

He querido tratar esta mañana sobre lo que yo he llamado "El timo, una glándula olvidada".

También en el campo biológico, en el campo médico, hay privilegios, hay postergaciones, hay injusticias. No sólo se operan estos fenómenos en el campo social, sino también en el campo científico, en el campo biológico. Y como diría, sin dar motivo, el timo ha sido una de esas glándulas postergadas, una de esas glándulas injustamente olvidadas. Y debo decir para comenzar que el timo es una glándula esencial y quizá más esencial que otras glándulas de la economía. Tan esencial que sin timo no hay vida. Pero obviamente se ha juzgado por muchos años que el timo es apenas un rezago de lo genético, que la evolución biológica dejó en los mamíferos superiores, que probablemente esta glándula, este órgano, tuvo importancia fisiológica en animales colocados en las capas inferiores, pero ya en el hombre es un recuerdo filogenético que involuciona tan pronto nace el niño o en los años de la infancia.

Es cierto que existe un fenómeno de involución, si queremos llamarlo en ese sentido, una pérdida de peso, un cambio histológico, de parte de las otras glándulas, pero el primer problema es que esta glándula es una de las primeras que entra en actividad en el organismo humano, para referirme sólo a la especie humana. Hay otras glándulas como el ovario, como el testículo, que entran en actividad, en cambio, más tardíamente, después de unos cuantos años de existencia extrauterina, pero esto no quiere decir que estos órganos no tengan importancia y no sean vitales para la vida y el mantenimiento de la especie biológica.

El timo tiene funciones especialísimas, básicas, de una parte es el órgano, me permitirán que indistintamente, por ahora al menos, hable de órgano o de glándula, es el órgano que inicial-



mente dirige la identificación biológica del ser, lo que algunos autores han denominado el reconocimiento del yo biológico. El organismo tiene que aprender a reconocerse, a reconocer sus células, sus proteínas, y dirige así mismo la mayor parte de sus complejos fenómenos de defensa del organismo, de rechazo de todo lo que le es extraño, es decir le permite sobrevivir a pesar de la agresión del medio ambiente, tratándose de una agresión biológica de micro o macroorganismos, tratándose de una agresión física, química o de otra naturaleza. Entonces, por lo menos estos dos campos muy grandes, muy amplios, que constituyen una función completa por sí misma, función que por haber sido recientemente precisada en sus límites, podría decirse trata de una función todavía nueva, sin nombre, que me he permitido sugerir un nombre de inmunición, para abarcar estos dos aspectos, dentro de los cuales, en el del rechazo de lo ajeno, apenas una pequeña parte constituye lo que conocemos desde hace mucho tiempo atrás, desde Pasteur, como la inmunidad.

Comencemos pensando en que el timo es una glándula esencial en la vida intrauterina y que aún después del nacimiento, todavía continúa manteniendo sus funciones, no tienen éstas la perentoriedad que lo tienen durante la vida fetal, durante la vida embrionaria. En el embrión, en el feto y en el niño recién nacido, el timo es un órgano de un volumen, de un peso, de un tamaño, yo me permitiría decir, gigantesco. Al momento del nacimiento en el niño, el timo equivale aproximadamente al 0,5% del peso total. Ninguna glándula ni endocrina del organismo tiene semejante proporción y para que recuerden un dato y se pueda comparar con facilidad, en el adulto el cerebro equivale al 2%, órgano tan grande y el timo, en el recién nacido, es apenas la cuarta parte de esta proporción, el 0,5%.

Esto para el fisiólogo, más que para el anatomista, lleva ya



a pensar que un órgano de este ~~mxñx~~ tamaño, de este volumen, de esta proporción, debe cumplir funciones importantes. Hay una especie de apotegma, en fisiología, que ningún órgano hace trabajo de balde, ningún órgano existe innecesariamente.

Desde el punto de vista histológico, para revisarmuy brevemente, la estructura del timo recuerda un tanto a los órganos linfoides. Tiene una parte central llamada corteza, que embriológicamente deriva del epitelio del 4° arco branquial, de manera que embriológicamente es tejido epitelial, que ya habla mucho de su proyección hacia glándula endocrina. Luego, en la periferia, está rodeada por tejidos linfoides y particularmente por linfocitos de tamaño pequeño, que pueden ser originarios de estas mismas áreas o pueden provenir, como veremos más tarde, de la médula ósea. Los que se originan en esta misma región, algunos autores denominan timocitos, para significar un linfocito que tiene ciertos caracteres especiales, diferenciales, sobre todo de tipo fisiológica. Es un tema aún en discusión, de si el linfocito que se origina en el timo es distinto del linfocito de los ganglios y de los otros órganos linfopoyéticos o no. Per hay ya algunas experiencias que demuestran que estos linfocitos tienen ciertos caracteres peculiares individuales, que le harían que se considere como uno diferente bajo el nombre de timocito. No existen centros germinativos hacia abajo para comparación, no existen centros germinativos como existen en los ganglios, de modo que en este sentido existen diferencias.

Tenemos aquí un esquema en mayor aumento, para indicar la parte central proveniente del tejido epitelial, que luego estas células se modifican dando la apariencia reticular; de aquí ha surgido esa sugerencia de nombre de una posible hormona, la de reticulina, sugerida por St. George, que está rodeada por elementos linfoides.



Veamos ahora brevemente qué es lo que hace el timo. Una de las grandes funciones, decía, es la de la defensa biológica del organismo, que podríamos enmarcar bajo otro nombre, el de rechazo de lo que es extraño. El organismo tiende a rechazar todo lo que es extraño, desde seres organizados, como parásitos, bacterias, virus, o sustancias no organizadas, que es capaz de metabolizarlas o simplemente de eliminar. Los mecanismos esenciales, dentro de la esquematización como ésta, serían para el rechazo de microorganismos. Nuestro organismo, pluricelular y complejo, cuenta con varios mecanismos que diríamos son mecanismos complejos, entre éstos uno muy importante, conocido desde mucho tiempo atrás, el de la fagocitosis, pero que cada día se descubren aspectos nuevos de este fenómeno, en el cual intervienen fagocitos, intervienen varios de los 10 y u 11 elementos que se consideran forman lo que hemos venido llamando complemento, desde las primeras épocas de la inmunología, que se sabe es un conjunto de sustancias bajo el nombre de complemento, intervienen las oxoninas y como células participantes, en el fenómeno de la fagocitosis, están los neutrófilos, macrófagos, las células retículo-endoteliales. Pero éste no es el mecanismo único; el organismo tiene también mecanismos y puramente químicos, que están a cargo de la properdina, la lisozima, la betalisisina, el interferón y muy posiblemente otras sustancias que serían catalogadas en esta sección, que dan un fenómeno de biocidosis, es decir sustancias químicas que pueden producir la muerte o la desintegración de microorganismos.

Hay otro mecanismo importante, es que se pone en juego frente a simples proteínas y en general digamos a macromoléculas. Este fenómeno es esencialmente humoral, se opera, sobre todo, en el suero sanguíneo. Es el fenómeno de la inmunogénesis. Ante la presencia de una proteína heteróloga, el organismo responde con la producción de gamaglobulinas. La gamaglobulina, hoy se sabe,



que está constituida por varios tipos de la llamada inmunoglobulina; las G, M, B, A y posiblemente otras. La G es la que más directamente interviene también facilitando el fenómeno de la fagocitosis. No entraré en detalles de cada una de estas inmunoglobulinas, porque nos llevaría muy lejos. Frente a los tejidos heterólogos, problema de tanta actualidad por la perspectiva de injertos de tejidos u órganos, hay otro mecanismo que es esencialmente celular, e insisto en lo esencialmente, porque el fenómeno no es tan simple, pero aquí sobre todo interviene el linfocito pequeño, proveniente del timo o educado en el timo, si me permiten la palabra y luego veremos por qué. En todo caso las células que intervienen en estos dos fenómenos, se les denomina células inmunológicamente competentes o inmunocitos, que bajo este nombre catalogamos entonces a linfocitos de varios tipos, lo que aprendimos como linfocitos, como una célula, hoy tenemos que comprender que es una familia de células, con diferentes propiedades citológicas y funcionales.

Entre éstas, sobre todo el plasmocito, que es la célula esencial para producir las inmunoglobulinas y el linfocito pequeño que por presencia física, es capaz de destruir a los tejidos heterólogos. Las dos últimas secciones, la de la inmunogénesis y la de rechazo de los tejidos heterólogos, están gobernadas, dirigidas y esencialmente desarrolladas por el timo, el fenómeno de la fagocitosis, la biocidosis. Solamente de modo indirecto sufre el impacto del timo, por lo tanto en esta área podríamos decir que el timo es el que dirige buena parte del fenómeno, tanto humoral como celular del rechazo de lo extraño.

Para rechazar algo extraño, el organismo debe previamente haber desarrollado un mecanismo que le permita reconocerse a sí mismo; no sé si alguna vez cada uno de ustedes se ha hecho la pregunta: Nuestro organismo rechaza una bacteria, rechaza a una proteína que viene de otros animales o aún que viene de otro ser humano,



que es el problema en la transfusión sanguínea, pero por qué no rechaza sus propias proteínas, sus propias células. Claro que sabemos que un grupo bastante amplio de afecciones provienen de esta autoinmunidad, de una autoagresión, porque el organismo comienza a rechazar sus propios tejidos y células. Embriológicamente al parecer el fenómeno se opera en esa forma. Hay una célula indiferenciada, que luego comienza a diferenciarse. Pensemos que el ser se origina por dos células que se acoplan llevando naturalmente un almacén genético, que le va a permitir desarrollar una serie de células y tejidos; comienzan a desarrollarse las primeras células y cada célula va a producir sus propias proteínas, las células que formarán epitelio producen una proteína especial, producen las células que formarán diferentes elementos mesenquimatosos, van formándose proteínas distintas y en esta fase, estas proteínas comienzan a reaccionar con las primeras células inmunológicamente competentes, de acuerdo a la escala o códigos genéticos previamente establecidos. En este campo hay por lo menos dos teorías, la una propuesta por Burnett, premio Nobel de Medicina, justamente por estas investigaciones desde la selección clonal, después de una mutación clonal, la otra considera que no es sino otra consecuencia del desarrollo filogenético el que hayan células con características inmunológicas diferentes, que pueden reaccionar con las primeras autoproteínas que se producen. Pero aquí necesito hacer un brevísimos paréntesis de tipo experimental. Cuando en los animales recién nacidos, sobre todo, inyectamos proteínas heterólogas o inyectamos vacunas, el animal responde en algunos casos con pequeña producción de anticuerpos. Si le ponemos una dosis alta del antígeno, el animal no responde produciendo anticuerpos, por el contrario, más bien se inhibe su aparato productor de anticuerpos y se produce lo que se llama la inmunotolerancia. Se cree que éste es el meca-



nismo que probablemente opera en las primeras fases embrionarias. Hay otras células capaces de producir anticuerpos contra las propias proteínas y las propias proteínas se están produciendo en gran cantidad; entonces comienzan a reaccionar este tipo de proteínas, representada por un cuadrado, con esta célula que genéticamente está condicionada para reaccionar con esta proteína o ésta en forma de M se produce la inhibición de este grupo genéticamente derivado de los clones o familias celulares. En cambio que estos otros clones que están al lado derecho, que no encuentran una proteína que encaje en su equipo genético, se van reduciendo y cuando el embrión madura y se vuelve feto y luego nace, nace con un juego genético de células inmunológicamente competentes solamente contra proteínas que no actuaron en su organismo, es decir <sup>no</sup> ~~se~~ contra las propias proteínas porque ya se produjo la inhibición y en esta forma se habría producido una selección clonal. Esta está directamente dirigida por el timo.

En este diagrama en escala logarítmica se representa el peso absoluto y el peso relativo del timo, desde el niño de dos meses de edad hasta el adulto de 50 años. Aquí de nuevo otro pequeño paréntesis antes de seguir con este diagrama.

Ha habido mucha discusión de cuál es el peso normal y el tamaño normal del timo. No hay órgano en el que se haya encontrado tal disparidad de datos experimentales. En el recién nacido se ha encontrado timos desde 3 gms. hasta casi 30 gms., es decir con una variación de 10 meses, una cosa inconcebible en los demás órganos, digamos el corazón, los riñones, el cerebro, puede variar un 5 a 10%, estoy hablando de la misma raza y las mismas condiciones biológicas; sin embargo este órgano varía tan ampliamente, lo mismo en el adulto y lo mismo en el viejo. Hoy es ya bastante claro el por qué de estas grandes variacio-



nes y al final de esta conferencia vamos a ver algo de datos experimentales. Por ahora presento lo que se considera como valor normal y como se considera un valor normal. Está basado sobre todo en peso y tamaño de timos en pacientes que mueren en forma violenta en accidentes, que por lo demás, eran personas normales, porque aquel que sufrió una infección o una enfermedad de larga duración, no tiene un timo normal y por consiguiente los datos no son idóneos para una tabulación de esta naturaleza. El timo, como les indicaba ya, tiene un peso bastante alto, sin embargo sigue aumentando la línea que da luego esta curva sin sombrear, corresponde al peso absoluto en gramos. Sigue aumentando durante los primeros años, luego se queda casi estacionario para volver a crecer, en forma violenta, si se quiere, en el momento de la pubertad. Si revisamos en cambio el peso relativo, es decir el porcentaje en relación al peso total, al momento del nacimiento, como dije ya (aquí se establecen datos desde 2 meses de vida intrauterina), han llegado al máximo de su peso relativo al momento del nacimiento, es decir a los 9 meses, de ahí que el peso relativo descende, lo cual parecería paradójico, porque el peso absoluto sigue aumentando; ¿qué es lo que sucede?

En el embrión y en el feto, los tejidos crecen adaptados a ese espacio vital limitado que tiene dentro del útero y por lo tanto existen prioridades. Los órganos que deben ejercer funciones perentorias durante esta vida, crecen más, se desarrollan más, este es el caso del timo que llega hasta un 0,5%, el cerebro es todavía pequeño, ~~el-~~ las cápsulas suprarrenales están muy pequeñas y así sucesivamente otros órganos. El hígado, que es el órgano hematopoyético por excelencia es otro órgano muy grande en el recién nacido. Sale de este espacio vital tan limitado, como es la matriz, y el recién nacido tiene



un nuevo mundo, puede expandir su organismo y el ~~resto~~ resto de su ser crece rápidamente y por lo tanto, aunque el timo sigue aumentando de tamaño, el resto del organismo está creciendo a un ritmo más acelerado y por eso vemos más bien que la curva tiende a descender.

Resumiendo hasta aquí, en los primeros momentos de la vida cuando comienzan a diferenciarse las primeras células, que luego van a dar diferentes tejidos y órganos, el timo va eliminando los clones que podrían haber dado autoinmunidad y auto agresión contra estos tejidos, está cumpliendo una función básica, de lo que llamaríamos el reconocimiento de sus propios tejidos, de aquí en adelante no produce anticuerpos contra sus propios tejidos y células, salvo casos patológicos, en parte ya ahora bien conocidos y aclarado el problema. De otro lado están desarrollando lentamente aquel complejo aparato celular que le va a permitir ir formando anticuerpos, es decir proteínas especiales contra lo extraño, es decir proteínas especiales contra lo extraño. Mientras vive a merced de las sustancias que llegan a través de la placenta, sólo le llegan algo de proteínas. Ahora se sabe que pasan algo de proteínas, inclusive anticuerpos de la madre, sobre todo inmunoglobulinas G; entonces durante la vida fetal, sobre todo en los últimos meses, este ser comienza a formar anticuerpos contra las proteínas con las que entró en contacto. Mas, de golpe este organismo se pone en contacto con un mundo totalmente diferente poblado de bacterias, poblado de virus, de microorganismos, que entran por las vías respiratorias, que entran por la boca, que entran en contacto con sus diferentes mucosas, proteínas heterólogas, en los meses siguientes se inclusive desde los primeros días, éstos no siempre se desintegran en el estómago, al unos entran en la circulación en cadenas polipeptídicas, que son capaces de despertar la respuesta inmuno-



lógica. En estos momentos entonces el timo está dirigiendo la lucha contra este mundo extraño y nuevo en que ha entrado el recién nacido, está desarrollando un anticuerpo y está educando células para el resto de su existencia.

El timo está en estrecha relación con otros órganos, con otras glándulas, por una parte con la médula ósea, que es una relación importantísima, naturalmente con el bazo, con el sistema amigdalino y placas de Peller, que al parecer en la especie humana sería el equivalente de lo que sucede en las aves, que difiere dos timos, uno en la puerta de entrada y otro en la puerta de salida, que se llaman la bolsa de Fabrizio, que es la que dirige la inmunidad y con anticuerpos, mientras el timo es el órgano que dirige este rechazo de tejidos heterólogos mediante linfocitos especiales. En nosotros, en la especie humana, las dos funciones están asociadas en el timo pero al parecer el sistema amigdalino y placas de Peller, equivalen a lo que en las aves está separado topográficamente y por fin, los ganglios linfocitarios.

Médula ósea y timo son los dos que inician este fenómeno.

De aquí entonces es necesario introducir un nuevo concepto, ~~estamos~~ estamos familiarizados de mucho tiempo atrás con el concepto de glándulas exocrinas o de secreción externa, de glándulas endocrinas, o de secreción interna, estamos familiarizados con el concepto de glándulas mixtas, que puede tener función exocrina y endocrina, pero al tratar del timo necesitamos incorporar un nuevo concepto, una nueva función.

En el campo endocrinológico es ya tan conocido el hecho de que una glándula sea capaz de producir una sustancia química de naturaleza proteica o no proteica, esteroideal o no esteroideal, pero que constituye lo que los autores se dieron en llamar el mensajero químico, que puede ir a otras regiones del organismo, a cumplir determinadas funciones. Este es un concepto



clásico perfectamente conocido. Al tratar del timo, ahora tenemos que hablar también de otra función. No solamente el organismo utiliza mensajeros quimicos, sino que utiliza también mensajeros celulares y quien lleva este tipo de mensajero, es precisamente el timo. El timo produce células, éstas salen a circular, y no es que simplemente circulan, sino que verdaderamente llevan un mensaje químico de carácter genético. Esta función, me permití proponer una denominación, para dar un nombre a algo nuevo, sería la función célula misática. Misática, misaticum, es mensaje, de ahí viene el nombre de misa en la religión católica, porque en la misa se escucha el mensaje de Dios.

Tendríamos entonces células mensajeras, es decir célula misatismo. El timo produce células que van a los órganos linfopoyéticos, inicialmente van al bazo, van a los ganglios linfáticos, colonizan estos órganos, órganos que embriológicamente apenas eran un estroma.

Al recibir las primeras células de carácter lipóideo, estas células son capaces de multiplicarse, de dividirse y luego, más tarde, ir diferenciándose. Pero parece que el problema no es tan simple, también aquí la médula ósea tiene una participación en este sentido. En primer lugar, la médula ósea, para producir los primeros linfocitos, necesita recibir un mensaje químico, pero en este caso químico humoral, no celular, desde el timo.

En experiencias in-vitro, se ve muy claramente, si se toma médula ósea embrionaria, antes de que haya comenzado a formar células sanguíneas, comienza a diferenciarse, comienza a formar capas óseas, pero no forma los linfoblastos; en cambio que si se le pone un extracto de timo, comienza a diferenciarse y a formar linfoblastos, éstos salen de la médula ósea,



circulan y van a los diferentes órganos, inclusive al timo, pero estas células son inmunológicamente incompetentes frente a un tejido extraño, no le hace nada, frente a una bacteria, o a una proteína, no le hace nada tampoco, esta célula tiene que necesariamente ir al timo.

El timo, digamos le educa, le transmite su mensaje químico y la célula que se originan directamente en el timo, tienen que ya el código genético que les permiten, cuando yase multiplican en bazo y ganglios, - vean ustedes es una concatenación de fenómenos, pero bastante nueva, descubierta no más allá de 10 años- entonces estas células que provienen del timo, sea porque se hayan formado ahí o porque recibieron una contribución del bazo, se vuelven en células inmunológicamente competentes. Estas células, sea que circulen directamente o a través de ganglios, de bazo y de órganos lipoideos, producirán inmunocitos y es decir células que pueden producir anticuerpos y células que pueden rechazar tejidos heterólogos.

Voy a presentar algunos datos de carácter experimental, unos en préstamo de otros autores, y los últimos, sobre todo, de cosecha propia en colaboración con mi señora, el Dr. Escaleras y el Dr. Samaniego. Pero antes, también aquí necesito hacer un breve paréntesis.

El timo ha sido, como decía antes, una glándula olvidada, postergada, porque se pensaba que no servía para nada. Este concepto arranca, experimentalmente por lo menos, de que con el timo no se encontró en el laboratorio, que sucediera algo parecido a lo que sucede con cualquiera de las otras glándulas de secreción interna. Cuando se extirpa una glándula de secreción interna, inmediatamente se produce una cantidad de síntomas o síndromes bastante característicos, según cada uno de los casos y en pocos días, puede probarse la deficiencia de



este órgano o la deficiencia de la hormona o las hormonas que eran producidas por la glándula de la cual se hizo la extirpación. La otra prueba, produce la exéresis, es decir quitar las glándulas, supongamos las suprarrenales, inyectar extracto de glándula suprarrenal, se ve que el animal se recupera de estos síntomas. Lo mismo se ha hecho con otras glándulas y en esta forma los fisiólogos han podido demostrar, antes de descubrirse la hormona, cuál era la función o cuáles las funciones que dependían de estas glándulas de secreción interna. Esta, digamos, era la técnica clásica para demostrar las funciones de una glándula.

Pero qué ha sucedido con el timo?. Extirpando el timo, puede decirse que no sucedía nada, la conclusión lógica era que la glándula no servía para nada, quería decir que esta glándula no tenía papel fisiológico importante, tal vez algún papel pequeño, y por qué existe?. Como se ve hoy, además, hay una cierta involución. Se interpretó entonces es un rezago que la filogenia nos ha dejado, pero que no tiene papel fisiológico.

Las experiencias con las otras glándulas han sido experiencias de lo que en el laboratorio llamamos experiencias de tipo agudo, en pocos días, o semanas ya se ve el síndrome de deficiencia, en semanas adicionales, probablemente, el animal muere, estos trabajos casi siempre se hicieron en animales adultos, porque es mucho más fácil, el animal es de más tamaño para extirpar suprarrenales, por ejemplo, es mejor hacer en animales adultos, que en un animal recién nacido, de uno, dos ó tres gramos de peso. Cuando se extirpó el timo en animales adultos y se siguió la evolución de estos animales, por unas dos a ocho semanas, se vio que no sucedía nada y entonces resultó aquella conclusión.

Pero ahora se encuentra que simplemente el camino de investi-



gación estaba mal llevado. El timo tenía funciones importantísimas, pero no se había puesto a prueba del organismo. No se estudió para qué era necesaria y sobre todo, siendo como ahora se sabe ya, una glándula cuyo papel fisiológico es vital, especialmente en la vida embrionaria y fetal y los primeros años, entonces, cuando se investigó en el adulto, no se tuvo mayor resultado.

Cuando por casualidad, Milles de Inglaterra, investigó en animales recién nacidos, entonces se vio la catástrofe biológica, los animales no lograban sobrevivir 8 semanas y morían, y ahora se sabe perfectamente también, en los casos de aplasia de patología del timo, en general, toda la catástrofe biológica que sobreviene por deficiencia del timo o por ausencia de éste.

En este diagrama representamos simplemente de nuevo el peso relativo y el peso absoluto del timo, en ratones y también para comparación, la evolución del peso relativo de los testículos. Es para tener una idea de lo que viene luego.

En estas experiencias en ratones pequeños, ratones no del primer día de nacimiento, pero digamos dentro de la primera semana de vida, arriba se representa la curva normal del aumento de peso del ratón, abajo el número de linfocitos alrededor de 4.000 por mm. en los ratones. En cuanto al peso, ustedes pueden ver que va en aumento, como es normal en los animales. La cifra de linfocitos, por lo menos hasta las 8 semanas no varía gran cosa en los ratones de esta edad, alrededor de los 4 días. Qué sucede cuando se extirpa el timo?. Cuando se extirpa el timo, entonces el peso en la curva de abajo, comienza a disminuir, es decir los animales comienzan a crecer a un ritmo menos acelerado; si al cabo de 4 semanas se vuelve a inyectar timo, la curva de crecimiento vuelve a recuperar aproximadamente su ritmo, pero sin llegar a las cifras de los animales



normales. Si no se les inyecta timo, estos animales probablemente a las 8 semanas han muerto. Se produce un síndrome que se ha dado en llamar de enanismo, el enanismo tímico.

Ahora les voy a indicar unas fotos de ratones, en que el desarrollo es completamente deficiente, la piel rugosa, como si fuera de un animal viejo, mal crecimiento del pelo y en la especie humana, cuando existen anomalías de crecimiento del timo, también hay este desarrollo muy escaso del organismo, son de tipo enano y la mayoría de éstos no sobrevive a la edad de pocos meses. Hay unas pocas formas de aplasia tímica que pueden permitir hasta 2 ó 3 años de sobrevivencia. En estos casos ya la aplasia del timo no es completa. Y aquí viene algo más interesante, el número de linfocitos comienza a disminuir grandemente si se injerta el timo vuelve a subir la cuenta de los linfocitos. Ahora bien, en la vida embrionaria, el timo que es tan grande, es un órgano linfopoyético por excelencia, aproximadamente produce 10 veces linfocitos que lo que producen los órganos lipoideos, entonces es el órgano esencialmente linfopoyético en el feto. Ya en el recién nacido los órganos linfopoyéticos y el timo comienzan a producir menos y en el adulto, el timo acaso produce linfocitos en pequeña escala y sólo cuando éstos son necesarios, son los otros órganos los que han tomado este papel. Pero esta disminución tan violenta no se debe simplemente a que el timo está faltando, también se encuentra que los órganos linfopoyéticos dejan de producir o disminuyen la producción de linfocitos y comienzan a desaparecer los centros germinativos del bazo y de los ganglios. Si se inyecta extracto de timo, estos órganos vuelven a producir mayor cantidad de linfocitos. De modo que aquí va perfilándose claramente que el timo tiene por lo menos dos mecanismos de acción, desde el <sup>este</sup> punto de vista: un mecanismo celular y un mecanismo hormonal de mensaje químico sin células, la médula ósea necesita aquella substancia que viene del



timo para poder desarrollarse y para poder mantener su actividad linfopoyética, de lo contrario, estos órganos poco a poco comienzan a disminuir su acción y finalmente el organismo sucumbe ante la infección, ante el trauma, ante diferentes factores.

El problema de investigación de hormonas del timo requiere modalidades un poco distintas que la investigación de las otras glándulas. Con las otras glándulas bastaba poner un extracto o bastaba re-inyectar el mismo órgano o injertar un órgano heterólogo que logre sobrevivir 6 u 8 semanas, hasta que luego es eliminado por rechazo.

Pero en el caso del timo, que actúa mandando células y que seguramente actúa también mandando hormona u hormonas, había entonces que sofisticar un poquito más el experimento. Entonces se han hecho pequeñísimas cápsulas plásticas, con filtro de tipo mili-port, que tienen poros de media micra y por lo mismo hay la seguridad de que no dejan pasar células sino solamente sustancias que secretan estas células.

Aquí hay un esquema para indicar el ratón recién nacido, se hace la inserción en el cuello, inmediatamente se ve un órgano de color amarillento, bastante grande, que es el timo. Es algo asombroso y luego demostraré con diagramas experimentales. Si no habría visto con mis propios ojos, yo no lo habría creído. Es un órgano que bajo ciertas influencias involuciona y se reduce tanto y vemos, a ojos vistas, desaparecer. Es algo inconcebible, que si tuviéramos algo para inyectar para que desaparezca el bazo, o el riñón, como sucede con el timo, experimentalmente. De un órgano grande, robusto, mediante la administración de ciertas drogas, se reduce y queda apenas una membranita tan frágil, que al tomarla con una pinza se desgarra.



Se puede tener a la vista el timo, poner en la cápsula, la cápsula reimplantar en la cavidad peritoneal, para tener grupos testigos. Pero no solamente la fisiología puede contribuir a probar que el timo, en parte, es una glándula de secreción interna y podríamos ya adelantar el concepto de que es una glándula especial, una glándula mixta de secreción interna, esta función célula-misática de mandar células al resto de la economía. Es también la histología y la histoquímica, las que pueden contribuir a dilucidar si efectivamente el timo es o no una glándula de secreción glandular interna, entre otras funciones. Se

Esta es una fotografía al microscopio electrónico, puede verse que las vacuolas, pueden verse también vesículas llenas de líquido, también pueden verse mitocondrias, etc.

Aquí, hacia arriba y hacia abajo, se ven grupos mitocondriales.

El siguiente es un esquema basado en estas fotos anteriores, pueden especificarse mucho estas vacuolas y vesículas, el aparato de Gonchi, que es considerado como un elemento que confirma el que una célula es incretora o no lo es.

Estas vesículas llenas de sustancias que seguramente son de secreción interna, químicamente se trata de un muco polisacárico. La estructura no está todavía determinada, tiene gran afinidad por el ácido periódico, de manera que se colorea, se pintorea fácilmente con esta sustancia y da el contraste y en los diferentes momentos fisiológicos, pueden verse llenas o vacías.

En conclusión entonces, el timo, de una parte, tiene esta función a través de células y cuyo resultado final es la producción de inmunocitos mediante lo cual rechazamos lo extraño, trátase de proteínas, de tejidos, de células



heterólogas; por otra parte tiene una función endocrinológica, que consiste, por un lado en estimular al propio tejido que produce timocitos en el timo y por otro, sobre todo, como se indicó ya, a estimular al bazo, a los ganglios, a producir inmunocitos. Por lo tanto se trataría de una hormona inmunotrófica o inmunotrópica, no quiero entrar en estos problemas semántico y conceptual. En todo caso se trata de una sustancia química que tenemos necesariamente que considerarla hormona, que actúa sobre los tejidos lipoideos y estimula la producción de los inmunocitos.

El inmunocito, que es competente, porque sin el timo, aunque todavía subsista la producción por algún tiempo, ya estas células cada vez se van volviendo incompetentes, no sirve para la lucha contra lo extraño. Cuando se hace la timectomía en el animal adulto, por 6 meses casi no sucede nada, tal como lo mencioné hace un momento, porque estos órganos son ricos de las células que vinieron originalmente del timo y sólo después de 6 meses comienza el síndrome timoprivo y este animal ya no tiene capacidad de sintetizar anticuerpos, ya no tiene capacidad de rechazar tejidos heterólogos. Comienza a desarrollar una inmunidad y finalmente llega a morir, pero mientras el animal adulto puede sobrevivir algunos meses, el recién nacido apenas puede sobrevivir pocas semanas.

Por fin, el timo no está sólo, como sucede en esta constelación endocrinológica. Las glándulas trabajan en colaboración y en cierta forma, gobernadas por la hipófisis. El timo está también relacionado; por una parte está relacionado con gonadotropina y ACTH y a través de sus órganos o glándulas efectoras u hormonas, producen inhibición del timo. Los corticoides originarios de las cápsulas suprarrenales, las hormonas sexuales originadas en el ovario, trátase de estrógenos, de



progestágenos, las hormonas androgénicas producen gran inhibición de la actividad del timo, de su tamaño, en tanto que las hormonas tireotropas, a través de la tiroides, producen más bien estimulación del timo.

Este campo es todavía bastante nuevo; hay ya muchas investigaciones, pero aún faltan mucho por aclararse, Estas íntimas relaciones entre timo y el resto de las glándulas.

Ahora quiero llevar la atención de ustedes a través de algunas muestras que les voy a presentar, de un trabajo experimental a un problema que me ha venido preocupando y me preocupa mucho, el de la posibilidad de producir graves trastornos a través de nuestro ejercicio médico y bajo la idea y la esperanza de hacer un bien, ~~xxxxxx~~ al paciente y de tratar de restaurar su salud.

En este diagrama presento los resultados de la administración de gonadotropina coriónica a ratones. En este caso dos grupos de ratones de 15 y 25 gms. Ratones de 15 gms., quiere decir todavía impúberes, mientras que los ratones de 25 gm. son ratones adultos que han completado su diferenciación testicular e inclusive ya sus órganos sexuales.

Puede verse hacia arriba el aumento de tamaño y el porcentaje de vesículas seminales, se administra gonadotropina coriónica, aumentan grandemente de tamaño testicular en el caso del macho y también las vesículas seminales. En este caso simplemente hemos pasado vesículas seminales. Ustedes pueden ver, en el caso de más jóvenes, la estimulación llega a un 140% del peso inicial, mientras que ya en los que son adultos no aumenta tanto el tamaño de los testículos. Pero qué sucede con el timo?. El timo, en cambio, se reduce enormemente de tamaño. En animales jóvenes llegan inclusive a reducirse en un 80% del tamaño, es decir que se ve que se reduce en



esta forma, como si fuera una esponja que le hemos aplastado. En el animal adulto la reducción es menor.

Aquí están los resultados de la administración de ACTH. En este caso, ratones de 13 gms., es decir impúberes. En el un caso hemos puesto ACTH en solución acuosa y en el otro en solución de gelatina, que da un tiempo de acción más prolongado. En cuanto al aumento de tamaño de las suprarrenales con el ACTH en agua, las suprarrenales aumentan poco de tamaño, alrededor de un 20%, después de 7 días, depende de la dosis, en este caso son de 4 a 8 U. de ACTH. En gelatina en cambio, seguramente debido al efecto prolongado, las suprarrenales aumentan de tamaño hasta casi un 80%. El timo, en ambos casos, se inhibe alrededor de un 80%. Es decir basta esta dosis aún en agua, que ya es suficiente para que el timo se reduzca y se reduce por períodos bastante prolongados.

Estos son ratones bajo acción de la dexametasona, se relacionan ratones recién nacidos, se les administra dosis sucesivas de dexametasona y entonces hay un crecimiento reducido de tamaño, el pelo muy ralo y pobre, la piel muy grácil, no tiene la lozanía de la piel juvenil. Aquí, en la mitad, está un ratón de la misma edad, de control, para que se vea la diferencia con los otros de la experimentación.

Aquí está el animal normal y el de menor desarrollo, abajo, apenas se alcanza a ver las orejas, pero la reducción de tamaño del animal es de casi la mitad. En ésta foto se puede apreciar lo poco del pelo, se les ve rosados por el color de la piel, que no está cubierta de pelo.

Este ratón testigo, de la misma edad, ustedes pueden ver la diferencia, un ratón mucho más grande, cubierto de un pelaje blanco brillante y muy limpio.



Aquí, en el diagrama sobre el peso de los ratones, arriba la curva del crecimiento normal y la siguiente curva, con un microgramo de dexametasona por kg de peso por día, la reducción es de apenas un 50%; la siguiente corresponde a 10 mcgm y la siguiente a 100 mcgm, con esta última dosis, los animales comienzan a morir desde el tercer día.

Ustedes preguntarán si tal vez esta dosis, por sí sola sea ya mortal, sin intervención del timo. En animales más grandes y en el adulto, 100 mg/kg no produce muerte. En estos animales jóvenes, no se ve el síndrome de la sobredosificación de corticoides, no se aprecia edema, no se aprecian los trastornos electrolíticos, aquí lo que se aprecia es una gran reducción del crecimiento, los animales se vuelven enanos, y mueren con gran facilidad.

Ustedes me dirán, cuáles son del tamaño del organismo que también pueden ser por otro mecanismo. Qué pasa con el timo?. Aquí está lo que sucede con el timo: hay dos regresiones lineales correspondientes a hidrocortisona, la de la izquierda y a dexametasona, la de la derecha, en escala logarítmica. Pero en otras palabras entonces, con hidrocortisona, con aproximadamente 60 mg/kg de peso se produce una reducción del timo de 50%. Con dexametasona, con alrededor de 125 mcg/kg, se produce la reducción del timo de aproximadamente el 50% y con dosis más altas, puede llegar a una reducción diríaa del 100%.

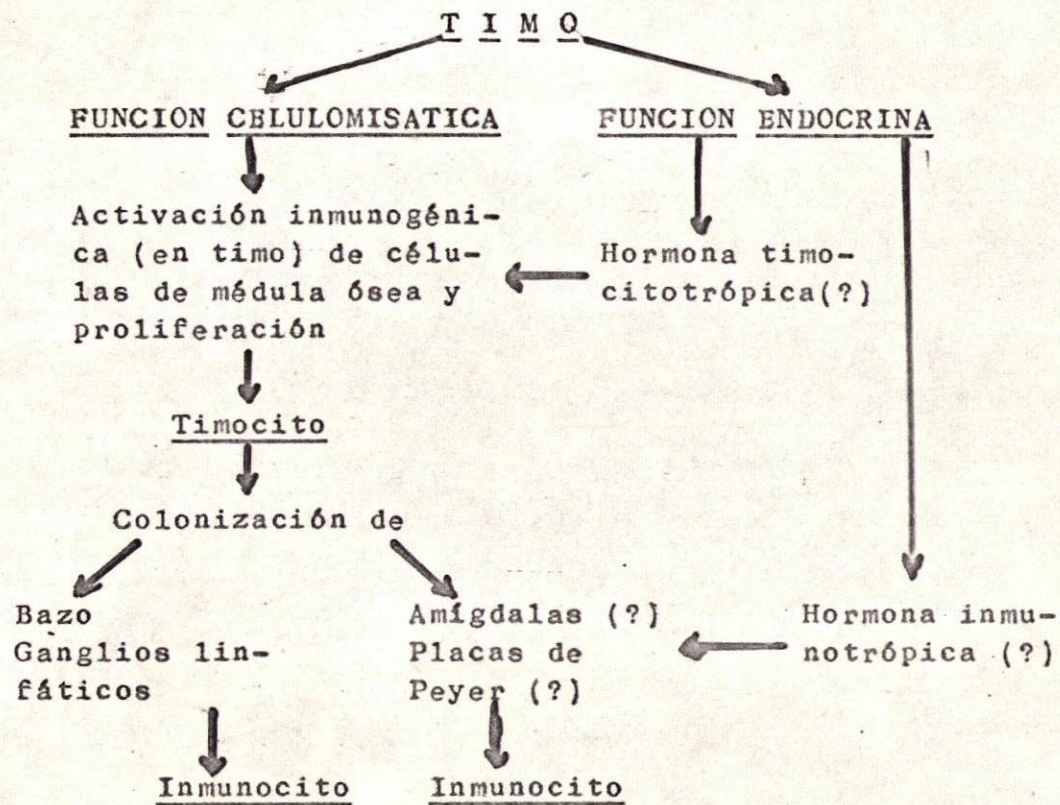
Quiero terminar con esta consideración: Hoy sabemos experimentalmente y accidentalmente en la especie humana, que el timo primero tiene funciones fundamentales, básicas, que la vida no es posible sin el timo, pero que estas funciones se desarrollan esencialmente durante los primeros períodos de la vida. En el adulto no es que el timo ya no sirve, como les decía



hace un momento, después de 6 meses de perdido el timo, este organismo ya no tiene competencia inmunológica, no puede rechazar lo extraño y no puede reconocer sus propios tejidos, entonces también en el adulto es indispensable ese tejido de carácter y origen epitelial, el que se reduce granddmente es el tejido lipoideo. Pero bien, este órgano de estas funciones y de esa importancia, es un órgano sumamente labil. Si le exponemos al animal de experimentación a los rayos X, ese timo le vemos que se reabsorbe, que desaparece prácticamente. Si administramos ciertas drogas, como ustedes pueden apreciar, experimentalmente, ese timo también puede llegar a desaparecer físicamente. Pero no es simplemente el hecho de que desaparece este órgano, es que con él desaparece también la posibilidad de vivir.

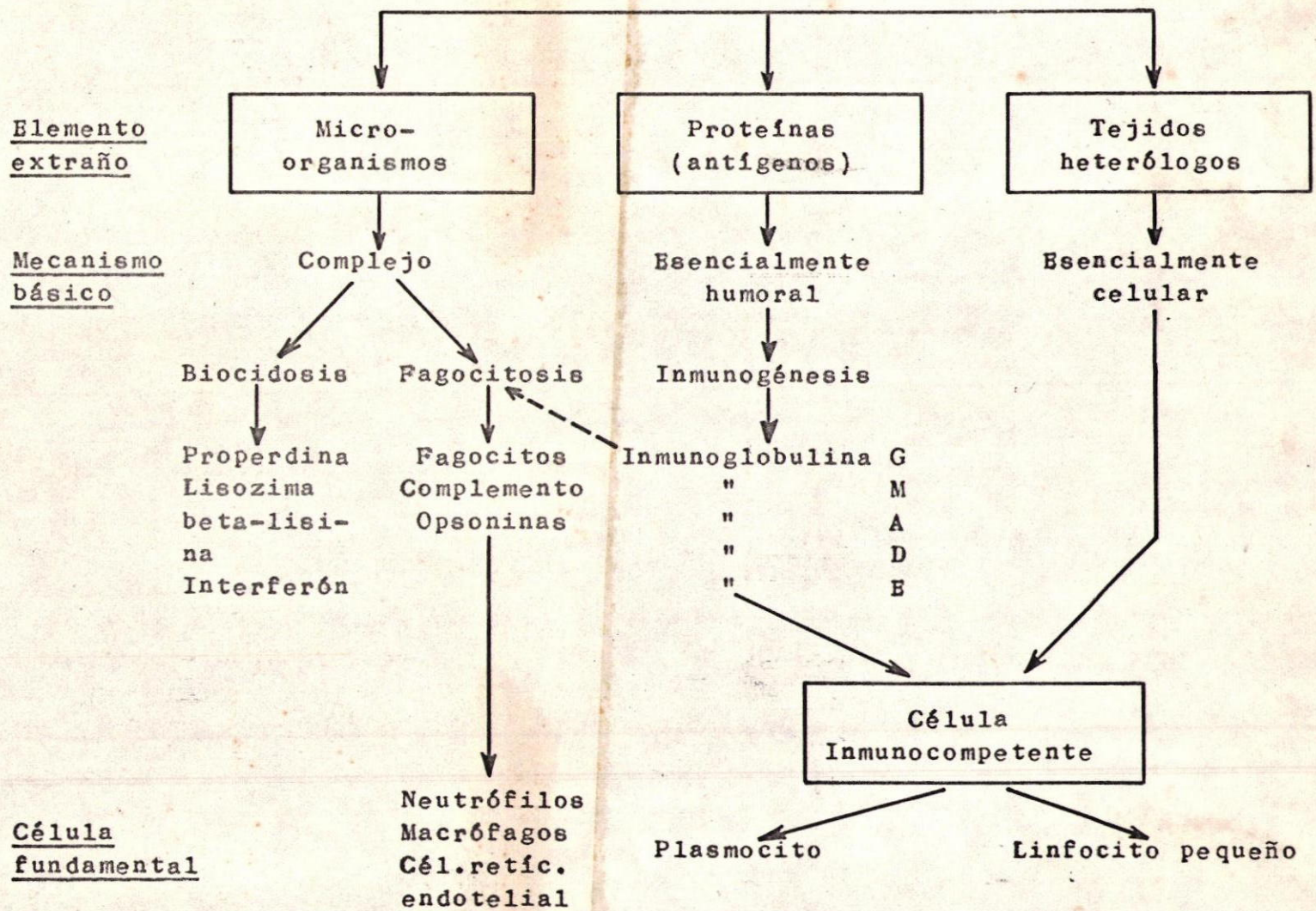
Quiero hacer sólo esta consideración: La medicina actual pone en manos de los médicos armas tremendamente poderosas. Pone armas con las cuales podemos conseguir éxitos y tratamientos no soñados en otras épocas, pero también son armas sumamente peligrosas. La responsabilidad de los médicos de hoy, es inmensamente más grande de lo que fue en épocas pasadas, en las cuales usábamos drogas en dosis de 1, 5 ó 10 gm, mientras hoy tenemos que utilizar por microgramos y por unidades.



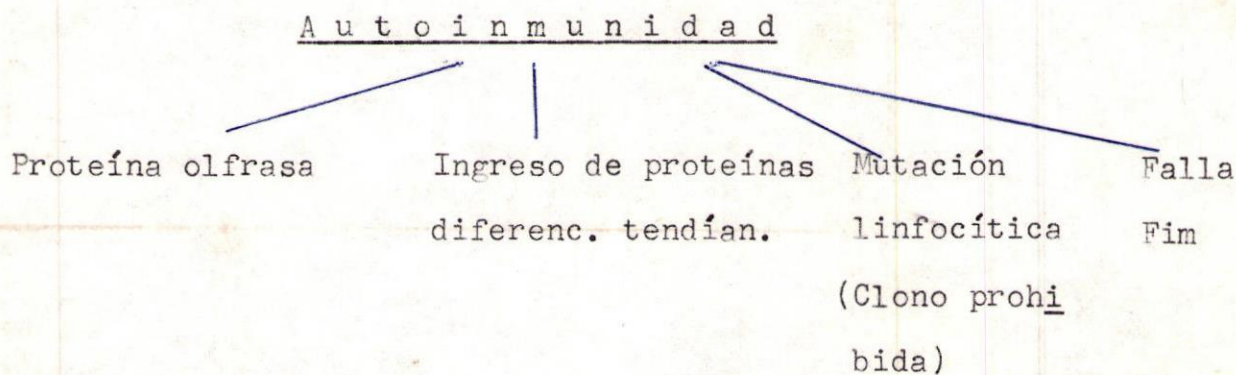
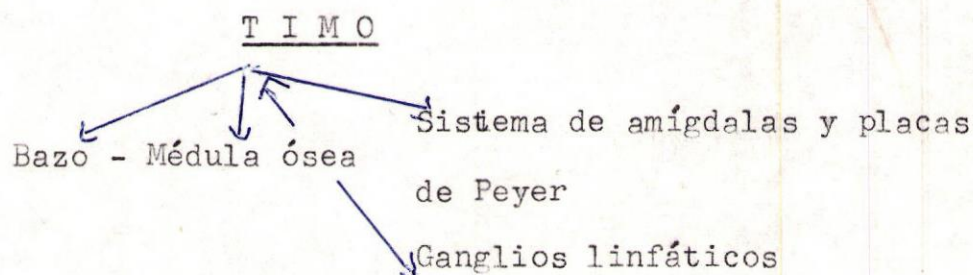
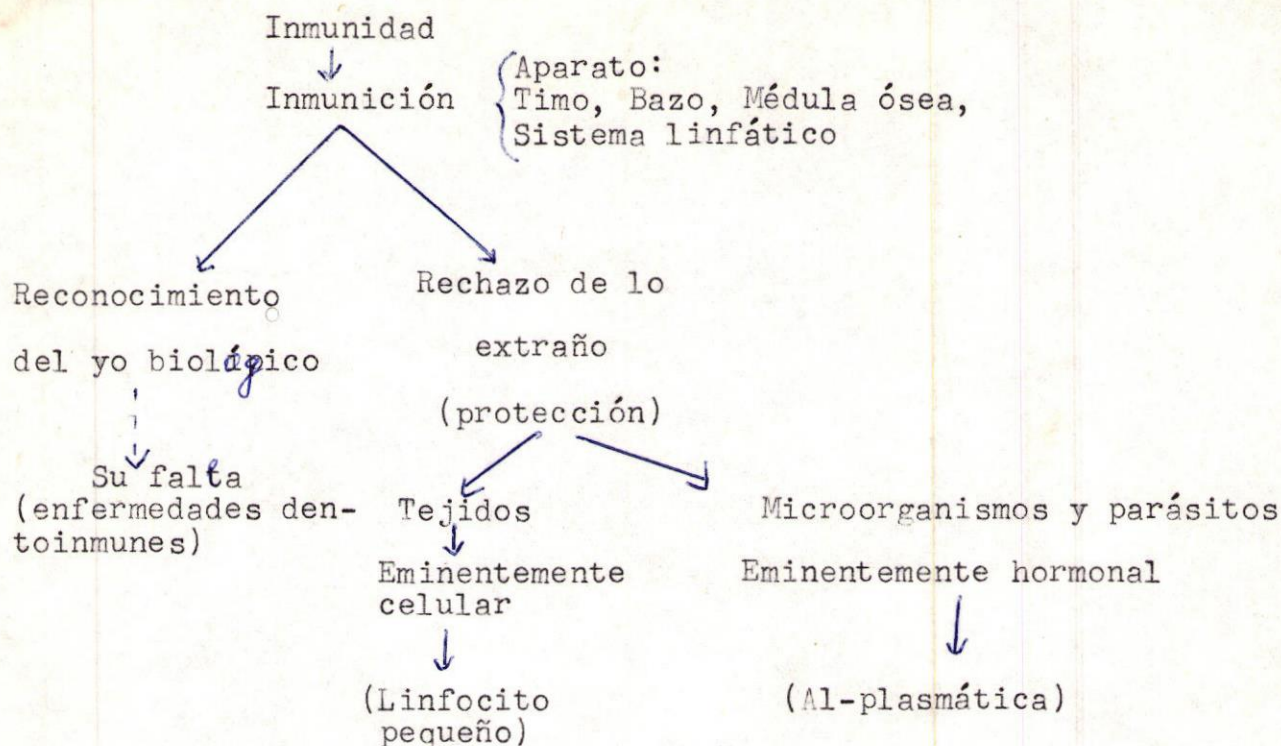




## RECHAZO DE LO EXTRAÑO









## E s t i m u l a c i ó n

Tiroxina

Injertos tisulares

Médula ósea

## D e p r e s i ó n

Cortisol

Hormonas sexuales

Rayos X

### T I M O

Función celulomistática

Función endocrina

Activación inmunogénica de - Timocito  
células de médula ósea (en- (Linfosito)  
timo)

Hormona timotrópica (?)

Hormona

inmunotrófica

Colonización de:

Bazo

Ganglio linfático

médula ósea

Inmunocito

Inmunocito