, Estados Unidos y Corea del Sur la tasa de

mortalidad global se cifra en el 9,2%, aunque con importantes variaciones en relación con la edad (en pacientes mayores de 65 años supera el 50%), el sexo (los varones asocian mayor mortalidad),la presencia de comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias, hipertensión), el hábito tabáquico, la coinfección con otros patógenos y los pacientes en protocolos terapéuticos; sin embargo, llama la atención que la letalidad debida a la infección por COVID-19 es menos frecuente o quizá menos agresiva en pacientes pediátricos y adolescentes, sin que hasta ahora se sepa porqué.

Si bien se han propuesto algunas teorías con enfoques inmunológicos, en este trabajo se presenta la hipótesis que engloba la función del timo como un posible órgano protector ante la infección por COVID-19, explicando de esta forma el comportamiento epidemiológico de esta pandemia en la población pediátrica.

Palabras Clave: Coronavirus, Linfocitos T, Timo, Salud del Niño, Pediatría

>>> INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre del año 2019, una enfermedad de origen viral surgió en la ciudad de Wuhan en la provincia de Hubei (China), identificando por primera vez al agente patógeno por el médico chino Li Wenliang, quien falleció a causa de esta entidad, la cual se caracterizó principalmente por causar síntomas respiratorios, fiebre, tos y dificultad respiratoria; la diseminación fue tan extensa que ocasionó una emergencia internacional en poco tiempo debido al alto índice de letalidad (1)

Agente viral COVID-19

El virus fue denominado 2019-nCoV (SARS coV-2; COVID-19) por la Organización Mundial de la Salud (OMS). COVID19 pertenece a la familia de los coronavirus (CoV), una gran familia de virus causantes de enfermedades que van desde el resfriado común hasta entidades más graves, como el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). Los coronavirus se clasifican según la morfología, estrategia de replicación del ARN, organización del genoma y homología de la secuencia de los nucleótidos. Son esféricos con un tamaño aproximado de 80 a 220 nm de diámetro; tienen una nucleocápside helicoidal de 9 a 11 nm de diámetro y genoma de ARN de cadena única lineal y de sentido positivo; poseen glicoproteínas distribuidas en la superficie de la capa externa de la envoltura, dándole aspecto de corona; algunos tienen una tercera prolongación (hemaglutinina-esterasa) que asemejan espigas grandes, en forma de raqueta o pétalo. Estos virus poseen el genoma de mayor tamaño y son altamente infecciosos, se replican en el citoplasma, maduran en el retículo endoplasmático y el aparato de Golgi, y salen de la célula por gemación. Al día de hoy se conocen aproximadamente 13 especies de esta familia, algunos de los cuales infectan a los seres humanos.

Los coronavirus humanos (HCoV), incluidos SARS-CoV y MERS-CoV, son patógenos zoonóticos que se originaron en animales salvajes.

MEGANALIZAR
Tecnología y Calidad al servicio de la Salud

● Serología
● Endocrinología ● Química Clínica ● Marcadores Tumorales ● Marcadores Virales
● Hematología ● Inmunología ● Drogas Anticonvulsionantes ● Inmunosupresores

El Megalaboratorio de los Bioquímicos de Cuyo
Rigurosos Controles Internos y Externos de Calidad
Más de 220 laboratorios de toda la Provincia de Mendoza, confían en Meganalizar por Tecnología, Calidad y resultados en el día

FUNDADO POR 194 BIOQUÍMICOS
22 AÑOS

Sede Laboratorio I Montecaseros 2478 Mendoza I Tel. 0261 4373241/42 I mega@analizar-lab.com.ar
Administración I Belgrano 925 Mendoza I Tel. 0261 4412355/65 I gerencia@analizar-lab.com.ar

Los HCoV tienen genomas grandes que codifican una matriz fija de componentes estructurales y no estructurales, así como una variedad de proteínas accesorias que difieren en número y secuencia incluso entre CoV estrechamente relacionados. Por lo tanto, además de la recombinación y la mutación, los genomas de HCoV evolucionan a través de ganancias y pérdidas de genes (2). El COVID-19 es una nueva cepa que no se había identificado previamente en humanos, por lo que no existe conocimiento respecto a su tratamiento, es decir, no hay vacuna ni medicamentos cuya efectividad se encuentre comprobada; debido a esto, la forma de tratar a los pacientes infectados se ha realizado de forma empírica, de acuerdo a la respuesta que tienen los pacientes ante la administración de medicamentos ya conocidos y elegidos de forma teórica de acuerdo al tipo de agente infeccioso al que nos encontramos.

Los coronavirus son zoonóticos, lo que significa que se transmiten entre animales y de animales a seres humanos. Investigaciones detalladas encontraron que el SARS-CoV se transmitió de gatos de civeta a humanos y el MERS-CoV de camellos y/o dromedarios a humanos. También se sabe que hay varios coronavirus conocidos que circulan en animales y que aún no han infectado a seres humanos. Se han propuesto diversos vectores del virus, desde mariscos hasta el murciélago; sin embargo, en un reciente reporte de Xingguang Li, et al. se identificó una inserción de péptido único (PRRA) en el virus SARS-CoV-2 humano, que puede estar involucrado en la escisión proteolítica de la proteína espiga por las proteasas celulares y por lo tanto, podría afectar el rango y la transmisibilidad del huésped. Curiosamente, el coronavirus transportado por pangolines (osos hormigueros escamosos) no tenía el motivo RRAR; por lo tanto, se concluyó que el virus del SARS-CoV- 2 humano, responsable del brote reciente de COVID-19, no provenía directamente de los pangolines (3). El tracto respiratorio inferior es el principal blanco en el SARS-CoV-2. La presencia de neumonía es común en pacientes con infección por COVID-19. Se estima que el periodo de incubación es de 2 a 10 días. Esta enfermedad ha sido una de las más emergentes en el mundo después de la pandemia del SARS en 2003 (4).

Mecanismos de acción

Las autoridades de salud de China han confirmado que el coronavirus se puede transmitir de una persona a otra, además de que a través de estudios epidemiológicos es posible identificar las formas de trasmisión directa como gotas de saliva al toser o estornudar o a través de superficies o alimentos contaminados. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) indican que los coronavirus humanos suelen contagiarse de cuatro maneras:

- A través del aire, cuando una persona contagiada tose o estornuda.

- Por el contacto personal con alguien que tenga el virus, como tocar o estrechar las manos.

- Por tocar un objeto o superficie infectada con el virus y luego pasar las manos por la boca, nariz u ojos antes de lavarlas.

- Y, raramente, por contaminación fecal.

Epidemiología delCOVID y el curioso caso de los pacientes en edad pediátrica

Hasta el momento se han observado mayor cantidad de muertes luego de la infección por COVID-19 en Italia; en países como China, Iran, Estados Unidos y Corea del Sur la tasa de mortalidad global se cifra en el 9,2%, aunque con importantes variaciones en relación con la edad (en pacientes mayores de 65 años supera el 50%), el sexo (los varones asocian mayor mortalidad), la presencia de comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedades respiratorias, hipertensión), el hábito tabáquico, la coinfección con otros patógenos y los protocolos terapéuticos; sin embargo, llama la atención que la letalidad debida a la infección por COVID-19 es menos frecuente o quizá menos agresiva en pacientes pediátricos y adolescentes, sin que hasta ahora se sepa porqué (5-8) Información reciente anunciada por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de China indicaron que entre los 44,672 casos confirmados de COVID-19 al 11 de febrero de 2020, 416 (0.9%) tenían entre 0 y 10 años y 549 (1.2%) entre 10-19 años (9);

MONTEBIO

SOLUCIÓN TOTAL PARA EL DIAGNÓSTICO DE COVID-19

STANDARD Q

PROXIMAMENTE!

STANDARD Q COVID-19 Ag Test: Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo: 15-30 minutos
- Sensibilidad: 96.52% (111/115, 95% CI 91.33 – 99.04%)
- Especificidad: 99.68% (310/311, 95% 98.22 – 99.99%)
- Muestra: Hisopado nasofaríngeo
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 25 test x kit
- Buffer inactivante viral certificado

STANDARD Q COVID-19 IgM/IgG Combo Test: Es un inmunoensayo cromatográfico diseñado para la detección cualitativa de IgM e IgG específicas para SARS-CoV-2.

- Tiempo: 10-15 minutos
- Sensibilidad: 96.94%
- Especificidad: 95.74%
- Muestra: sangre entera (20 ul) - suero/plasma (10 ul)
- Adecuado para pruebas en el punto de atención. Sin necesidad de equipo adicional
- Presentación: 40 test x kit (en un mismo cassette)

STANDARD F

Los **Analizadores STANDARD F** son sistemas de inmunoensayo fluorescentes cualitativos y cuantitativos diseñados para la medición fácil y fiable de diversos parámetros. La línea STANDARD F ofrece 3 modelos diferentes que pueden ser utilizados en función de su flujo de trabajo.

PROXIMAMENTE!

STANDARD F COVID-19 Ag FIA: Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de antígenos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Hisopado nasofaríngeo
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 25 Tests/kit
- Buffer inactivante viral certificado

PROXIMAMENTE!

STANDARD F COVID-19 IgG/IgM Combo FIA: Es un inmunoensayo fluorescente para la detección semicuantitativa con Cut off index de anticuerpos específicos de SARS-CoV-2.

- Tiempo de espera: menos de 30 mins
- Tipo de muestra: Sangre entera / Suero / Plasma
- T° de almacenamiento: 2-30°C
- Inmunoensayo Fluorescente (Europio)
- Mayor sensibilidad que un Test rápido
- Equipo necesario: Versatilidad. F2400 (70 test/hora), F200, F100
- Presentación: 40 Tests/kit

STANDARD M

- **nCoV Real-Time Detection kit:** Detección e identificación de ácidos nucleicos del nuevo coronavirus (2019-nCoV) en muestras de hisopados nasofaríngeos y de fauces.
- Compatible con equipos Lightcycler 480 (Roche), CFX96 DX System (Bio-rad), Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR (Thermo Fisher Scientific).
- Presentación: 96 Test / Kit.

MONTEBIO

Oficina y Depósito: Vera 575 (Capital Federal) | **Tel/FAX:** (+54 11) 4858-0636 (Rotativas)
info@montebio.com.ar | **www.montebio.com.ar**

esto podría atribuirse a que los niños tienen una respuesta inmune innata más activa, vías respiratorias más sanas (menor exposición a humo de cigarrillo y contaminación del aire en comparación con los adultos), y menos comorbilidades; esto no significa que los niños no se infecten, pues existen reportes de infección en esta población por SARS-CoV-2 (10); sin embargo, una respuesta inmune más vigorosa en adultos también puede explicar una reacción perjudicial asociada con el síndrome de dificultad respiratoria aguda secundaria al COVID-19 (11).

En el 2003, durante la epidemia del SARS, esta infección mostró una elevada capacidad patogénica y letalidad pues desde noviembre de 2002 hasta finales de junio de 2003 presentaron 8.422 casos y 916 defunciones en 29 países de los cinco continentes, y por ello fue denominada la primera pandemia del siglo XXI en donde los pacientes de más de 65 años presentaron una letalidad superior al 50% y se observó que los individuos afectados presentaron linfocitopenia. La edad avanzada y la coexistencia de enfermedades de base (en especial diabetes mellitus) fueron factores pronósticos independientes asociados a terapia intensiva y a muerte (12), además de que un hecho que llamó la atención fue que se detectaron muy pocos casos de niños y adolescentes, pues en la epidemia de Hong Kong no llegaron al 10% del total (13), suceso muy parecido a la epidemia actual COVID-19. En un estudio actual, se observó que los individuos infectados por COVID-19 presentaron leucocitopenia, linfocitopenia y eosinofilopenia (14); lo que hace suponer que estas células podrían estar implicadas en el mecanismo contra este agente viral.

Las diferencias significativamente grandes e importantes entre el sistema inmunológico del niño con el adulto, particularmente la presencia del timo del primero, nos hace pensar que esta glándula juega un rol importante en la baja morbi y mortalidad por COVID-19 en estas edades.

El timo como posible órgano protector contra COVID-19

El timo es un órgano linfoide primario que contiene microambientes corticales y medulares distintos; la corteza representa un sitio de desarrollo temprano de precursores de células T y la selección positiva de timocitos CD4+ 8+(15). En un estudio reciente se observó que en el timo de niños menores de 6 años estaban presentes estructuras únicas, no observadas en niños mayores a esa edad ni en adultos, denominadas "vainas epitelioestromales" donde se encuentran células CD9+ y CD8+, además de gran abundancia de lóbulos menores que fueron descriptos como lóbulos tempranos con fenotipo cortical solo, a lo largo de la vaina epitelioestromal, los cuales podrían ser un mecanismo de histogénesis y crecimiento del timo basado en nichos durante la primera infancia (16). Estas células que bien pueden ser células pre- B, monocitos, eosinófilos, basófilos y/o células T activadas (ya que en estas poblaciones CD9 se expresa específicamente), podrían favorecer la protección inmune en el infante ante COVID-19. Además de los aspectos celulares antes mencionados, la coexistencia de factores hormonales por parte de la glándula pituitaria y la secreción de neuropéptidos [hormona del crecimiento (GH), prolactina (PRL), hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de la tiroides (TSH), triyodotironina (T3), somatostatina, oxitocina (OT), hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), arginina vasopresina (AVP), hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH), hormona liberadora de corticotropina (CRH), factor de crecimiento nervioso (NGF), péptido intestinal vasoactivo (VIP), pro-encefalina (pro-enk) y beta- endorfina (beta-end)], así como la producción de una serie de interleucinas y factores de crecimiento y la expresión de receptores para todos, por las células retículo endoteliales del timo (17), que en conjunto son un fenómeno biológico molecular único en el infante que puede contribuir a la respuesta inmune protectora, ya que este microambiente tímico conserva la capacidad de presentar varios antígenos y activar linfocitos así como enviar señales de regulación para una óptima respuesta inmune.

Este órgano juega un rol importante en la maduración de células T ya que influyen en la direccionalidad hacia la diferenciación a CD4+ o a CD8+ y secreción de citocinas que median la respuesta inmune (18) y podría participar en la defensa contra nuevos virus. Por lo anterior es

posible pensar que en los infantes, las poblaciones crecientes de linfocitos en el timo sean los que estén protegiéndolos de COVID-19. Esto podría quizá explicar la diferencia significativamente importante de mortalidad entre la población infantil comparada con la adulta.

La involución que sufre el timo en los humanos se inicia durante la pubertad y se completa al final de la sexta década de la vida, de modo que en la edad adulta gran parte del parénquima tímico ha sido reemplazado por grasa, así que este órgano disminuye notablemente de tamaño, peso y actividad como resultado de la influencia que ejercen sobre él los altos niveles de hormonas sexuales circulantes durante la pubertad, el bajo número de células precursoras derivadas de la médula ósea y los cambios que sufre el microambiente tímico. La involución aguda del timo que se observa en algunos niños sometidos a situaciones de estrés, con la consiguiente disminución de las células T cooperadoras, afecta además la función y la diversidad de las células B, que conduce a una débil y deficiente respuesta de anticuerpos y un incremento en la producción de autoanticuerpos. Este fenómeno tiene implicaciones en el mantenimiento del repertorio de linfocitos T vírgenes, lo cual provoca numerosos defectos funcionales incluidos el acortamiento de telómeros, un repertorio restringido de RCT, poca producción de IL-2 y deficiencias en su diferenciación y proliferación hacia células efectoras. La atrofia del timo y la disminución de su actividad constituyen procesos naturales que suceden a lo largo de la vida; este órgano llega a desaparecer por completo aproximadamente a los 18 años de edad, siendo la disminución progresiva la que provoca alteraciones en las respuestas de células T y B, que dan como resultado un aumento en la susceptibilidad para adquirir infecciones debido a la disminución en la capacidad para eliminar diferentes patógenos, la disminución de la memoria inmunológica y un alto

riesgo de padecer enfermedades autoinmunes y cáncer (19).

Medidas de protección ante COVID -19

Mientras varios países trabajan en encontrar una vacuna e iniciar los ensayos clínicos en pacientes, a la par se ha intensificado el uso de medicamentos para su tratamiento, que sin tener reportes de casos clínicos aleatorizados en humanos, se ha informado que el fosfato de cloroquina e hidroxicloroquina han presentado resultados favorables de signos y síntomas clínicos ya que inhiben exacerbaciones de la neumonía y disminuyen el tiempo de la enfermedad.

Aún no hay tratamiento efectivo, sin embargo, deben ser consideradas las indicaciones de la OMS y los CDC:

- Evitar el contacto con personas enfermas, en particular con personas que sufren infecciones respiratorias agudas.

- Evita contacto directo con animales como aves de corral, murciélagos, perro mapache, tejón turón chino y civeta.

- No asistir a mercados de animales.

- No tener contacto, ni consumir los productos crudos que provienen de animales.

- Lavarse las manos constantemente con agua y jabón durante al menos 20 segundos.

- Usar desinfectante para manos a base de alcohol. Si no hay, usar agua y jabón.

- Al toser o estornudar, cubrir boca y nariz con un pañuelo desechable o el pliege del codo (no utilizar las manos)

>>> AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos al Dr. José Agustín Mercado Arellano por enriquecer la discusión de este trabajo.

>>> REFERENCIAS

Petersen E, Hui D, Hamer DH, Blumberg L, Madoff LC, Pollack M, et al. Li Wenliang, a face to the frontline healthcare worker? The first doctor to notify the emergence of the SARS-CoV-2, (COVID-19), outbreak. Int J In- fect Dis. 2020; 93: 205-7. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.02.052

Forni, Cagliani R, Clerici M, Sironi M. Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes. Trends Microbiol. 2017; 25(1): 35-48. DOI: 10.1016/j.tim.2016.09.001
Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. J Med Virol. DOI: 10.1002/jmv.25731

Franco-Paredes C, Kuri-Morales P, Alvarez-Lucas C, Pala- cios-Zavala E, Nava-Frías M, Betancourt-Cravioto M, et al. Síndrome agudo respiratorio severo: un panorama mun- dial de la epidemia. Salud Pública Méx. 2003; 45(3): 211-220. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342003000300011

Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 no- vel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5

Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. N Engl J Med. 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001316

Ko WC, Rolain JM, Lee NY, Chen PL, Huang CT, Lee PI, et al. Remdesivir for SARS-CoV-2 pneumonia. Int J Antimicrob Agents. 2020.

Zhonghua LX, Bing X, Za Z. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) China, 2020. CDC weekly 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003

Wei M, Yuan J, Liu Y, Fu T, Yu X, Zhang ZJ. Novel coronavi- rus infection in hospitalized infants under 1 year of age in China. JAMA. 2020; E1-E2. DOI: 10.1001/jama.2020.2131
Kliegman RM, St Geme JW, Blum NJ, Shah SS, Takser RC, Wilson KM. Nelson textbook of pediatrics. Edition 20. Philadelphia: Elsevier; 2020.

Tsui PT, Kwok Ml, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. Emerg Infect Dis. 2003; 9(9): 1064-9. DOI: 10.3201/eid0909.030362

Leung TF, Wong GW, Hon KL, Fok TF. Severe acute respiratory syndrome (SARS) in children: epidemiology, presentation and management. Paediatr Respir Rev. 2003; 4(4): 334 -9. DOI: 10.1016/s1526-0542(03)00088-5

Li YX, Wu W, Yang T, Zhou W, Fu YM, Feng QM, et al. Characteristics of peripheral blood leukocyte differential counts in patients with COVID-19. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2020; 59: E003. DOI: 3760.10/cma.j.cn112138-20200221-00114

Anderson G, Baik S, Cowan JE, Holland AM, McCarthy NI, Nakamura K, et al. Mechanisms of Thymus Medulla Development and Function. En: Boehm T, Takahama Y. Thymic Development and Selection of T Lymphocytes. Current Topics in Microbiology and Immunology. Vol. 373. Berlin: Springer; 2013. 19-47. DOI: 10.1007/82_2013_320

Ayran P, Kaymaz FF, Dagdeviren A. Implications for thymus growth in childhood: histogenesis of cortex and medulla. Anatomical Science International. 2019; 94: 111-8. DOI: 10.1007/s12565-018-0456-8

Bodey B, Bodey B Jr, Siegel SE, Kaiser HE. The role of the reticulo-epithelial (RE) cell network in the immuno-neuroendocrine regulation of intrathymic lymphopoiesis. Anticancer Res. 2000; 20(3A): 1871-88.

Chavez FR, Rojas-Lemus M, Van der Goes TI, Tenorio EP. Células T reguladoras tímicas: su origen, función e importancia en la salud y la enfermedad. Rev Fac Med UNAM. 2017; 60(5): 36-44. Disponible en: https:// www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?

IDARTICULO=74591
Marsán V, Del Valle LO, Macías C. Aspectos actuales de la organogénesis. Función e involución del tipo. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2013; 29(4): 349-358. Disponi- ble en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php? script=sci_arttext&pid=S0-864-02892013000400005