

# Vivir sin defensas: la lucha diaria contra la enfermedad de Bruton

Fernanda Valentina Martínez Reyes

Victoria Valentina Yanes Ramírez

José Antonio García Espinoza

## Una breve introducción a las inmunodeficiencias primarias

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) son un grupo de enfermedades genéticas que afectan el funcionamiento del sistema inmune. La enfermedad de Bruton es una de las formas más comunes de IDP, caracterizada por una deficiencia casi total de anticuerpos que puede conducir a infecciones recurrentes y complicaciones potencialmente mortales.

Este tema es especialmente relevante en México, donde las inmunodeficiencias primarias, como la enfermedad de Bruton, encuentran retos al momento de su diagnóstico y tratamiento como el aumento en la incidencia de infecciones graves, lo que impacta negativamente en la salud y la calidad de vida de los pacientes. El acceso limitado a pruebas diagnósticas especializadas y las brechas en la atención médica, particularmente en regiones rurales, agravan dicho problema. En el presente artículo se analizará la importancia de la concientización sobre las IDP y la enfermedad de Bruton, los desafíos en el diagnóstico y tratamiento oportuno. Actualmente, abordar estas deficiencias mediante la educación médica y el fortalecimiento de estrategias de detección temprana es crucial para optimizar el manejo clínico, reducir la morbilidad asociada y mejorar el pronóstico de quienes padecen estas condiciones.

## Inmunodeficiencias primarias en México y la enfermedad de Bruton

Las IDP son enfermedades genéticas que afectan al sistema inmunológico desde el nacimiento. En México, las IDP afectan a más de 200,000 personas, incidiendo en uno por cada 500 niñas y niños. De forma grave y mortal afectan a una persona de cada 8,000 individuos [1]. Uno de los subtipos de IDP más comunes en México son las deficiencias predominantemente de anticuerpos, en donde encontramos a la enfermedad de Bruton, mejor conocida como Agammaglobulinemia Ligada al Cromosoma X (XLA), esto debido a que es una enfermedad que afecta principalmente a los niños. Este defecto en el desarrollo ocurre al haber una alteración en un gen llamado BTK, del inglés “Bruton Tyrosine Kinase”, resultando en una deficiencia de anticuerpos que afectan gravemente al individuo. Se reporta que el 90% de la forma de presentación de las IDP comienza durante los primeros cinco años de vida, y un 95% antes de los 16 años. Al ser una enfermedad hereditaria, afecta principalmente a pacientes de sexo masculino cuyas madres son portadoras de la enfermedad, por lo que no son afectadas, aunque el 50% de los casos suceden *de novo*, es decir, de manera espontánea y sin carga genética alguna [2].

## Producción de anticuerpos: un sistema defectuoso

La célula plasmática es la forma adulta y especializada de los linfocitos B, cuyo principal objetivo es la producción de grandes cantidades de anticuerpos. Para comprender su desarrollo y funcionalidad, es fundamental analizar su composición celular.

Los anticuerpos son moléculas especializadas que reconocen principalmente agentes patógenos extraños como bacterias y virus. La estructura de un anticuerpo, está constituido por dos cadenas ligeras o “brazos” y dos pesadas las cuales se organizan en una estructura con forma de “Y”, que resulta importante para la interacción del anticuerpo con la parte extraña o antígeno. En este subtipo de IDP se ven afectadas las células plasmáticas, que fungen como pequeños soldados encargados de fabricar los “misiles” (anticuerpos) que nos mantienen protegidos contra infecciones recurrentes o graves.

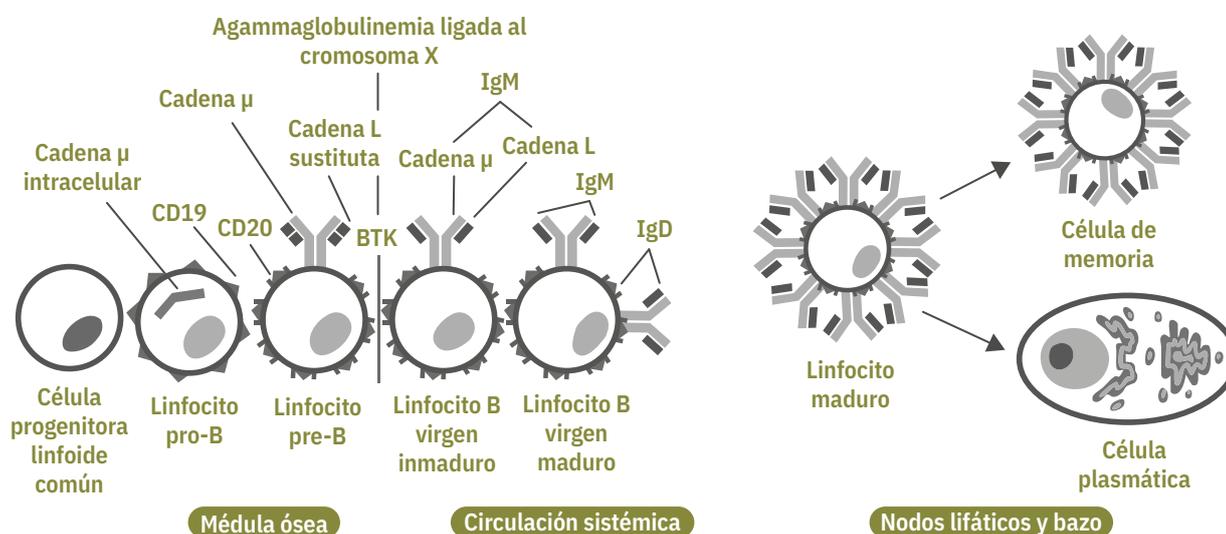
El BCR (receptor de células B) se trata de un “detector” o anticuerpo que se encuentra en la membrana de las células B maduras. En personas sanas, el receptor del linfocito pre-B (pre-BCR) participa en la selección y “entrena-

miento” de estas células. Al activarse, el pre-BCR envía una señal dentro de la célula que llega a la proteína BTK. Gracias a esto, la célula pre-B (joven) puede madurar y convertirse en una célula fuerte y lista para proteger nuestro cuerpo.

La proteína BTK forma parte de la señal dentro de las células para la producción de los anticuerpos, sin ella no se generen las señales necesarias para el reordenamiento de los genes que codifican para los anticuerpos, que afecta directamente a la maduración de los linfocitos B y compromete la efectividad del sistema inmune [3].

## Maduración de la célula plasmática

Así como nosotros pasamos por las fases de bebé, niño, joven y adulto, las células B también comienzan un viaje de maduración. La maduración del linfocito B comienza en la médula ósea y atraviesa múltiples etapas: célula pro-B, pre-B, célula B inmadura “naive” o inocente que no ha visto algún microorganismo y, finalmente, célula B madura naive. Esta última se activará cuando su BCR coincida con un microorganismo para empezar a producir “anticuerpos” (misiles contra los invasores) (figura 1).



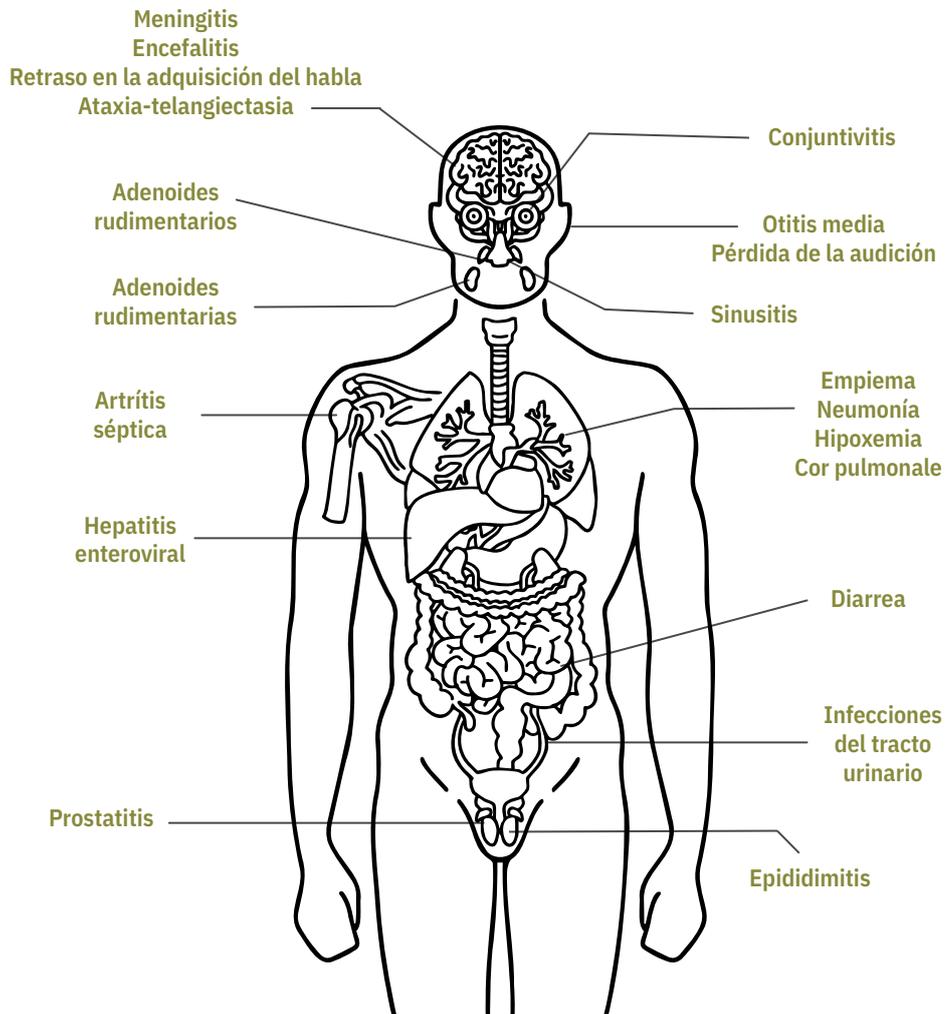
**Figura 1.** El viaje de las células B; ¡de pequeñas a superdefensoras! Las células B comienzan su entrenamiento en la médula ósea, en cuyas fases tempranas de linfocitos pre-B expresan proteínas en su membrana celular como CD19, que ayuda a los linfocitos inmaduros “pre-B” a ser maduros “pro-B” mediante la expresión de otra proteína membranaral como CD20. Es entonces que los linfocitos B maduros salen de la médula ósea y viajan por la sangre hacia otros “campamentos” (como el bazo o los ganglios linfáticos) para ser activados y convertirse en células plasmáticas o células de memoria. Realizado por Victoria Valentina Yanes Ramírez por Procreate.

## ¿Qué ocurre en el paciente inmunodeficiente?

Al momento de nacer, su sistema inmune está aprendiendo a defenderse, así que la madre le pasa sus propios anticuerpos a través de la leche materna formando un escudo contra las infecciones, sin embargo, cuando pasan los primeros seis meses de vida, los anticuerpos de la madre desaparecen poco a poco y entonces en un bebé IDP, las manifestaciones clínicas descritas en la (figura 2) comienzan a aparecer [2,4].

Dentro de los hallazgos clave en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Bruton, se puede observar una baja frecuencia <1% en el número

de linfocitos B (CD19+) en la sangre, así como una disminución de todas las clases de anticuerpos (IgG, IgM e IgA) debido a la ausencia de células plasmáticas que se presentan en la fase de lactancia. Además, otras células que patrullan nuestro cuerpo y son los primeros en responder ante una infección como los neutrófilos se cansan tras luchar sin parar, y con el tiempo, el número puede disminuir (~10-25%) de forma secundaria. Dependiendo de las circunstancias, el diagnóstico puede ser más fácil cuando existe un antecedente familiar. Actualmente se estima que el tiempo promedio de diagnóstico desde el inicio de los síntomas ha sido de 2.6 años [2,4].



**Figura 2.** Manifestaciones clínicas de la enfermedad de Bruton. Se caracteriza en primer lugar por infecciones en el tracto respiratorio, en segundo lugar oídos, y tercero en sistema nervioso. Otros órganos afectados menos frecuentes pueden ser infecciones en hígado, tracto gastrointestinal y tracto genitourinario. Además se puede presentar tejido de defensa de tamaño anormal como las amígdalas o tejido adenoideo poco desarrollado ubicado detrás de la nariz (adenoides rudimentarios).



## ¿Tratamiento para Bruton?

El tratamiento esencial para esta enfermedad son anticuerpos hechos de forma artificial que son inyectados directamente en la sangre o en la piel, es decir, suele administrarse inmunoglobulina IV, 400-800 mg/kg/día cada 21 días de manera regular y durante toda la vida. Debido a que las enfermedades infecciosas bacterianas son recurrentes es normal que estos pacientes necesiten de antibióticos profilácticos o intermitentes tales como betalactámicos o sulfamidas con trimetoprima como primera opción, y alternativamente ciprofloxacino, dependiendo del cuadro clínico individual de cada paciente. Adicionalmente, se recomienda el uso de la vacuna antipoliomielítica inactivada para los pacientes y a sus familiares [5].

## Conclusiones

A nivel global, la falta de conocimiento sobre la enfermedad de Bruton y las desigualdades en el acceso al tratamiento representan un gran reto en el manejo de las IDP. En México, estas dificultades se agravan por la falta de registros nacionales y la limitada disponibilidad de terapias en el sistema de salud pública. Al fomentar el conocimiento sobre signos de alerta temprana (neutropenia o bajos niveles de anticuerpos), así como el desarrollo de estrategias que mejoren la accesibilidad económica a este tipo de terapias a bajo costo o subsidiadas, se podrán reducir las barreras económicas y geográficas que limitan el acceso a la atención en pacientes con inmunodeficiencias.

Finalmente, fortalecer la comunicación y colaboración entre hospitales regionales y centros

de referencia para agilizar el análisis de muestras y mejorar el pronóstico de los pacientes, así como su calidad de vida.

## Referencias

1. Ortega-Franco IE, Zavaleta-Martínez Ó, Martín-De Saro M, Blancas GL, Espinosa PSE. Registro de inmunodeficiencias primarias del Hospital Materno Infantil del Estado de México. *Alergia Asma Inmunol Pediatr*. 2023; 32 (1-3): 17-22. <https://dx.doi.org/10.35366/115242>
2. Smith CE, Berglöf A. X-Linked Agammaglobulinemia. [Internet]. Nih.gov. University of Washington, Seattle; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/>
3. Mehra S, Nicholls M, Taylor J. The Evolving Role of Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitors in B Cell Lymphomas. *Int. J. Mol. Sci*. 2024; 25, 7516. <https://doi.org/10.3390/ijms25147516>
4. Taneja A, Muco E, Chhabra A. Bruton Agammaglobulinemia. [Internet] StatPearls Publishing. 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448170/>
5. Yamazaki-Nakashimada MA, Herrera-Mora P, Mahrx Bracho A, López Herrera G, Bustamante Ogando JC, Scheffler Mendoza SC. Combined Treatment of Progressive Encephalitis in an X-linked Agammaglobulinemia Patient. *Iranian Journal Of Allergy Asthma And Immunology*. 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.18502/ijaa.v22i5.13999>

**Fernanda Valentina Martínez Reyes** Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)

**Victoria Valentina Yanes Ramírez** Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

**José Antonio García Espinoza** Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Contacto: [antoniogarcia92@iibiomedicas.unam.mx](mailto:antoniogarcia92@iibiomedicas.unam.mx)