

# Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave

Clinical effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



# Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave

Clinical effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave — Paula Cantero Muñoz, Janet Puñal Riobóo — Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2018.

1 archivo pdf — (Informes, Estudios e Investigación)

NIPO: anticipo de edición

Depósito legal: C 1636-2018

1. Cribado neonatal I. Unidad de Asesoramiento Científico-técnico Avalia-t II. Madrid. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.

Dirección: Rosendo Bugarín González.

Autoría: Paula Cantero Muñoz, Janet Puñal Riobóo.

Documentalista: Beatriz Casal Acción.

Secretaría: Noemí Raña Villar.

Este documento ha sido realizado por la **Unidad de Asesoramiento Científico-técnico (Avalia-t)**, unidad dependiente de la **Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)**, en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del *Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS)*, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial de 27 de enero de 2017 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 1 de diciembre de 2017).

Para citar este informe: Cantero Muñoz P, Puñal Riobóo J. Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS), Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t; 2018.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS agradece a D. **Luis M. Allende Martínez** del Servicio de Inmunología, del Hospital 12 de Octubre de Madrid, a D. **Juantxo Aróstegui** del Servicio de Inmunología del Hospital Clínic de Barcelona y a Dña. **Raquel Zubizarreta Alberdi** y a D. **Ramón Vizoso Villares** del Servicio de Programas Poblacionales de Cribado de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia, su colaboración desinteresada y los comentarios aportados.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación del mismo.

Los autores de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Fecha de edición: 2018

Edita: Santiago de Compostela. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud (ACIS)  
Unidad de Asesoramiento Científico-técnico, Avalia-t

Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

NIPO: anticipo de edición

Depósito legal: C 1636-2018

Contacto: [avalia-t@sergas.es](mailto:avalia-t@sergas.es)

Maquetación: Tórculo Comunicación Gráfica, S. A.

# Efectividad clínica del cribado neonatal para la detección precoz de la inmunodeficiencia combinada grave

Clinical effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

# Índice

<b>Lista de abreviaturas</b> . . . . .	9
<b>Lista de tablas</b> . . . . .	11
<b>Lista de figuras</b> . . . . .	11
<b>Resumen</b> . . . . .	13
<b>Summary</b> . . . . .	17
<b>1 Justificación</b> . . . . .	21
<b>2 Alcance y objetivo</b> . . . . .	23
2.1 Alcance. . . . .	23
2.2 Objetivo . . . . .	24
<b>3 Metodología</b> . . . . .	25
3.1 Revisión de la literatura . . . . .	25
3.2 Criterios de selección de los artículos . . . . .	26
3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios . . . . .	28
<b>4 Resultados</b> . . . . .	29
<b>5 Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)</b> . . . . .	35
5.1 Características de la enfermedad . . . . .	35
5.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la IDCG. . . . .	35
5.1.2 Bases genéticas y moleculares de la IDCG. . . . .	36
5.1.3 Historia natural y características clínicas de la IDCG . . . . .	40
5.1.4 Morbilidad y mortalidad. . . . .	40
5.1.5 Diagnóstico . . . . .	43
5.1.6 Cribado neonatal de la IDCG . . . . .	45
5.1.7 Tratamiento de la IDCG. . . . .	49

5.2	Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad . . . . .	51
5.2.1	Tasa de detección de la enfermedad. . . . .	51
5.2.2	Sensibilidad y especificidad de la prueba . . . . .	55
5.2.3	Tasa de falsos positivos y VPP . . . . .	59
5.2.4	Falsos negativos de la prueba. . . . .	61
5.2.5	Beneficios del cribado de IDCG . . . . .	66
5.2.6	Evaluación económica . . . . .	69
<b>6</b>	<b>Conclusiones finales</b> . . . . .	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Bibliografía</b> . . . . .	<b>79</b>
<b>Anexos</b>	. . . . .	<b>89</b>
	Anexo 1. Estrategia de búsqueda . . . . .	89
	Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica: herramienta QUADAS-2 . . . . .	99
	Anexo 3. Tablas de evidencia . . . . .	101
	Anexo 4. Estudios excluidos . . . . .	111

# Lista de abreviaturas

**CID:** Inmunodeficiencia Combinada o *Combined Immunodeficiency*.

**EUA:** Estados Unidos de América.

**ESID:** Sociedad Europea de Inmunodeficiencias.

**IDCG:** Inmunodeficiencia combinada grave.

**IDP:** Inmunodeficiencia Primaria o *Primary Immunodeficiency Disease* (PID).

**Ig:** Inmunoglobulina.

**KREC:** Círculos de Escisión de Recombinación Kappa.

**MSSSI:** Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad.

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa.

**qPCR:** *quantitative* PCR o PCR cuantitativa.

**RN:** Recién Nacido.

**SCID:** *Severe Combined Immunodeficiency*.

**SNS:** Sistema Nacional de Salud.

**SO:** Síndrome Omenn.

**TCL:** Linfopenia variable de células T.

**TPH o HSCT:** Trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos.

**TREC:** Círculos de Escisión del Receptor del linfocito T.

# Lista de tablas

Tabla 1	Pregunta de investigación (PICOD) . . . . .	24
Tabla 2	Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba . . . . .	27
Tabla 3	Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que tratan sobre la enfermedad . . . . .	28
Tabla 4	Características de los estudios en marcha. . . . .	31
Tabla 5	Clasificación de la International Union of Immunological Societies para la IDCG . . . . .	37
Tabla 6	Criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) . . . . .	43
Tabla 7	IDCG: edad de cribado, marcador, umbrales de corte y características del análisis PCR . . . . .	47
Tabla 8	Enfermedades principales y secundarias detectadas mediante cuantificación de TREC por PCR. . . . .	51
Tabla 9	Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento de la IDCG . . . . .	53
Tabla 10	Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado de la IDCG . . . . .	56
Tabla 11	Tasa de rellamada . . . . .	58
Tabla 12	Número absoluto y porcentaje de falsos positivos . . . . .	60
Tabla 13	IDCG: características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I) . . . . .	63
Tabla 14	IDCG: características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión (II) . . . . .	64
Tabla 15	Resultados de los estudios económicos . . . . .	70

# Lista de figuras

Figura 1	Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos . . . . .	29
Figura 2	Valoración de la calidad de los estudios según la herramienta QUADAS-2 . . . . .	30



# Resumen

**Introducción:** los programas de cribado neonatal tienen como objetivo la identificación presintomática y el tratamiento precoz de enfermedades congénitas tratables, para reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Estos programas deben garantizar un acceso equitativo y universal de todos los recién nacidos de la población diana, con la correcta información a los padres para la ayuda a la toma de decisiones. No obstante, no se debe iniciar el cribado neonatal de una enfermedad si las ventajas de su detección precoz para el neonato no están claramente definidas y sin que haya garantías de un adecuado diagnóstico, seguimiento y tratamiento para todos los niños detectados por parte del sistema sanitario asistencial.

**Objetivos:** evaluar la efectividad clínica del cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) mediante la detección de TREC (círculos de escisión del receptor del linfocito T) por PCR cuantitativa (qPCR).

**Métodos:** revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos biomédicas: *Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, INAHTA*, entre otras. Se emplearon dos estrategias de búsqueda, una centrada en la epidemiología, historia natural, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento sin limitación temporal, y la otra centrada en el cribado de la enfermedad. Para recuperar toda la información relevante, este proceso se completó con la revisión manual de la bibliografía de los artículos incluidos, así como una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado, organizaciones y/o sociedades científicas. Tras la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda, se realizó una selección de estudios conforme a unos criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos.

**Resultados y discusión:** se incluyeron 9 estudios sobre programas de cribado, todos de tipo observacional y de carácter prospectivo. La calidad de estos estudios se evaluó según la herramienta QUADAS-2 para estudios de validez diagnóstica, obteniendo en general un bajo riesgo de sesgo y una elevada aplicabilidad. La IDCG engloba a un grupo heterogéneo de enfermedades congénitas que incluye las formas más graves de las inmunodeficiencias primarias, que sin tratamiento generalmente producen la muerte en el primer año de vida.

**Inmunodeficiencia combinada grave:** la IDCG se caracteriza por una serie de defectos congénitos del sistema inmune que afectan a la inmunidad celular y humoral. Son enfermedades genéticas de herencia principalmente autosómica recesiva, aunque la más frecuente (45 %) está ligada al cromosoma X (*X-linked*) y causadas por la mutación en más de 30 genes distintos. Se estima que la incidencia mundial es de 1:51 000 nacimientos, aunque existen variaciones geográficas y raciales. Todos los pacientes se caracterizan por la ausencia de linfocitos T funcionales que provoca una linfopenia grave de células T. El organismo pierde la capacidad de eliminar o combatir las infecciones, por lo que se vuelve elevadamente susceptible a contraer infecciones. Se clasifican de acuerdo con el fenotipo inmunológico en IDCG con ausencia de células T y presencia de células B (TB<sup>+</sup>) o IDCG con ausencia de ambos tipos de células (TB<sup>-</sup>). Ambos grupos incluyen diversas formas, con o sin células natural *killer* (NK). La IDCG es asintomática durante los primeros meses de vida hasta que desaparecen los anticuerpos maternos que le proporcionan un cierto grado de protección. La mayoría de los fenotipos no presentan un cuadro clínico distintivo, y los pacientes presentan una clínica similar que se caracteriza por infecciones graves (meningitis, neumonía y sepsis) recurrentes y persistentes, otitis media y diarrea crónica que provoca pérdida de peso importante, malnutrición y falta o retraso del desarrollo. Además, existe una gran susceptibilidad a infecciones oportunistas por bacterias, hongos y virus, que suelen ser persistentes. La IDCG presentan una elevada morbi-mortalidad, en la que los pacientes sin tratamiento generalmente fallecen en el primer año de vida. La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre del talón. La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es más complejo y requiere la puesta a punto de la metodología y establecimiento de un protocolo y algoritmo de cribado (puntos de corte, casos prematuros, etc) el cual condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba. El cribado de la IDCG se basa en el estudio del nivel de TRECs (círculos de escisión del receptor del linfocito T) en sangre seca impregnada en papel mediante tecnologías de PCR cuantitativas (qPCR). El diagnóstico diferencial incluye múltiples síndromes que presentan deficiencias variables de células T (ataxia telangiectasia, trisomía 18 o 21, Síndrome CLOVES, Síndrome DiGeorge, entre otros); linfopenias T secundarias (malformaciones congénitas cardíacas o gastrointestinales, leucemia neonatal, entre otros); linfopenias T idiopáticas (recuento reducido de células T sin defecto genético), así como partos prematuros. Para la confirmación diagnóstica se realiza hemograma completo, citometría de flujo para recuento de linfocitos T en sangre y análisis genético. El objetivo del tratamiento se centra en la prevención de las infecciones y en la restauración de la función inmunológica. Las primeras medidas preventivas incluyen el

aislamiento del paciente, tratamiento profiláctico (antibióticos, antivirales y/o antifúngicos) y/o de sustitución con inmunoglobulinas, así como evitar la administración de vacunas con microorganismos vivos. La única opción curativa es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH). Otras alternativas son la terapia génica (para la deficiencia de ADA-1 y para la deficiencia gamma común ligada al cromosoma X) y la terapia de sustitución enzimática en la deficiencia ADA. El pronóstico de los pacientes es bueno, especialmente si el TPH se realiza de forma precoz y mientras el niño es asintomático. Se indica una supervivencia a 5 años superior al 94 % cuando se realiza antes de los 4 meses de vida y no hay historia previa de infección. A largo plazo, algunos pacientes pueden presentar un grado variable de daño cognitivo y conductual, mayores dificultades de concentración, atención e hiperactividad, falta de desarrollo, alteraciones endocrinas o problemas neurológicos. La sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) fueron próximas al 100 % en todos los estudios que aportaron los datos necesarios excepto en 1 debido a la obtención de 1 resultado falso negativo (FN). La especificidad se situó próxima al 100 % y el valor predictivo positivo (VPP) estimado fue próximo a 5 % aunque muy variable, debido a la obtención de falsos positivos (FP).

### **Conclusiones:**

- La evidencia sobre la efectividad de los programas de cribado neonatal de la IDCG evaluados en esta revisión son de baja calidad metodológica y se basan en estudios de carácter observacional y en ocasiones de programas piloto.
- La IDCG presenta un periodo de latencia suficiente como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado. Además, dispone de un tratamiento eficaz, que resulta más efectivo en fase de latencia que en fase sintomática. Sin embargo, la prueba de cribado presenta un reducido VPP.
- Antes de la puesta en marcha de un programa de cribado es necesario establecer un protocolo adecuado que maximice la sensibilidad y especificidad de la prueba, en el que se detallan entre otros, los puntos de corte para cada población y laboratorio.
- Por último, es necesario el establecimiento de unos sistemas de información basados en resultados pertinentes relevantes y fiables que permitan evaluar si las actividades o procesos desarrollados dentro de un programa de cribado se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema

sanitario. Esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones.

# Summary

**Introduction:** neonatal screening programmes are designed for the pre-symptomatic identification and early treatment of treatable congenital diseases, in order to reduce the morbidity and mortality and possible associated disabilities. These programmes have to guarantee equal, universal access for all newborns from the target population, providing correct information to parents to help in the decision-making process. However, neonatal screening should not be commenced if the benefits of their early detection are not clearly defined, and if there are no guarantees for the correct diagnosis, monitoring, and treatment for all children in which the disease is detected by the healthcare system.

**Objectives:** to evaluate the clinical effectiveness of neonatal screening for severe combined immunodeficiency (SCID) by quantifying T-cell receptor excision circles (TRECs) by PCR (qPCR).

**Methods:** a systematic review of the literature from the main biomedical databases, including Medline, Embase, Cochrane Library, HTA, DARE, and INAHTA. Two search criteria were used, one focusing on epidemiology, natural history, morbidity, mortality, diagnosis, and treatment without any time limit, and another focusing on screening for the disease. In order to obtain all of the relevant information, the process was completed with a manual review of the bibliography of the included articles, as well as a general internet search of official websites for screening programmes, organisations, and/or scientific associations. After reading the titles and abstracts of the articles that resulted from the search, a series of studies were selected based on previously established inclusion and exclusions criteria.

**Results and discussion:** a total of 9 studies on screening programmes were included, all of which were prospective and observational. The quality of these studies was evaluated using the QUADAS-2 tool for diagnostic validity studies, generally obtaining a low bias risk and high applicability. SCID covers a heterogeneous group of congenital diseases which includes the most serious types of primary immunodeficiencies, which if left untreated generally lead to death in the first year of life.

**Severe Combined Immunodeficiency (IDCG):** SCID is characterised by a series of congenital defects of the immune system that affect the body's cellular and humoral immunity. These are genetic diseases of a mainly autosomal recessive pedigree, although the most frequent (45 %) is X-linked,

and caused by mutation in more than 30 different known genes. It is estimated that the worldwide incidence is 1:51,000 births, although there are racial and geographical variations. All of the patients are characterised by an absence of functional T-cells, which causes severe T-cell lymphopenia. The body loses the ability to eliminate or fight infections, meaning it becomes highly susceptible. They are classified according to the immunological phenotype in SCID, as T-cell negative and B-cell positive (TB<sup>+</sup>), or SCID where both are missing (TB<sup>-</sup>). Both groups include different types, with or without natural killer (NK) cells. SCID is asymptomatic during the first months of life, until the maternal antibodies disappear that provide a certain degree of immunity. The majority of the phenotypes do not present distinctive clinical symptoms, with patients presenting similar symptoms to those characterised by recurrent and persistent serious infections (meningitis, pneumonia, and sepsis), otitis media and chronic diarrhoea leading to significant weight loss, malnutrition, and delayed or deficient development. SCIDs have a high morbidity-mortality rate, with untreated patients generally dying in the first year of life. The screening test consists of obtaining and analysing a blood sample from the heel. Obtaining this sample is a safe and easy process, while the analytical process is more complex, and calls for refining the methodology and defining a screening protocol and algorithm (cut-off points, premature cases, etc.) which will condition the sensitivity and specificity of the test. Screening for SCID is based on quantifying the T-cell receptor excision circles in dry blood spots, using quantitative PCR techniques (qPCR). The differential diagnosis includes several syndromes with variable T-cell deficiencies (such as ataxia-telangiectasia, trisomy 18 or 21, CLOVES syndrome, or DiGeorge syndrome, amongst others); secondary T lymphopenias (such as congenital heart or gastrointestinal malformation, neonatal leukemia); idiopathic T lymphopenias (reduced T-cell count without genetic defect), as well as premature births. To confirm the diagnosis, a complete hemogram is carried out, together with flow cytometry to count T-cells in blood, and a genetic analysis. The aim of the treatment is focused on preventing infections, and restoring immunological function. The first preventive measures include isolating the patient, prophylactic treatment (with antibiotics, antiviral and/or antifungal drugs), and or replacement with immunoglobulins, as well as avoiding the use of vaccines with living microorganisms. The only curative option is allogenic hematopoietic cell transplantation (HCT). Other alternatives are gene therapy (for ADA deficiency and common x-linked gamma deficiency) and enzyme replacement therapy with ADA deficiency. The prognosis for patients is good, especially if the TPH is carried out at an early stage and the child is asymptomatic. A 5-year survival rate of 94 % is indicated when it is carried out before 4 months of age, and if there is no prior history of infection. In the long term, some patients may present

a variable degree of cognitive and behaviour effects, greater difficulty in concentrating, attention, and hyperactivity, lack of development, endocrine alterations, or neurological problems. The sensitivity and NPV were close to 100 % in all of the studies that provided the necessary data, apart from in 1, due to obtaining 1 FN result. The specificity was close to 100 %, and the estimated VPP was close to 5 %, although this was highly variable, due to obtaining FP.

### **Conclusions:**

- The evidence on the effectiveness of neonatal SCID screening programmes evaluated in this review is of a low methodological quality, and is based on observational studies, and occasionally on pilot programmes.
- Severe Combined Immunodeficiency has a sufficient latency period in order for the screening programme to achieve the expected benefit. Also, it has effective treatment, which is more effective in the latency phase than in the symptomatic phase. However, the screening test has a low PPV.
- Before setting up a screening programme, it is necessary to define a suitable screening protocol that optimises the sensitivity and specificity of the test, which details, amongst other aspects, the cut-off points for each population and laboratory.
- Finally, it is necessary to set up a series of information systems based on relevant and reliable pertinent results, which make it possible to evaluate whether the activities or procedures carried out as a part of a screening programme are adapted to the health requirements, both from the perspective of the population and the healthcare system. This information will help in the process of measuring whether the objectives have been met, for defining priorities, and in the decision-making process.

# 1 Justificación

La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es una enfermedad poco frecuente (1/51 000 nacidos vivos) considerada una de las formas más graves de inmunodeficiencias primarias (IDP). Afecta a niños que han nacido con una alteración del sistema inmunitario en el que existe un defecto casi completo de la inmunidad celular y humoral. Estos pacientes, conocidos como “niños burbuja”, son extremadamente susceptibles a contraer infecciones (bacterianas, virales, fúngicas u oportunistas) e incapaces de producir mecanismos efectores de la inmunidad celular ni anticuerpos específicos para combatirlas.

Durante las primeras semanas de vida, los niños son asintomáticos por lo que la enfermedad suele detectarse a raíz de complicaciones en el estado de salud (infecciones recurrentes, diarrea crónica, estancamiento ponderoestatural, fenómenos autoinmunes). El único tratamiento curativo es el trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos (TPH), sin embargo, el éxito del mismo depende en gran medida del estado de salud del niño y de la edad en el que se realiza. Sin tratamiento, la mortalidad alcanza el 90 %-100 % durante el primer año de vida. En la forma actual de detección de la enfermedad, al ser sintomática, la probabilidad de éxito del trasplante TPH y de supervivencia no supera el 45 %, pero si éste se realiza mientras el paciente es asintomático (primeros 3-6 meses de vida) la probabilidad de éxito y supervivencia aumenta hasta el 90 %-95 %.

La técnica de detección precoz se basa en la cuantificación de los círculos de escisión del receptor del linfocito T (TRECs) mediante técnicas cuantitativas de reacción en cadena de la polimerasa (qPCR) en muestras de sangre seca del talón recogidas en papel de filtro al nacer.

El programa nacional de cribado neonatal es un programa de carácter poblacional que trata de reducir la carga de la enfermedad en todos los recién nacidos (RN) en territorio español. Su objetivo consiste en reducir la mortalidad, morbilidad y discapacidad asociada, a través de la detección temprana y el tratamiento de enfermedades tratables.

En los últimos años, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) ha trabajado en reducir las desigualdades existentes entre los diferentes programas de cribado neonatales autonómicos y priorizado su homogeneización. Para ello, el primer paso es disponer de información que apoye la toma de decisiones en el Sistema Nacional de Salud (SNS). De



esta manera, en junio de 2013 el Consejo Interterritorial del SNS, siguiendo las recomendaciones del “Resumen ejecutivo del grupo de expertos sobre concreción de cartera común de servicios para cribado neonatal”, aprobó la inclusión de 7 enfermedades endocrino-metabólicas en la cartera básica común de servicios del SNS (1).

Este informe de evaluación se realiza a petición de la Dirección General de Cartera Básica de los Servicios del SNS y Farmacia del MSSSI, tras recibir una solicitud de inclusión en la cartera común de servicios del cribado neonatal de la IDCG, de acuerdo con el procedimiento de actualización establecido en la Orden SCO/3422/2007, de 21 de noviembre. Su objetivo es analizar la evidencia existente acerca de la efectividad del cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), y es continuación de los informes pertenecientes a la línea de trabajo sobre cribado neonatal desarrollada por esta agencia en los últimos años. Tras los objetivos y la metodología, se describe la enfermedad objeto de estudio, comenzando por una descripción de las características de la enfermedad (prevalencia e incidencia al nacimiento, bases moleculares y metabólicas, historia natural y características clínicas, mortalidad y morbilidad, cribado, diagnóstico, tratamiento y pronóstico) y siguiendo por la evaluación de los diferentes programas de cribado existentes. Por último, y como conclusiones finales, se responden específicamente a los 18 criterios que figuran en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” para la toma de decisiones estratégicas a la hora de la implantación de programas de cribado poblacional (2).

## 2 Alcance y objetivo

### 2.1 Alcance

Este informe de evaluación tratará de responder a la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad clínica del cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) mediante la cuantificación de TRECs por qPCR en muestra de sangre seca obtenida al nacer?

Se abordarán específicamente los siguientes aspectos:

- Programas de cribado neonatal basados en la cuantificación de círculos de escisión del receptor del linfocito T (TRECs) mediante técnicas de PCR, que detecten la IDCG en muestras de sangre seca obtenidas al nacer.
- Validez diagnóstica o rendimiento de la prueba de cribado, en términos de sensibilidad, especificidad, falsos positivos, falsos negativos y valores predictivos.
- Responder específicamente a los requisitos clave para la implantación de un programa de cribado en España que se encuentran recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional”.
- También se abordarán diferentes aspectos de la enfermedad, en términos de incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico, así como del tratamiento (precoz *versus* tardío).

No se evaluará la detección de otro tipo de inmunodeficiencias primarias de células T o deficiencias combinadas.

A continuación, se describe la pregunta de investigación transformada en formato PICOD (tabla 1):

**Tabla 1. Pregunta de investigación (PICOD)**

Descripción	Alcance
Población	Neonatos.
Intervención	Cribado neonatal de la IDCG mediante cuantificación de TRECs por PCR en muestra de sangre seca obtenida al nacer.
Comparación	No cribado, cribado mediante otros métodos.
Resultados	Rendimiento de la prueba: tasa de detección de la enfermedad, validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valores predictivos). Efectividad del programa: efectividad sobre la mortalidad y morbilidad, calidad de vida. Impacto económico y otros aspectos relevantes (éticos, sociales).
Diseño de estudios	Revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, series de casos de carácter prospectivo.

Fuente: elaboración propia

## 2.2 Objetivo

- Evaluar la efectividad clínica de las diferentes estrategias de cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) utilizadas a nivel mundial, en términos de algoritmos o protocolos de cribado, de verificación y/o puntos de cortes y validez diagnóstica, así como los beneficios del programa en base a su efectividad sobre la morbilidad y mortalidad, que sirva de base para la decisión sobre su inclusión en el programa de cribado neonatal de la cartera común básica de servicios del SNS.
- Como objetivo secundario, se valorarán diferentes aspectos de la enfermedad (incidencia y/o prevalencia, características clínicas, morbilidad, pronóstico) y del tratamiento (resultados del tratamiento precoz vs tardío).

# 3 Metodología

## 3.1 Revisión de la literatura

Con el objetivo de responder a la pregunta de investigación y dar respuesta a los 18 criterios claves recogidos en el “Documento Marco sobre Cribado Poblacional” (2) se realizaron dos estrategias de búsqueda sistemáticas en las principales bases de datos biomédicas.

La primera de ellas se centró en recuperar toda la información relevante sobre la validez diagnóstica de la prueba y los potenciales beneficios del cribado de la IDCG. Para ello, se utilizaron diferentes combinaciones de los términos “neonatal screening”, “severe combined immunodeficiency”, “SCID” o “TREC”, entre otros. Estas búsquedas se realizaron en octubre de 2017, sin limitación temporal y se actualizaron de forma periódica hasta la fecha de edición del presente informe.

La segunda búsqueda se dirigió a localizar información relevante sobre las características de la enfermedad: epidemiología, características clínicas, morbilidad, mortalidad, diagnóstico y tratamiento. Los principales términos de búsqueda utilizados fueron “severe combined immunodeficiency”, “SCID”, “incidence” o “mortality”, entre otros, realizando diferentes combinaciones de los mismos. Estas búsquedas se realizaron en octubre de 2017 y sin limitación temporal.

Las bases de datos biomédicas consultadas fueron las siguientes:

1. Bases de datos específicas de Guías de Práctica Clínica:
  - » G-I-N
  - » National Guideline Clearinghouse
  - » SIGN
  - » Tripdatabase
2. Bases de datos de informes de evaluación de tecnologías sanitarias y revisiones sistemáticas:
  - » Cochrane Library
  - » Bases de datos del *National Health Service Centre for Reviews and Dissemination*: HTA (*Health Technology Assessment*),

DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*) y  
NHSEED (*NHS Economic Evaluation Database*).

» INAHTA

3. Bases de datos generales:

» MEDLINE (PubMed)

» EMBASE (Ovid)

» Web of Science

4. Bases de datos y repositorios de ensayos clínicos:

» Clinical Trial Registry (U.S. National Institutes of Health)

» International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)

» EU clinical trials Register

Para aportar toda la información de interés, todo este proceso se completó con una búsqueda general en internet en páginas oficiales de programas de cribado neonatal, organizaciones y/o sociedades científicas, así como en las principales páginas gubernamentales de los programas implementados a nivel nacional e internacional. También se realizó una búsqueda manual a partir de la bibliografía citada en dichos artículos para localizar información no recuperada en la búsqueda automatizada.

Las estrategias de búsqueda para cada base de datos se muestran en el anexo 1. El resultado de dichas búsquedas se volcó en un gestor de referencias bibliográficas (EndNote X.8) con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

## 3.2 Criterios de selección de los artículos

Tras la lectura de los títulos y *abstracts* de los artículos resultantes de la búsqueda se procedió a la selección de los artículos potencialmente relevantes. Esta fue realizada por dos investigadoras de manera independiente, conforme a unos criterios de selección previamente establecidos que se muestran a continuación (tablas 2 y 3), resolviendo mediante discusión y consenso los posibles desacuerdos.

**Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que evalúan los programas de cribado y la validez diagnóstica de la prueba**

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<p><b>Criterios de inclusión:</b> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles y series de casos de carácter prospectivo.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> estudios retrospectivos, revisiones narrativas, artículos de opinión y estudios de un solo caso.</p>
Tipo de publicación	<p><b>Criterios de inclusión:</b> artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias e informes publicados en páginas web oficiales.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.</p>
Población del estudio	Neonatos.
Patología	Inmunodeficiencia combinada grave.
Intervención	<p>Cribado neonatal mediante cuantificación de TRECs por PCR en muestra de sangre seca impregnada en papel.</p> <p>Se excluyeron estudios sobre cribado prenatal o cribado selectivo.</p>
Comparación	No cribado, cribado por otros métodos.
Medidas de resultado	Se incluyeron estudios que proporcionasen información sobre la tasa de detección de la enfermedad y/o validez diagnóstica de la prueba de cribado (sensibilidad, especificidad y valores predictivos).
Idioma	Inglés, francés, castellano, portugués e italiano.

Fuente: elaboración propia

También serán objeto de exclusión aquellos estudios que evalúen otro tipo de inmunodeficiencias combinadas o linfopenias variables de células T (TCL) por otras causas, así como aquellos estudios que no presenten los resultados de forma desagregada. En el caso de publicaciones duplicadas, se incluirá la versión más actual o exhaustiva en su caso.

**Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios que tratan sobre la enfermedad**

Aspecto	Criterios de inclusión/exclusión
Diseño del estudio	<p><b>Criterios de inclusión:</b> revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasi-experimentales, estudios de cohortes, estudios de casos y controles, estudios transversales, encuestas y series de casos.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> revisiones narrativas, artículos de opinión y estudios de un solo caso.</p>
Tipo de publicación	<p><b>Criterios de inclusión:</b> artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica y documentos de consenso.</p> <p><b>Criterios de exclusión:</b> cartas al director, comunicaciones a congresos, artículos de opinión y editoriales.</p>
Población del estudio	<p>Pacientes con inmunodeficiencia combinada grave (neonatos, niños o adultos).</p> <p>Se excluyeron otros tipos de inmunodeficiencias combinadas que cursen con linfopenia de células T.</p>
Medidas de resultado	Estudios que evalúen la historia natural, las características clínicas, el pronóstico (mortalidad, morbilidad y calidad de vida), el beneficio del tratamiento y sus efectos adversos.
Idioma	Inglés, francés, castellano, portugués e italiano.
Fuente: elaboración propia	

### 3.3 Extracción de datos, síntesis y clasificación de los estudios

Los datos de los estudios que cumplieron los criterios de inclusión, fueron extraídos siguiendo una metodología sistemática y volcados en tablas de evidencia predefinidas y diseñadas específicamente para cubrir todos los aspectos relevantes del estudio (anexo 3: tablas de evidencia).

Los estudios se clasificaron según la calidad metodológica de los mismos y siguiendo las recomendaciones de la “Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias desarrollada dentro de la línea de trabajos metodológicos de la RedETS” (anexo 2), aplicando la herramienta de valoración de estudios de eficacia diagnóstica QUADAS-2 (3).

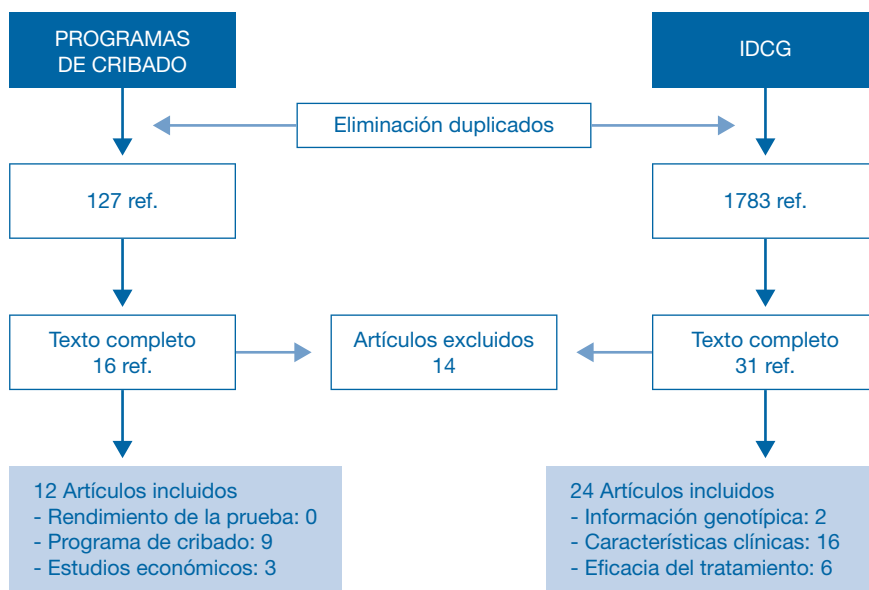
La extracción de datos, síntesis y valoración de la evidencia fue realizada por dos investigadoras de forma independiente y ciega.

## 4 Resultados

En síntesis y una vez eliminados los duplicados, la búsqueda centrada en programas de cribado recuperó 127 referencias bibliográficas y la específica en las características de la enfermedad 1783. Tras la lectura del título y *abstract* de los artículos resultantes, se seleccionaron para su lectura a texto completo 47 referencias, de las cuales, 36 fueron finalmente incluidas por cumplir los criterios especificados en el apartado anterior, 9 referidos a programas de cribado, 3 estudios de evaluación económica y 24 que recogen información sobre las características de la enfermedad. Por último, se realizó una revisión manual de la bibliografía de los estudios seleccionados para asegurar la inclusión de todos los artículos relevantes no recuperados en la búsqueda automatizada.

En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo del proceso de inclusión de estudios.

**Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de estudios incluidos**



En la búsqueda bibliográfica no se recuperó ningún ECA. Al tratarse de una enfermedad rara, la realización de un ensayo clínico es muy complejo debido, además de las cuestiones éticas, a que el número de casos es muy limitado. Tampoco se seleccionó ningún estudio que evaluase el rendimiento

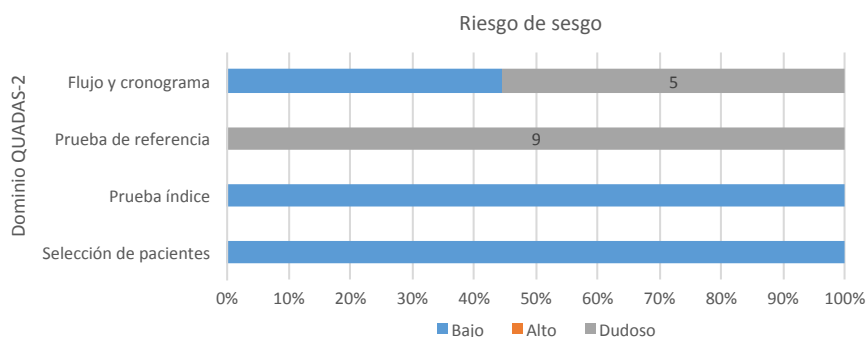


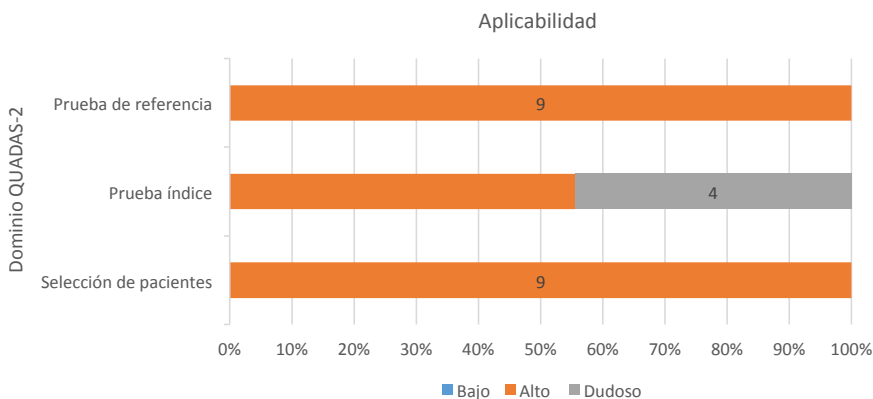
de la prueba por ser, en todos los casos, de carácter retrospectivo. Se identificaron 4 informes gubernamentales y/o de agencias de evaluación cuyos objetivos fueron valorar el rendimiento de la prueba y la eficacia del cribado de la IDCG (4-7). Todos los estudios incluidos en estos informes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos en este trabajo, fueron recuperados en nuestra búsqueda bibliográfica e incluidos de forma individual en esta revisión. También se identificaron 3 estudios de evaluación económica (4, 5, 8).

Todos los programas de cribado incluidos fueron cohortes prospectivas sin grupo de comparación (9-17). Uno de ellos describía 11 cohortes de recién nacidos cribados en Estados Unidos de América (EUA) (17). Una de esas cohortes (13) se actualizaba en una publicación posterior, y sobre otras 3 (14-16), existían resultados parciales publicados con anterioridad. Se decidió incluir tanto los estudios previos como el más reciente y realizar la extracción de datos de forma combinada, ya que en las publicaciones previas estaban disponibles mayor número de datos, pero el estudio más reciente incluía mayor número de RN.

La calidad de los estudios se valoró según la herramienta QUADAS-2 para estudios de eficacia diagnóstica y su representación gráfica se muestra en la figura 2 (3). El riesgo de sesgo, en la mayoría de los estudios fue bajo. Con respecto a los dominios prueba índice y selección de pacientes como se desconoce si el resultado de la prueba de referencia fue cegado o no, se estimó un riesgo de sesgo dudoso. También se redujo la calidad en el dominio flujo y cronograma porque no todos los estudios incluyeron a todos los pacientes en el análisis. Con respecto a la aplicabilidad, en algunos estudios se bajó la calidad en la prueba índice por las variaciones realizadas en el protocolo a lo largo de la realización del estudio, que afectaron especialmente a los valores del punto de corte.

**Figura 2. Valoración de la calidad de los estudios según la herramienta QUADAS-2**





El análisis de las bases de datos y repositorios de estudios en marcha aportó 43 referencias, de las cuales 7 se ajustaron al objetivo de este trabajo. Tres de ellos se realizan en EUA, dos en Europa y dos en Asia. Dos de ellos se centraron en las características del programa de cribado y evaluaron la viabilidad y coste-eficiencia de la implantación de un programa de cribado poblacional de la IDCG mediante la cuantificación de TRECs en muestras de sangre seca impregnada en papel recogida al nacer; cuatro estudios se centraron en el tratamiento de la enfermedad (nuevas alternativas de terapia génica y seguridad del trasplante) y uno evaluó la evolución de los pacientes en función del tratamiento recibido.

Las principales características de los estudios de próxima publicación se resumen en la siguiente tabla 4:

**Tabla 4. Características de los estudios en marcha**

Programas de cribado	
<p><b>Shanghai</b> Estudio observacional prospectivo. Activo (reclutando). NCT02590328</p>	<p><b>Título:</b> <i>Generalized Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) by Quantification of TRECs.</i> <b>Objetivo:</b> prevalencia de la IDCG y validez del método de cribado. <b>N estimado:</b> 200 000 <b>Criterios inclusión:</b> RN en Shangai entre 2016 y 2020 de no más de 28 días de edad; muestra de sangre seca en papel recogida a las 72 horas. <b>Enfermedad:</b> IDCG. Intervención: cribado neonatal. Determinación TREC en sangre seca en papel de filtro. <b>Resultados principales:</b> prevalencia de IDCG. <b>Resultados secundarios:</b> N° pacientes IDCG detectados. <b>Duración (inicio-fin):</b> Dic 2015 - Dic 2020 <b>Sponsor:</b> <i>Children's Hospital of Fudan University.</i></p>

<p><b>Francia</b> Estudio de intervención, 2 brazos, no aleatorizado, asignación paralela, no cegamiento. Activo. NCT02244450</p>	<p><b>Título:</b> <i>Evaluation of the Clinical Utility and Cost Effectiveness Ratio of Generalized Neonatal Screening for Severe Combined Immunodeficiencies (SCID) by Quantification of TRECs on Guthrie Cards.</i></p> <p><b>Objetivo:</b> utilidad clínica y coste-eficiencia.</p> <p><b>N reclutado:</b> 190 539.</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> RN al tercer día (prematuros y no prematuros); muestra de sangre seca en papel recogida a las 72 horas vs pacientes no cribados diagnosticados con IDCG.</p> <p><b>Enfermedad:</b> IDCG.</p> <p><b>Intervención:</b> cribado neonatal. Determinación TREC en sangre seca en papel de filtro.</p> <p><b>Resultados principales:</b> coste-eficiencia de la implantación del cribado poblacional de la IDCG.</p> <p><b>Resultados secundarios:</b> Nº pacientes IDCG detectados, muertes evitadas, Nº pacientes detectados con otras linfopenias T (IDCG variantes, DiGeorge, entre otras), FP, FN.</p> <p><b>Duración (inicio-fin):</b> Dic 2014 - Jul 2018</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>Nantes University Hospital.</i></p>
<b>Tratamiento de la enfermedad</b>	
<p><b>EUA</b> Fase I-II: estudio de intervención, 1 brazo, no cegamiento. Activo (reclutando). NCT01512888</p>	<p><b>Título:</b> <i>A Pilot Feasibility Study of Gene Transfer for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency in Newly Diagnosed Infants Using a Self-Inactivating Lentiviral Vector to Transduce Autologous CD34+ Hematopoietic Cells.</i></p> <p><b>Objetivo:</b> viabilidad de utilizar un nuevo tratamiento génico ("lentiviral gene transfer") en pacientes IDCG (<i>X-linked</i>).</p> <p><b>N estimado:</b> 28</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> niños &lt;2 años de edad al cribado con diagnóstico de IDCG <i>X-linked</i> sin trasplante previo.</p> <p><b>Duración (inicio-fin):</b> Ago 2016 - Ago 2034</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>St. Jude Children's Research Hospital.</i></p>
<p><b>U.K.</b> Fase I-II: estudio de intervención, 1 brazo, no cegamiento. Activo (reclutando). NCT01175239</p>	<p><b>Título:</b> <i>Gene Therapy for SCID-X1 Using a Self-inactivating (SIN) Gammaretroviral Vector.</i></p> <p><b>Objetivo:</b> tratamiento de pacientes IDCG (<i>X-linked</i>) con una nueva terapia génica (infusión única de células CD34+ autólogas transducidas con el vector gammaretroviral auto-inactivante (SIN) pSRS11.EFS.IL2RG. pre)</p> <p><b>N reclutado:</b> 1</p> <p><b>Criterios inclusión:</b> niños &lt;16 años con diagnóstico de IDCG <i>X-linked</i> sin trasplante previo.</p> <p><b>Duración (inicio-fin):</b> Ago 2010 - Dic 2018</p> <p><b>Sponsor:</b> <i>Great Ormond Street Hospital for Children NHS Foundation Trust.</i></p>

<p><b>Israel</b> Fase I: estudio de intervención, 1 brazo, no cegamiento. Activo. NCT02860559</p>	<p><b>Título:</b> <i>Safety and Early Efficacy Study of TBX-1400 in Patients With Severe Combined Immunodeficiency.</i> <b>Objetivo:</b> seguridad de trasplante con TBX-1400 <b>N estimado:</b> 8 <b>Criterios inclusión:</b> niños entre 1 mes de edad y 4 años, con IDCG (clásica o variante) o Síndrome Omenn que precisan trasplante. <b>Duración (inicio - fin):</b> Abr 2018 (anticipado) - Mar 2022 (2 años) <b>Sponsor:</b> <i>Taiga Biotechnologies, Inc.</i></p>
<p><b>EUA</b> Estudio observacional retrospectivo. Activo (reclutando). NCT01186913</p>	<p><b>Título:</b> <i>A Prospective Natural History Study of Diagnosis, Treatment and Outcomes of Children With SCID Disorders (RDCRN PIDTC-6901).</i> <b>Objetivo:</b> evaluación prospectiva de los niños diagnosticados con IDCG y enfermedades relacionadas, tratados con diferentes protocolos; identificar variables que contribuyan a mejorar los resultados del trasplante. <b>N estimado:</b> 209 <b>Criterios inclusión:</b> pacientes con diagnóstico de IDCG o variantes (Ommen, Deficiencia ADA, <i>X-linked</i>) tratados entre 1968-2010. <b>Resultados principales:</b> supervivencia tras el trasplante. <b>Duración (inicio - fin):</b> Ago 2010 - Ago 2019 <b>Sponsor:</b> <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).</i></p>
<p><b>Evolución pacientes</b></p>	
<p><b>EUA</b> Estudio observacional prospectivo. Activo (reclutando). NCT01346150</p>	<p><b>Título:</b> <i>A Retrospective and Cross-Sectional Analysis of Patients Treated for SCID (1968-2010) (RDCRN PIDTC-6902).</i> <b>Objetivo:</b> registrar información sobre el estado de salud general, estado psicológico, estado del sistema inmune que contribuya a mejorar las futuras aproximaciones terapéuticas. <b>N estimado:</b> 1146 <b>Criterios inclusión:</b> pacientes con diagnóstico de IDCG o variantes (Ommen, Deficiencia ADA, <i>X-linked</i>) tratados entre 1968-2010. <b>Resultados principales:</b> supervivencia global, reconstrucción de la función inmune. <b>Duración (inicio - fin):</b> May 2011 - Ago 2019 <b>Sponsor:</b> <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID).</i></p>
<p>Fuente: elaboración propia. ADA: deficiencia de adenosina deaminasa; <i>X-linked</i>: deficiencia de la cadena gamma común ligada al X.</p>	

# 5 Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

**Número:** ORPHA 183660

**Sinónimos:** IDCG, SCID

**Prevalencia:** Desconocido

**Herencia:** Autosómica recesiva o ligada al cromosoma X

**Edad de inicio:** Infancia, neonatal

**CIE-10:** D81.0, D81.1, D81.2, D81.3, D81.9

**OMIM:** -

**UMLS:** C0085110

**MESH:** D016511

**GARD:** 7628

**MedDRA:** 10069566

La IDCG engloba un conjunto heterogéneo de enfermedades genéticas que afectan a la inmunidad celular y humoral. Se caracterizan por la ausencia y/o disminución de los linfocitos T funcionales y, según el defecto genético, también está presente un defecto primario o secundario en los linfocitos B. Como consecuencia, el organismo pierde la capacidad de producir anticuerpos y se vuelve extremadamente susceptible a las infecciones. La IDCG es asintomática al nacimiento, y sin tratamiento generalmente produce la muerte en el primer año de vida. Las opciones de tratamiento varían en función del fenotipo y se centran en restablecer la función inmune. De ellas, el TPH es el tratamiento de elección, aunque la sustitución enzimática y la terapia génica pueden ser opciones para fenotipos concretos.

## 5.1 Características de la enfermedad

### 5.1.1 Incidencia al nacimiento y prevalencia de la IDCG

La incidencia exacta es desconocida, si bien las estimaciones han variado con el paso del tiempo. Anteriormente, en base a estudios retrospectivos, se estimaba una incidencia al nacer próxima a 1 caso por cada 100 000 RN llegando a alcanzar los 4,4 casos por 100 000 RN en un estudio canadiense (18) o los 5,4 casos por 100 000 en Arabia Saudí (19). Actualmente, se estima una incidencia de un caso por cada 51 000 RN, aunque hay que tener en cuenta que es probable que exista cierta infraestimación debido a los casos no diagnosticados que fallecen a causa de infecciones graves fulminantes (20).

Los datos procedentes de estudios retrospectivos y/o de registros internacionales muestran variaciones geográficas y raciales (21-26) además de la influencia del sexo, grado de consanguineidad o presencia de mutaciones fundadoras. En EUA se calcula una incidencia de 1 caso por cada

58 000 RN que está basada en la confirmación de 52 casos detectados en 11 programas de cribado estatales (17). En Canadá, la Sociedad Canadiense de Inmunodeficiencias (*CI Society*) indica una incidencia similar y próxima a un caso por cada 50 000 - 70 000 RN, en Grecia de 1,7 por cada 100 000 RN (27) mientras que en países asiáticos las incidencias son superiores (11, 21, 22), registrándose por ejemplo en Kuwait una incidencia 8 veces superior a la estadounidense (26). En función de la raza, un estudio realizado en California indicó que la incidencia de la enfermedad en la población hispana era superior a la global del estado (1:22 000 vs 1:33 000) (14), y en New York (15) se obtuvo mayor frecuencia entre niños de raza negra.

Además, los estudios indican mayor frecuencia en los hombres, en poblaciones con elevado grado de consanguinidad como Turquía, Irán, Arabia Saudí o Egipto que presentan las prevalencias más elevadas, así como en aquellas donde existen mutaciones fundadoras como en la población Navaja o Canadiense (13, 18, 19, 21, 22, 27-29).

En Europa, para el periodo 2004-2014, el Registro de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) indica que España presenta la segunda prevalencia de IDPs más elevada (4,9/100 000 habitantes), por detrás de Francia (6,2/100 000). Sin embargo, no aporta datos desglosados para la IDCG, aunque ésta suele situarse entre las 5 IDPs más frecuentes. En base a los datos de los programas de cribado incluidos en esta revisión, se estima que en Europa la IDCG afecta a un 1 caso por cada 50 400 RN. Sin embargo, debido a la ausencia de datos no ha sido posible calcular la incidencia en España.

### 5.1.2 Bases genéticas y moleculares de la IDCG

La IDCG es una enfermedad genéticamente heterogénea de la que se conocen más de 30 alteraciones genéticas distintas y en la que todos los pacientes muestran una característica común, la ausencia total o un nivel extremadamente bajo de células T. Esta variedad de defectos moleculares incluye: defectos de señalización de citoquinas (*IL2RG*, *JAK3*, *IL7RA*), defectos del receptor del linfocito T (*CD3D*, *CD3E*, *CD3Z*), defectos de recombinación VDJ (*RAG1*, *RAG2*, *DCLRE1C*, *LIG4*, *XLFI-NHEJ1*, *PRKDC*), defectos del metabolismo (*ADA*, *AK2*) y otros (*PTPRC*, *CORO1A*, *RMRP*).

En función del fenotipo inmunológico, se establecen dos categorías principales:

- a)  $T^+B^+$ , que se caracteriza por la ausencia de células T y presencia de linfocitos B no funcionantes
- b)  $T^-B^-$ , en la que las células T y B están ausentes. Ambas categorías incluyen diversas formas, con o sin células *natural killer* (NK).

De entre todos ellos, la deficiencia de la cadena gamma común del receptor de las interleucinas (*X-linked*) es la forma más frecuente de IDCG que representa el 45 % del total. Es consecuencia de una mutación en el gen *IL2RG* localizado en el cromosoma X, que se transmite según un patrón de herencia ligado al sexo (*X-linked*), razón por la que solo los hombres desarrollarán la enfermedad. El segundo fenotipo más común es la deficiencia de adenosina deaminasa 1 (ADA-1) que representa el 15 % de los casos y se hereda de forma autosómica recesiva. La falta de esta enzima produce una acumulación de metabolitos tóxicos en los linfocitos, que provoca su muerte y origina problemas neurológicos y cognitivos, discapacidad auditiva y visual, pérdida de tono muscular y trastornos del movimiento. Las deficiencias de Kinasa Janus 3 (*JACK 3*) y de la cadena alfa del Receptor de la IL7 (*IL7RA*) representan el 10 % y 5 % de los casos, respectivamente. Otras causas de IDCG, menos frecuentes, incluyen aquellas debidas a mutaciones en genes que codifican proteínas necesarias para el desarrollo de receptores de reconocimiento inmune en los linfocitos T y B, como la deficiencia de los genes activadores de recombinasa 1 y 2 (*RAG1* y *RAG2*), la deficiencia del gen Artemis o la deficiencia de Ligasa IV. Todas ellas de herencia autosómica recesiva.

Las características más relevantes de cada categoría se resumen en la siguiente tabla 5:

**Tabla 5. Clasificación de la International Union of Immunological Societies para la IDCG**

Enfermedad	Mutación (gen)	Defecto	Herencia	Características asociadas
$T^+B^+$				
<i>NK</i>				
Deficiencia $\gamma$ c ( <i>X-linked</i> )	<i>IL2RG</i>	Cadena gamma común de receptores de interleucinas (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21)	Ligada al cromosoma X	Ig $\downarrow$ NK $\downarrow$
Deficiencia <i>JAK3</i>	<i>JAK3</i>	Enzima Janus Kinasa 3	Autosómico recesivo	

Enfermedad	Mutación (gen)	Defecto	Herencia	Características asociadas
<b>NK<sup>+</sup></b>				
Deficiencia IL7R $\alpha$	<i>IL7RA</i>	Cadena $\alpha$ del receptor de IL-7	Autosómico recesivo	Ig $\downarrow$ ; NK normal
Deficiencia CD45	<i>PTPRC</i>	CD45		Ig $\downarrow$ Cel T $\gamma/\delta$ normal
Deficiencia CD3 $\delta$	<i>CD3D</i>	Cadena CD3 $\delta$ del receptor de células T		Ig $\downarrow$ NK normal Ausencia cel T $\gamma/\delta$
Deficiencia CD3 $\epsilon$	<i>CD3E</i>	Cadena CD3 $\epsilon$ del receptor de células T		Ig $\downarrow$ Timo detectable EBV
Deficiencia CD3 $\zeta$	<i>CD247</i>	Cadena CD3 $\zeta$ del receptor de células T		Ig $\uparrow$ Adenopatía, esplenomegalia, infecciones recurrentes, autoinmunidad.
Deficiencia Coronina 1A	<i>CORO1A</i>	Salida límbica y locomoción de células T		
Deficiencia LAT	<i>LAT</i>	Activación de proteína tirosina kinasa (PTKs), inhibe la activación de las células T		
<b>T<sup>B</sup>-</b>				
<b>NK<sup>+</sup></b>				
Deficiencia RAG1 <sup>a</sup>	<i>RAG1</i>	Defecto del gen activador de la recombinasa RAG1	Autosómico recesivo	Ig $\downarrow$ NK normal
Deficiencia RAG2 <sup>a</sup>	<i>RAG2</i>	Defecto del gen activador de la recombinasa RAG2		Ig $\downarrow$ Hipersensibilidad a radiaciones ionizantes
Deficiencia ARTEMIS	<i>DCLRE1C</i>	Defecto en la proteína reparadora recombinasa artemis		Ig variable; NK normal Hipersensibilidad a radiaciones, microcefalia.
Deficiencia PKCs DNA	<i>PRKDC</i>	Defecto en la proteína reparadora recombinasa PKcs		Ig $\downarrow$ ; NK normal Hipersensibilidad a radiaciones, microcefalia, retraso crecimiento
Deficiencia Cernunos-XLF	<i>NHEJ1</i>	Defecto en los mecanismos de reparación de roturas de doble cadena del ADN		
Deficiencia ADN Ligasa IV	<i>LIG4</i>			



Enfermedad	Mutación (gen)	Defecto	Herencia	Características asociadas
<b>NK</b>				
<b>Deficiencia AK2 (disgenesia reticular)</b>	AK2	Alteración de la maduración de células linfoides y mieloides (defecto cel madre); defecto adenilato cinasa mitocondrial 2	Autosómico recesivo	Ig ↓ Granulocitopenia, trombocitopenia y sordera
<b>Deficiencia ADA-1</b>	ADA-1	Ausencia actividad enzima adenosina deaminasa-1 (ADA-1); ↑ metabolitos linfotóxicos		Ig ↓ progresivo; NK ↓ Displasia condroestenal, defectos óseos y cognitivos.
Fuente: International Union of Immunological Societies (IUIS) (30). Cel: células; EBV: virus Epstein-Barr; Ig: inmunoglobulina. NK: <i>natural Killer</i> . a: en ocasiones, mutaciones en RAG 1 y RAG2 pueden producir el Síndrome Omenn. NOTA: No se incluyen las inmunodeficiencias combinadas menos profundas que la IDCG.				

En función del fenotipo inmunológico o respuesta proliferativa de las células T, los casos de IDCG se consideran clásicas o atípicas (*leaky*). En la IDCG clásica los pacientes tienen un recuento de células T muy reducido y existe disfunción total de las células T o ésta es muy reducida. Las formas atípicas o *leaky* se deben a mutaciones incompletas o hipomórficas en genes que causan IDCG clásica, que también pueden producir el Síndrome Omenn (SO) o inmunodeficiencias combinadas menos graves (CID). Tanto las formas atípicas como el SO se asocian con recuentos de células T entre 300-1500/ $\mu\text{L}$ , y presentan la pérdida parcial de la respuesta proliferativa comparado con la ausencia total que producen las formas clásicas (30) y además pueden debutar a mayor edad. Existen más de 25 tipos de IDCG *leaky*, como la deficiencia *DOCK2*, *CD40LG*, *CD8A* o *ZAP70*, entre otros. El SO es uno de los más comunes, tratándose de un fenotipo inflamatorio específico que se asocia a formas de IDCG genéticamente distintas (mutaciones hipomórficas en *RAG1* y *RAG2*, *RMRP*, *ADA*, *IL2RG*, *IL7RA*, *DCLRE1C*, *CHD7* y *LIG4*) (31). Este síndrome además de cursar con síntomas de IDCG (diarrea crónica, neumonía y retraso del crecimiento), presenta síntomas inflamatorios característicos como linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y eritrodermia generalizada y en ocasiones edema generalizado y trastornos metabólicos.

Asimismo, es necesario indicar que existen formas de IDCG que presentan recuentos de células T persistente, entre 300-1500/ $\mu\text{L}$ , sin alteración en un gen conocido (linfopenias de células T idiopáticas, de variante desconocida o TCL) (5, 32-37).

### 5.1.3 Historia natural y características clínicas de la IDCG

Se conocen varios mecanismos patogénicos en función de la etapa de la linfopoyesis alterada (36,38) o de la función celular de la proteína codificada por el gen alterado. Estas categorías funcionales incluyen proteínas que intervienen en la señalización de citoquinas, presentación de antígenos, recombinación V(D)J (recombinación de segmentos génicos del receptor de células T y de los genes de las inmunoglobulinas), señalización del receptor de células T y funciones celulares básicas (tabla 5).

La enfermedad es asintomática al nacimiento y la clínica suele aparecer en los 3-6 primeros meses de vida (edad promedio 2 meses). La mayoría de los fenotipos no presentan un cuadro clínico distintivo (39) por tanto, los síntomas son comunes destacando entre los más frecuentes las infecciones graves de aparición temprana (neumonía, meningitis y/o sepsis), otitis media y diarrea crónica, así como una pérdida de peso importante, malnutrición y retraso en el crecimiento. Además, existe una gran susceptibilidad a infecciones oportunistas por bacterias, hongos y virus, que suelen ser persistentes. Por su frecuencia y peligrosidad destacan las producidas por *Pneumocystis jiroveci* o *Pneumocystis carinii*; *Cryptosporidium* o *Mycrosporidium*, especialmente la candidiasis oral y del pañal, y multitud de virus (varicela, citomegalovirus, Epstein-Barr, respiratorio sincitial, parainfluenzae, herpes simplex, polio, rubeola, adenovirus o rotavirus). Algunos pacientes también pueden desarrollar la enfermedad de injerto contra huésped, como consecuencia del paso transplacentario de células T maternas aloreactivas.

Entre las manifestaciones de carácter no inmunológico destacan el déficit del neurodesarrollo, sordera bilateral, anomalías hepáticas y displasia condroesternal (IDCG ADA-1); microcefalia con retraso del neurodesarrollo o dimorfismo facial (síndrome DNA LIGASA IV) (32, 33, 39-41).

### 5.1.4 Morbilidad y mortalidad

La IDCG es una enfermedad que muestra una elevada morbi-mortalidad en la que los pacientes, sin tratamiento, generalmente presentan una esperanza de vida no superior al primer año de vida. Además, la literatura indica que, a pesar de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz, la mortalidad no es completamente evitable. Entre los factores de riesgo que impactan de manera negativa en la supervivencia destaca la presencia de una infección activa en el momento del trasplante (TPH) y la mayor edad al mismo (42, 43). Otro factor de riesgo que aumenta significativamente la morbi-mortalidad, es la administración de vacunas con microorganismos vivos

atenuados especialmente en el primer mes de vida (44). Además, hay que tener en cuenta que la reconstitución inmunitaria tras el trasplante (TPH) es un proceso lento, y no se alcanzan valores normales de células T hasta pasados 6-12 meses post-TPH, por lo que la morbi-mortalidad durante el primer año pos trasplante suele ser elevada (45). En una cohorte australiana de 65 niños afectados con IDCG la mortalidad post-TPH alcanzó el 23 % durante el primer año (46).

En EUA se identificaron 52 casos de IDCG entre 11 programas de cribado neonatales. El 95 % (49/52) recibió tratamiento específico que incluyó TPH (85 %), terapia génica (7 %) y sustitución enzimática (3 %). Se registraron 7 fallecimientos: 4 post-TPH y 3 por complicaciones perinatales. La supervivencia global fue del 87 % (45/52), mientras que entre los que recibieron tratamiento el 92 % (45/49) sobrevivió (17). En los Países Bajos se diagnosticaron 43 pacientes con IDCG entre 1998 y 2013. La mortalidad total fue del 42 %, falleciendo el 21 % a los 12 días a causa de una infección fulminante y a pesar de recibir tratamiento antibiótico. Aunque el resto de pacientes también recibió tratamiento específico (TPH (n = 32) y terapia génica (n = 2)), el 25 % de los TPH y el 50 % de los tratados con terapia génica falleció. El 45 % de los supervivientes desarrolló infecciones y el 8 % complicaciones de rechazo (47). En Grecia, se diagnosticaron 30 IDCG en 20 años (1990-2009), 22 recibieron TPH y fallecieron más del 60 % (48). En Canadá, se confirmaron 40 casos de IDCG entre 2004 y 2010, siendo la edad media al diagnóstico de 4,2 meses. El 18 % falleció antes de recibir el TPH y el 12 % después del mismo. La mortalidad global fue del 30 % (12/40), principalmente consecuencia de infecciones bacterianas y víricas (18).

Hladun et al (45) analizan la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias (IDP) que han recibido un TPH en España. Entre 1985 y 2011, se realizaron 173 trasplantes en 159 niños afectados por IDCG, la quinta indicación más frecuente. La supervivencia libre de enfermedad a los 10 años pos trasplante y específica para IDCG fue del 60 %.

Entre las complicaciones a largo plazo se citan un grado variable de daño cognitivo y conductual. Algunos estudios indican que, comparado con la población general, los supervivientes al TPH presentan menor coeficiente intelectual y mayores dificultades de concentración, atención e hiperactividad. También presentan mayor frecuencia de deficiencias inmunológicas, falta de desarrollo, baja estatura, alteraciones endocrinas y problemas neurológicos. En algunos casos (cerca del 20 %) fueron necesarios uno o varios TPH de refuerzo, encontrando una relación inversa entre el porcentaje de trasplantes de refuerzo y la edad al primer trasplante (4).

En una cohorte de 149 niños afectados de IDCG, Neven et al. indican una supervivencia a los 2 años del trasplante del 63 % y describen los resultados a largo plazo y de calidad de vida de la cohorte superviviente (n = 90). El 48 % desarrolló complicaciones (rango de seguimiento: 2,5-22 años; mediana: 14 años). A los 2 años del trasplante el 11 % presentó enfermedad de injerto contra huésped que hizo necesario tratamiento inmunosupresor. A más largo plazo (<6 años), entre las complicaciones más frecuentes destacaron la infección crónica por HPV (25 %), la necesidad de soporte nutricional (20 %) como consecuencia de diarreas y/o anorexia persistente y, deficiencias de crecimiento y desarrollo (18 %). El 12 % desarrolló infecciones graves o recurrentes y el 13 % eventos autoinmunes e inflamatorios que requirieron tratamiento inmunosupresor prolongado (1,5-17 años). Con menor frecuencia se indicaron discapacidades psicosociales (7 %) del tipo discapacidad psíquica, hiperactividad, retraso escolar o esquizofrenia en la edad adulta. La mortalidad tardía (2,5-11 años) fue del 9 % principalmente consecuencia de una reconstitución inmune deficiente, de la enfermedad crónica de injerto contra huésped y de complicaciones endocrinas, autoinmunes y/o inflamatorias (49).

Eapen et al obtienen resultados similares (50). Analizan la mortalidad tardía ( $\geq 2$  años) en 201 pacientes con IDCG trasplantados que presentaron recuperación inmunológica (función normal de células T). La tasa de mortalidad fue significativamente mayor que la de la población general varios años tras el trasplante, y se normalizaron a partir de los 6 años. El 5 % de los pacientes falleció entre los 2-6 años pos trasplante destacando entre las principales causas, la infección, el fallo orgánico (cardíaco y pulmonar) y la enfermedad crónica de injerto contra huésped. A más largo plazo el 2 % falleció consecuencia de infecciones y fallo cardíaco. La presencia de enfermedad crónica de injerto contra huésped se asoció con el mayor riesgo de mortalidad tardía.

En general, el pronóstico de los pacientes es bueno, especialmente si el TPH se realiza de forma precoz y mientras el niño es asintomático. La presencia de una infección activa en el momento del TPH o el haber desarrollado una infección previa constituyen los principales factores de riesgo que impactan de forma negativa en la supervivencia, así como la administración de vacunas en edades tempranas. En una cohorte de 100 pacientes con IDCG, trasplantados entre 2010 y 2014, se obtuvo una supervivencia global del 90 % a dos años. Los pacientes que presentaron una infección activa en el momento del trasplante mostraron menor supervivencia que los asintomáticos (81 % vs 95 % a los 2 años,  $p = 0,009$ ). También se sugiere que realizar el trasplante antes de los 3,5 meses de edad

mejora los resultados ya que, suele ser menos probable que desarrollen una infección. Sin embargo, cerca del 42 % de los niños detectados por cribado neonatal desarrollan infecciones antes de someterse al TPH. Por ello, se indica la importancia de optimizar el tratamiento de los niños con sospecha de IDCG y minimizar la exposición a infecciones como puede ser la administración de vacunas con virus vivos atenuados (40, 42, 44).

### 5.1.5 Diagnóstico

La sospecha diagnóstica se realiza en base a la clínica presente y a las pruebas inmunológicas de laboratorio. El examen físico debe centrarse en los síntomas de infección, anormalidades congénitas, erupciones cutáneas y estado respiratorio (51). La frecuencia y gravedad de las infecciones son indicativas de presencia de la enfermedad como:  $\geq 8$  otitis/año,  $\geq 2$  neumonías/año,  $\geq 2$  meningitis/año, infecciones que no responden a tratamiento antibiótico durante más de dos meses, infecciones que precisan tratamiento antibiótico intravenoso, infecciones postvacunales o absceso hepático, entre otros.

La Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID) considera los siguientes criterios clínicos para un probable diagnóstico (tabla 6):

**Tabla 6. Criterios diagnósticos de la Sociedad Europea de Inmunodeficiencias (ESID)**

IDCG Típica	IDCG <i>leaky</i>	Síndrome Omenn
<p><b>Al menos uno de los siguientes:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>infección invasiva bacteriana, vírica o fúngica / oportunista.</li> <li>diarrea persistente o falta de crecimiento.</li> <li>familiar afectado.</li> </ul> <p><b>Y</b> manifestaciones en el primer año de vida.</p> <p><b>Y</b> VIH excluido.</p> <p><b>Y cumplir 2 de los 4 criterios sobre células T:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>células T CD3 o CD4 o CD8 bajas o ausentes.</li> <li>células T naíve CD4 y/o CD8 reducidas.</li> <li>células T elevadas <math>\gamma/\delta</math>.</li> <li>proliferación a mitógeno o estimulación TCR reducida o ausente.</li> </ul>	<p>Mutación en un gen que causa IDCG</p> <p><b>Y</b> <math>&gt;100</math> linfocitos/<math>\mu</math>L</p> <p><b>Y</b> ausencia de infecciones características asociadas a IDCG (PCJ, CMV sintomático, infección persistente de virus respiratorio o gastrointestinal) en el primer año de vida.</p> <p><b>Y</b> no cumple los criterios del Síndrome Omenn.</p>	<p>Eritrodermia descamativa en el primer año de vida.</p> <p><b>Y</b> cumplir uno de los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>linfoproliferación.</li> <li>falta de crecimiento.</li> <li>diarrea crónica.</li> <li>neumonía recurrente.</li> </ul> <p><b>Y</b> eosinofilia o IgE elevada.</p> <p><b>Y</b> deficiencia célula T (célula <i>naíve</i> reducidas, proliferación reducida, oligoclonalidad).</p> <p><b>Y</b> exclusión de injerto materno.</p> <p><b>Y</b> VIH excluido.</p>
Fuente: tomado de ESID (52)		

La evaluación de la inmunidad celular y humoral incluye el recuento de linfocitos (T, B y NK) y el compartimento T (linfocitos naïve/memoria) en sangre (periférica o del cordón umbilical) y la evaluación de la función de las células T mediante la incubación de los linfocitos con mitógenos (PHA, anti-CD3). La evidencia de linfopenia absoluta y la reducción profunda del recuento de linfocitos T son los hallazgos inmunológicos más indicativos. Un niño sano presenta más de 3 000 linfocitos/ $\mu$ L en los primeros meses de vida, de los cuales, el 70 % son linfocitos T, mientras que un niño afectado por IDCG no supera los 1 500 linfocitos/ $\mu$ L. También suelen ser frecuentes niveles muy bajos de inmunoglobulinas (IgG, IgA, IgM e IgE). El recuento de células B y NK circulantes ayudan a definir la causa subyacente de la IDCG (33, 40, 53).

El diagnóstico prenatal es posible en determinadas condiciones, mediante el análisis molecular en vellosidades coriónicas o de líquido amniótico, y siempre que existan antecedentes familiares y la mutación sea conocida (32, 40, 41, 53).

El diagnóstico diferencial incluye (40, 51):

- Multisíndromes con deficiencia variable de células T: enfermedades genéticas reconocidas que incluyen un bajo recuento de células T como la Ataxia Telangetasia, Síndrome Nijmegen, Síndrome CHARGE, Síndrome CLOVES, Síndrome DiGeorge/delección 22q, Deficiencia DOCK8, Deficiencia EXTL3, Síndrome Fryns, Síndrome Jacobsen (delección 11qter), Síndrome Noonan, enfermedad Schimke, Síndrome TAR, Trisomía 18 o 21 o enfermedades multiorgánicas.
- Linfopenias T secundarias: malformaciones congénitas o enfermedades sin un defecto intrínseco en la producción de células T circulantes (anomalías congénitas cardíacas o gastrointestinales, leucemia neonatal, hidropesía, medicamentos inmunosupresores maternos).
- Linfopenias T idiopáticas: bajo recuento de células T sin causa reconocida; alteración de la función de las células T, sin defecto genético y reducido número de células *naïve*.
- Partos prematuros: recién nacidos prematuros y bajo peso al nacer, con un recuento muy bajo de células T que se normalizan con el tiempo.

Para la confirmación diagnóstica se realiza hemograma completo y citometría de flujo para cuantificar las poblaciones linfocitarias (células T, células B, células *Natural Killer*), evaluación de la función de las células T mediante la respuesta de proliferación linfocitaria a mitógenos en sangre periférica y análisis genético (40, 41).

### 5.1.6 Cribado neonatal de la IDCG

Existen diferentes métodos a través de los cuales se puede realizar el cribado de la IDCG, aunque el método de elección propuesto son las tecnologías de PCR cuantitativas (qPCR), con las que se analiza el ADN del recién nacido obtenido en muestra de sangre seca impregnada en papel recogida de forma rutinaria al nacer. Se utiliza como marcador los círculos de escisión del receptor de las células T (TRECs), que se cuantifican mediante tecnologías de reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los TREC son pequeños fragmentos de ADN que se forman durante la diferenciación de las células T en el timo, como resultado de la reorganización de los genes del receptor de las células T y que no se replican durante el proceso de división celular. Su presencia indica la capacidad de producción y maduración de las células T, por lo que su ausencia o el nivel muy reducido en las muestras de sangre seca es indicativo de un bajo número de células T circulantes y, por tanto, de enfermedad, independientemente de la causa genética. Por tanto, la qPCR permite detectar una IDCG con independencia de la causa genética, pero también otros tipos de inmunodeficiencias y linfopenias que presentan un número bajo de células T circulantes.

Según la literatura, una de las limitaciones del método es que existen algunos fenotipos de la IDCG que se no identifican adecuadamente, como la deficiencia de adenosina deaminasa-1 (ADA-1). Ésta IDP podría detectarse mediante otros métodos, como la cuantificación del nivel de adenosina y 2'-deoxiadenosina mediante espectrometría de masas en tándem (MS/MS), o mediante enzimoimmunoensayos, es decir, análisis basados en la detección de proteínas por ELISA, en concreto, del nivel de interleucina 7 (IL-7) que estaría elevado en ausencia de células T. El método ELISA podría utilizarse como prueba de primera o segunda línea, o en combinación con la determinación de TRECs en un sistema de cribado en dos pasos.

En la tabla 7 se resume la edad de cribado, los umbrales de detección y algoritmos de cribado utilizados en los estudios incluidos (9-17).

Un aspecto de especial importancia es el momento de la toma de muestra ya que la concentración de TRECs, al igual que otros muchos

marcadores, puede variar en el periodo neonatal. En los estudios incluidos, el momento de la toma de la muestra osciló entre las primeras 24-72 horas de vida (11-13, 54), pudiendo llegar a alcanzar los 5 días en un estudio (55). Hay que tener en cuenta que no todos los estudios aportaron esta información. Destacar además los programas de Suecia (54), Wisconsin (16), New York (15) y Delaware (17) que establecieron un protocolo específico, en el que recogen una segunda muestra de sangre seca a la edad gestacional de 37 semanas para repetir la prueba en los recién nacidos prematuros. Además de la edad gestacional, en el estudio piloto realizado en España también se tuvo en cuenta el peso al nacer (55).

Todos los programas incluidos utilizaron como marcador principal de cribado el nivel de TRECs, realizando su cuantificación en muestra de sangre impregnada en papel, aunque existió cierta variabilidad en cuanto a su uso (tabla 7).

Con respecto a los umbrales de corte, a pesar de observar gran heterogeneidad la mayoría se incluyeron en el rango entre 20 y 40 copias/ $\mu$ L. Tres programas (9, 10, 17) utilizaron un valor inferior a 10 copias/ $\mu$ L, mientras que en otros tres (15, 17) osciló entre 150-250 copias/ $\mu$ L. Algunos reajustaron los puntos de corte durante la realización del estudio: Suecia los modificó tres veces (9), Wisconsin utilizó el primer año un valor de 25 copias/ $\mu$ L y después lo aumentó a 40 copias/ $\mu$ L y Texas, inicialmente lo fijó en 200 copias/ $\mu$ L y al final utilizó un promedio de <150 copias/ $\mu$ L (17). En Israel se modificó gradualmente el valor del retest pasando de <36 copias/ $\mu$ L a  $\leq$ 23/ $\mu$ L (11). Tres programas redujeron en el retest el umbral de corte respecto de la prueba inicial (13, 14, 17). Delaware destacó por ser el único en establecer tres puntos de corte diferentes, límite o *borderline*, anormal y alerta (17), mientras que Connecticut, Texas, New York y Wisconsin fueron los únicos en establecer para los niños prematuros, puntos de corte ligeramente inferiores a los utilizados con los pretérminos (17).

Además, destacar los programas europeos (9, 10, 56) que cuantificaron de forma simultánea TRECs y KRECs, ya que además de realizar el diagnóstico precoz de linfopenias graves de células T (IDCG) también incluyeron linfopenias de células B. Los KRECs son los círculos de escisión de recombinación kappa que se utilizan como marcador para la detección de las linfopenias de células B.

Con respecto a la plataforma de PCR, también se observaron ciertas diferencias, aunque en general, todos los programas utilizaron la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR-RT) y un control,  $\beta$ -actin (*ACTB*) o *RNase P*, que evalúa la integridad del ADN de cada muestra analizada.



Los métodos de extracción y elución de ADN fueron similares, excepto en los programas de New York (15) e Israel (11). Éste último utilizó el kit comercial *PE EnLite Neonatal TREC Kit* que no realiza extracción de ADN. Los programas realizados en EUA utilizaron de forma generalizada la técnica convencional RT-PCR *singleplex*, que solo amplifica una secuencia en cada tubo (TREC/control) (17) y en Europa, utilizaron la RT-PCR *triplex* (TREC/KREC/control) (9, 10, 56) que permite amplificar simultáneamente y en un único tubo diferentes secuencias en combinación con el control.

EUA fue el primer país en iniciar el cribado de las linfopenias de células T utilizando la cuantificación de TRECs por PCR en tiempo real (qPCR-RT) y con el tiempo se implantó de forma sistemática en todo su territorio (17, 57). En Europa, inicialmente se analizó este método en estudios retrospectivos (58, 59), pero de forma más reciente se investigó la posibilidad de detectar simultáneamente la presencia de linfopenias T y B mediante la cuantificación de TRECs y KRECs con qPCR-RT (60).

Aunque con algunas modificaciones y/o diferencias entre programas, el algoritmo de cribado fue muy similar realizando una doble verificación. En general, las muestras que en la prueba inicial obtuvieron un nivel de TRECs inferior al corte se reanalizaban en un duplicado de la misma tarjeta junto con su control (retest), y sólo aquellas que volvían a presentar niveles inferiores al umbral de corte para TREC y mostraban una amplificación de ADN adecuada (control normal) eran indicativas de enfermedad y se enviaban a confirmación. Si el recuento de TRECs era inferior al punto de corte y el control no mostraba una amplificación adecuada, se obtenía una nueva muestra de sangre seca (rellamada).

**Tabla 7. IDCG: edad de cribado, marcador, umbrales de corte y características del análisis PCR**

Estudio	Periodo País	Edad del cribado	Punto de corte (copias/ $\mu$ l)	Prueba		
				Método extracción/elución ADN	PCR	Gen de control
Zetterström 2017 (9)	2013-2016 Suecia	>48 horas	TREC <10 KREC <6	Generación ADN: solución elución QIAGEN	RT- qPCR (Viia7 <i>Real-Time PCR System</i> ) Triplex (TREC/KREC/ACTB)	ACTB
De Felipe 2017 (10)	2014-2016 España	3-5 días vida	TREC <6 KREC <4	Generación ADN: solución de elución y purificación QIAGEN	RT- qPCR Triplex (TREC/KREC/ACTB)	ACTB

Estudio	Periodo País	Edad del cribado	Punto de corte (copias/μl)	Prueba		
				Metodo extracción/elución ADN	PCR	Gen de control
Rechavi 2017 (11)	2015-2016 Israel	24 horas	TREC <23	Elución de ADN sin extracción y amplificación con el control ( <i>Kit EnLite™</i> )	RT- qPCR (ABI PRISM 7900) Singleplex (TREC/ACTB)	ACTB
Chien 2015 (12)	2010-2011 Taiwan	<72 horas	TREC <40	Generación ADN: solución elución y purificación QIAGEN	RT- qPCR ( <i>TaqMan® Gene Expression Master Mix</i> ) No indica	RNase P
Kwan 2015 (13)	2012-2014 Navajo	24 horas	TREC <40 TREC <25	Elución ADN, generación ADN (solución de purificación y elución QIAGEN)	RT- qPCR (7900HT Real-Time PCR System) Singleplex	ACTB
Kwan 2013 (14)	2010-2013 California	-	TREC <40 TREC <25	Elución ADN, generación ADN (solución de purificación y elución QIAGEN)	RT- qPCR (Light cycler) Singleplex	ACTB
Verbsky 2012 (16)	2008-2012 Wisconsin	-	TREC <40	Generación ADN: solución de purificación y elución QIAGEN	RT- qPCR Singleplex	ACTB
Vogel 2014 (15)	2010-2012 New York	-	TREC ≤200	Tampón lisis glóbulos rojos (buffer)	RT- qPCR ( <i>TaqMan®</i> ) Multiplex	RNase P
Kwan 2014 (17)	2012-2013 Colorado	-	TREC ≤40	-	qPCR	ACTB
	2011-2013 Connecticut		TREC ≤30	-	qPCR	RNase P
	2012-2013 Delaware		TREC <17-26 TREC <4-16 TREC <3	-	qPCR	RNase P
	2009-2013 Massachusetts		TREC <252	Lavado y elución con S2	RT- qPCR Multiplex (TREC/RNaseP)	RPase P
	2011-2013 Michigan		TREC ≤7	-	qPCR	ACTB
	2012-2013 Mississippi		TREC <40 TREC <25	Elución ADN, generación ADN (solución de purificación y elución QIAGEN)	RT- qPCR (Light cycler) Singleplex	ACTB
	2012-2013 Texas		TREC ≤150	-	qPCR	RNase P

Fuente: elaboración propia. TREC: círculos de escisión del receptor de células T; KREC: círculos de escisión de la recombinación kappa; ACTB: beta actina; RT-qPCR: PCR en tiempo real (real time).

A nivel internacional el interés sobre el cribado de la IDCG y su inclusión en los respectivos programas aumentó de forma exponencial a partir del 2010, cuando el *U.S. Department of Health and Human Services* recomendó su inclusión (61). Actualmente, se realiza de forma rutinaria en todo el territorio de los de EUA, en 4 provincias de Canadá (Ontario, Nova Scotia, New Brunswick y Prince Edward Island), Nueva Zelanda, Israel o Taiwan (20, 57, 62-65). En Europa se realiza en Noruega, Suecia, Países Bajos y en la región de la Toscana (Florencia) (66), mientras que en Francia, UK, Alemania, Portugal, Irlanda o Australia actualmente no se realiza el cribado de la IDCG (67-72).

En España, el cribado de la IDCG se realiza en Cataluña desde enero de 2017 mediante la cuantificación simultánea de TREC/KREC por PCR-RT (nota de prensa) (73). Además, se han realizado dos estudios piloto en hospitales de Sevilla y Madrid.

#### 5.1.7 Tratamiento de la IDCG

El tratamiento de la IDCG se centra en la prevención de las infecciones y en la restauración de la función inmunológica. Las primeras medidas preventivas incluyen el aislamiento del paciente para evitar el contacto con agentes infecciosos y evitar la administración de vacunas con virus vivos atenuados (rotavirus, varicela, rubeola, parotiditis, sarampión o BCG) ya que pueden desarrollar infecciones muy graves o fatales consecuencia de la inmunización. También se puede iniciar tratamiento profiláctico con antibióticos, antivirales o antifúngicos, así como la terapia de sustitución con inmunoglobulinas, pero son tratamientos a corto plazo. También es importante la alimentación, para evitar la desnutrición que se produce como consecuencia de la diarrea crónica (33, 41, 74). Con respecto a la lactancia, en aquellos pacientes que muestran ausencia de TRECs se recomienda detener la lactancia hasta conocer el estado inmune de la madre, en especial en lo que respecta a infección previa por citomegalovirus (CMV). Si la madre es positiva se recomienda la lactancia artificial. Además, si alguno de los progenitores es positivo, se les informa de la posibilidad de la transmisión del virus a través de la saliva (75).

Las principales opciones terapéuticas incluyen el trasplante alogénico de células madre o precursores hematopoyéticos (TPH o HSCT por sus siglas en inglés), la terapia de sustitución enzimática y la terapia génica, dependiendo su elección del subtipo de IDCG.

El tratamiento estándar es el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TPH o HSCT), considerado la única alternativa curativa y cuyo objetivo es corregir la disfunción del sistema inmunológico. Existen diferentes tipos en función de la fuente de progenitores hematopoyéticos (médula ósea, sangre del cordón umbilical o sangre periférica) y del tipo de donante (hermano, familiar o donante no emparentado), siendo de elección la médula ósea de un hermano HLA-idéntico. Tras el tratamiento de acondicionamiento se procede a la infusión de las células madre del donante a través de un catéter venoso central. Aproximadamente 2-3 semanas después las células madre anidan y comienza una producción estable de células inmunitarias sanas (39, 76).

La literatura indica que el TPH es más efectivo cuando se realiza de forma precoz, en los primeros 3-4 meses de vida y mientras el niño es asintomático. Existen diversos factores que influyen en su efectividad entre los que destacan, además de la edad a la que se realiza el trasplante y el historial previo de infecciones, la existencia de donantes emparentados (preferentemente un hermano o progenitor). La supervivencia a 5 años es superior al 94 % cuando el trasplante se realiza antes de los 3,5 meses de vida, reduciéndose hasta el 70 % si se realiza a mayor edad (>3,5 meses). Además, el historial previo de infecciones o la existencia de una infección activa en el momento del TPH puede reducir la tasa de éxito por debajo del 50 % (51, 77-80).

Para la deficiencia ADA-1 otra alternativa de tratamiento es la administración semanal, mediante inyecciones, de una forma modificada de esta enzima (PEG-ADA). Aunque no es un tratamiento curativo se emplea para estabilizar los síntomas durante el tiempo de espera para recibir un tratamiento curativo, con TPH o terapia génica. En caso de no estar disponibles estos tratamientos, el tratamiento con PEG-ADA debe mantenerse de por vida (39, 41, 74).

La terapia génica es más reciente y solo se ha utilizado con éxito en la deficiencia de ADA-1 y en la IDCG ligada al cromosoma X (*X-linked*), especialmente cuando no existe un donante adecuado. Aunque parece eficaz tampoco es un tratamiento curativo. Su uso en otros fenotipos se encuentra en fase de investigación. Consiste en extraer células al paciente, transducirles los genes sanos e infundir las células nuevamente al paciente. Si estas células modificadas llegan a la médula ósea y anidan, podrían empezar a producir células inmunitarias sanas.

## 5.2 Evaluación de diferentes programas de cribado de la enfermedad

La cuantificación de TRECs por qPCR en muestras de sangre seca en papel, permite detectar la presencia de una inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) con independencia de su causa genética. Sin embargo, no es patognomónico por lo que la prueba también identifica otros síndromes que cursan con disfunciones variables de células T por otras causas (TCL). Entre las enfermedades que es posible detectar mediante este método se incluyen (tabla 8):

**Tabla 8. Enfermedades principales y secundarias detectadas mediante cuantificación de TREC por PCR**

<b>Enfermedad principal (<i>primary target</i>)</b>	
IDCG clásica	≤300 células T/μL
IDCG atípica o <i>leaky</i>	300-1500 células T/μL
Síndrome de Omenn	
<b>Enfermedad secundaria (<i>secondary target</i>)</b>	
Síndromes con deficiencia variable de células T: DiGeorge, Trisomía 21, ataxia telangiectasia, Trisomía 18, CHARGE, Jacobsen, CLOVES, ECC, Fryns, Nijmegen, Noonan, Rac2, TAR.	Variedad de hallazgos clínicos.
Linfopenias células T secundarias	Malformaciones congénitas o enfermedades que cursan sin un defecto intrínseco en la producción de células T circulantes (alteraciones cardíacas, múltiples anomalías congénitas, leucemia neonatal).
Linfopenias células T idiopáticas (IDCG variantes)	Bajo número de células T sin causa genética reconocida.
Parto prematuro	Parto prematuro y bajo peso al nacer, con un reducido número de células T que se normaliza con el paso del tiempo.
Fuente: tomado de Institute of Health Economics (5).	

### 5.2.1 Tasa de detección de la enfermedad

En la tabla 9 se resume la tasa de detección al nacimiento de la IDCG, teniendo en cuenta los resultados de los diferentes programas y estudios de cribado incluidos en esta revisión, y se expresa como el número de neonatos

a los que se precisa realizar la prueba de cribado para detectar un caso de enfermedad.

Para el conjunto de programas de cribado evaluados, en los últimos 9 años se han detectado por qPCR un total de 67 casos de IDCG, de los que el 83 % son de procedencia americana. Además, se registraron 81 sospechas de IDCG que no pudieron ser confirmadas por fallecimiento, pérdida de seguimiento o por no dar su consentimiento para la realización de las pruebas necesarias (9, 14, 15). Estos resultados son aproximados, teniendo en cuenta además, que los datos publicados proceden de un reducido número de centros y que la cobertura poblacional en algunos de ellos no alcanzó el 100 % por tratarse de programas piloto o voluntarios (12, 13, 56). Por otra parte, también hay que considerar el posible solapamiento existente, especialmente entre los estudios realizados en EUA (14-17).

La tasa estimada de detección global mundial mediante programas de cribado poblacional fue de 1 caso por cada 51 086 nacimientos, es decir, unos 2 casos por cada 100 000 RN. Resultados similares se registraron en Europa y en Estados Unidos de América, mostrando una incidencia al nacer de 1 caso por cada 52 000-55 000 RN. De todas las áreas geográficas analizadas, destacó Asia con una incidencia al nacer dos veces superior tanto a la del resto de áreas como a la global mundial y que podría deberse al elevado grado de consanguineidad y a la presencia de mutaciones fundadoras. A nivel individual, el resultado más llamativo procedió del programa de cribado Navajo (13) con una tasa de 50,6 casos por cada 100 000 RN que se debió a la presencia de una mutación fundadora, al alto grado de consanguineidad y a la escasa población de estudio. Este programa tiende a sobrestimar los resultados y se considera un *outlier* (valor extremo o atípico). En el resto de programas de cribado, las tasas de detección oscilaron entre 1,1 caso/100 000 RN obtenida en Texas (17) y 2,0 casos/100 000 RN en New York (15). Por el reducido número RN cribados y por presentar la segunda incidencia más alta destacó el programa de Delaware (17).

La mayoría de los programas de cribado documentaron la incidencia de los subtipos clásico y atípico o “leaky”. En EUA el 81 % de los casos fueron IDCG clásica, el 17 % atípicos y el 1,9 % presentó Síndrome Omenn y, en muchos casos no se encontró mutación conocida. Las deficiencias más frecuentes fueron la IDCG *X-linked* en el fenotipo clásico y la RAG1 en el atípico, representando el 21 % y 40 % respectivamente (17). En Israel, el 63 % fueron IDCG clásica, destacando la deficiencia de Artemis y el 37 % atípicos (11). En Europa y Taiwán, todos los casos detectados presentaron el subtipo clásico: deficiencia IL2RG, RAG1, Artemis y ADA (9, 12).

**Tabla 9. Número de casos, población cribada e incidencia al nacimiento de la IDCG**

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Población cribada	Número de casos		Tasa de detección	Tasa por 100 000 RN
				IDCG	TCL		
<b>Europa</b>							
Zetterström† 2017 (9)	Suecia	2013-2016	89 462	2	88	1 : 44 731	2,2
SIMMESN† 2017 (56)	Italia	2016	6 307	0	-	-	-
De Felipe† 2017 (10)	España	2014-2016	8 814	0	5	-	-
<b>Total IDCG Europa</b>			<b>104 583</b>	<b>2</b>		<b>1: 52 291</b>	<b>1,91</b>
<b>Estado Unidos de América (EUA)</b>							
Kwan 2015 (13)	Navajo Nation	2012-2014	7 900	4	1	1: 1 975	50,6
Kwan 2014 (17)	Wisconsin	2008-2012	340 037	4	49	1: 85 009	1,2
Kwan 2014 (17)	California	2010-2013	1 384 606	23	80	1: 60 200	1,7
Vogel 2014 Kwan 2014 (15, 17)	New York	2010-2012	485 912	10 <sup>a</sup>	87	1: 48 591	2,0
Kwan 2014 (17)	Colorado	2012-2013	70 989	1	4	1: 70 989	1,4
Kwan 2014 (17)	Connecticut	2011-2013	57 136	3	9	1: 19 045	5,3
Kwan 2014 (17)	Delaware	2012-2013	11 202	1	4	1: 11 202	8,9
Kwan 2014 (17)	Massachusetts	2009-2013	293 371	4	51	1: 73 343	1,4
Kwan 2014 (17)	Michigan	2011-2013	162 528	2	78	1: 81 264	1,2
Kwan 2014 (17)	Mississippi	2012-2013	37 613	1	5	1: 37 613	2,7
Kwan 2014 (17)	Texas	2012-2013	183 191	2	82	1: 91 596	1,1
<b>Total IDCG EUA</b>			<b>3 034 485</b>	<b>55</b>		<b>1: 55 172</b>	<b>1,81</b>
<b>Asia</b>							
Rechavi 2017 (11)	Israel	2015-2016	177 277	8 <sup>b</sup>	9	1: 22 160	4,5
Chien 2015 (12)	Taiwan	2010-2011	106 391	2	16	1: 53 196	1,87
<b>Total Asia</b>			<b>283 668</b>	<b>10</b>		<b>1: 28 367</b>	<b>3,52</b>
<b>Total IDCG Mundial</b>			<b>3 422 736</b>	<b>67</b>		<b>1: 51 086</b>	<b>1,95</b>

Fuente: elaboración propia. NSC: National Screening Committee, Public Health England; TCL: linfopenias células T.  
†: estudios que aplican triplex PCR: TREC/KREC.  
a: se confirmaron 10 casos confirmados: 9 fueron IDCG clásica y 1 IDCG *leaky*.  
b: se confirmaron 8 casos: 5 IDCG clásica y 3 *leaky*.

Como se comentaba anteriormente, la prueba de cribado identifica cualquier alteración que curse con un bajo recuento de TRECs, es decir,

hallazgos incidentales o disfunciones variables de las células T por otras causas (TCL). Esto incluye síndromes congénitos como el DiGeorge, Jacobsen, CHARGE, CLOVES, la Trisomía 21 o 18, la Ataxia-telangiectasia, entre otros; casos en los que el bajo nivel de TRECs es secundario a otras alteraciones como defectos congénitos cardíacos o gastrointestinales (TCL secundarias); o casos en los que la linfopenia se normaliza de forma espontánea con el paso del tiempo (en su mayoría consecuencia de un parto prematuro), entre otros.

A través de los programas de cribado se identificaron 568 neonatos con una TCL. Esto permitió, en algunos casos, evitar la administración de vacunas con virus vivos atenuados y el inicio de profilaxis infecciosa, sin embargo, muchos de ellos se recuperaron de forma espontánea o su tratamiento no se vio afectado por presentar un resultado positivo. Aproximadamente el 38 % estaba afectado por un síndrome congénito reconocido asociado a una disfunción de células T, destacando especialmente el síndrome de DiGeorge (delección 22q11) y la Trisomía 21, aunque también hubo un pequeño número de casos con ataxia-telangiectasia, trisomía 18, síndrome Down, CHARGE, Jacobsen, CLOVES, Fryns, Nijmegen o Noonan, entre otros. En el 23 % se identificó una TCL secundaria (enfermedades cardíacas o gastrointestinales o múltiples anomalías congénitas, entre otros) y en el 13 % los niveles de TREC se normalizaron con el tiempo y fueron consecuencia de un parto prematuro. Si se excluyen las elevaciones transitorias por parto prematuro y se tuvieran en cuenta el resto de diagnósticos, la incidencia global de una TCL aumentaría a 1 caso por cada 6 073 RN, con una tasa de detección aproximada de unos 16 casos por cada 100 000 RN, es decir, 8 veces superior a la detección de IDCG.

Se sugiere que el análisis combinado TREC/KREC puede mejorar la capacidad diagnóstica ya que además de identificar la IDCG, permitiría el diagnóstico de la deficiencia de ADA-1 de inicio tardío que es difícilmente detectable mediante PCR y, linfopenias de células B que se asocian a ciertas inmunodeficiencias primarias (IDP) de pronóstico grave como la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA) o la ataxia-telangiectasia (AT) que serían indetectables con el cribado exclusivo de TRECs. Los programas europeos fueron los únicos que utilizaron el análisis combinado TREC/KREC (9, 10, 56), que permitió el diagnóstico de 10 IDP graves: 5 en Suecia (9), entre las que se incluyeron 2 IDCG (ADA y Artemis) y 5 en España (10) aunque ninguna IDCG.

En Italia actualmente solo la región de la Toscana (Florencia) realiza el cribado de la IDCG mediante PCR y el cribado de ADA mediante MS/



MS (56). En 2015, el Consejo de Salud de los Países Bajos recomendó la incorporación de la IDCG en su programa de cribado y la clasificó dentro de la categoría 1. Esto significa que considera que su detección neonatal previene daños irreversibles y/o proporciona importantes beneficios en salud para el niño, además de estar disponible una prueba de calidad (7). En EUA, la IDCG se considera una enfermedad principal (*core condition*) es decir, una enfermedad que se considera tratable y de buen pronóstico si se detecta y trata de forma temprana (57). Además, su cribado es obligatorio en la mayoría de los estados (81). En Canadá, el cribado de la IDCG se realiza de forma universal en Ontario y Nunavut (Baffin region) (62) y se ofrece solo en tres provincias como parte de un programa específico (*Maritem Program*) (63).

En algunos países europeos como Reino Unido (68), Francia (67), Alemania (69), Portugal (70) o Australia (72) actualmente no se realiza su cribado. El Comité de Cribado Nacional de Reino Unido no recomienda su cribado ya que considera que existe incertidumbre sobre algunos aspectos del cribado de la enfermedad, como el número real de FP, qué tratamiento ofrecer a los RN con otros síndromes que producen TCL, el número de RN que proceden de familias que ya saben que tienen IDCG y el impacto real en los servicios de diagnóstico y tratamiento como consecuencia de la implementación de la prueba y de la detección de más casos (68).

En lo que se refiere a España, solo se disponen de los datos de un estudio piloto realizado en Sevilla en el que no se detectó ningún caso de enfermedad (10, 55, 82). En el resto de comunidades autónomas actualmente no se realiza el cribado de la IDCG, a excepción de Cataluña que lo inició en 2017 y del que todavía no se han publicado sus resultados.

## 5.2.2 Sensibilidad y especificidad de la prueba

En las pruebas diagnósticas, la sensibilidad indica la utilidad de la prueba para identificar a las personas enfermas, es decir, la proporción de individuos enfermos que presentan un resultado positivo. Por el contrario, la especificidad es la capacidad de la prueba para detectar individuos sin la enfermedad y por tanto indica la proporción de individuos sanos que presentan un resultado negativo. Las pruebas de cribado no son pruebas diagnósticas definitivas, sino que clasifican a las personas en función del riesgo de padecer una enfermedad. Por esta razón, todas las muestras que obtienen un resultado positivo en la prueba inicial de cribado son enviadas a confirmación diagnóstica.

En la tabla 10 se resumen los valores de sensibilidad y especificidad de aquellos programas de cribado que aportan los datos necesarios para su cálculo. Como se puede observar, la sensibilidad y especificidad fueron muy elevadas y próximas al 100 %, a excepción del programa de California (14) que presentó una sensibilidad menor debido a un resultado falso negativo (ver apartado 5.2.4). En el resto de los programas se obtuvo un resultado indeterminado al no informar sobre los falsos negativos de la prueba (12, 17, 56). Además, en términos de especificidad, hay que tener presente que pocos estudios realizaron un seguimiento a largo plazo de las muestras negativas, por lo que existe incertidumbre sobre su impacto en esta variable. Por ello, estos resultados deben ser interpretados con cautela (4).

En el caso de los programas europeos (9, 10), al añadir el marcador KREC a la prueba de cribado se observaron resultados contradictorios. Uno de ellos (9) obtiene una sensibilidad similar a la del resto, próxima al 100 % y en el otro (10) la sensibilidad se reduce notoriamente. Debido a la ausencia de datos no ha sido posible realizar un cálculo desglosado para cada marcador.

**Tabla 10. Sensibilidad y especificidad de los programas de cribado de la IDCG**

Estudio	País	Población cribada (n° neonatos)	Marcador cribado Punto de corte (copias/ $\mu$ l)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Zetterström 2017 (9)	Suecia	89 462	TREC <10 KREC <6	100 <sup>a</sup>	99,90 <sup>a</sup>
De Felipe 2017 (10)	España	8 814	TREC <6 KREC <4	13,2 <sup>a</sup>	99,94 <sup>a</sup>
Rechavi 2017 (11)	Israel	177 277	TREC <23	100	99,97
Kwan 2015 (13)	EUA (Navajo)	7 900	TREC <40 inicial <25 repetición	100	99,98
Kwan 2013 (14)	EUA (California)	993 724	TREC <40 inicial <25 repetición	92,3	99,98
Kwan 2014 (17)	EUA (Wisconsin)	340 037	TREC <40	100	99,96
Vogel 2014 (15)	EUA (New York)	485 912	TREC $\leq$ 200 inicial $\leq$ 125 repetición	100	99,90

Fuente: elaboración propia.  
a: resultados de la combinación TREC/KREC.

Como se comentó anteriormente (apartado 4.1.6) entre los diferentes programas de cribado incluidos, se observaron ciertas diferencias en la

utilización de TREC como marcador y en los algoritmos de cribado (tabla 7). Estas variaciones no parecen haber impactado de manera importante en la sensibilidad y especificidad de la prueba, pero sí parecen haber influido en primera instancia, en el número de retest y, en segundo lugar, en el número de rellamadas y casos enviados a confirmación diagnóstica.

De forma global, el número de muestras que se enviaron a confirmación diagnóstica fue relativamente bajo y supuso aproximadamente el 0,05 % del total. En el 40 % de las muestras enviadas se confirmó enfermedad, sin embargo, solo el 4 % fueron IDCGs y cerca del 36 % diagnósticos incidentales (TCL). La tasa global de rellamadas fue del 0,14 % aunque muy variable entre los estudios (tabla 11), llegando a alcanzar el 0,30 %-0,40 % (11, 12, 15). Entre el 40 % y el 60 % de las rellamadas se realizaron en niños nacidos de forma prematura (<37 semanas de gestación) y en aproximadamente el 20 % las madres recibían tratamiento inmunosupresor (9, 16). Estos resultados pueden deberse a la falta de un protocolo especial para los casos prematuros (11, 12), a la modificación del punto de corte del retest durante la realización del estudio (11) o a una muestra inicial inadecuada (9). Los valores más extremos se registraron en los programas de California (14) y New York (15), con tasas de rellamadas del 0,08 % y 0,36 % respectivamente. En ambos programas se utilizaron puntos de cortes diferentes entre la prueba inicial y el retest, sin embargo, en New York el valor de corte fue muy superior (California: <40 inicial y <25 retest *versus* New York: <200 inicial y <125 retest).

Algunos investigadores sugieren que añadir el marcador KREC a la prueba de cribado permitiría, además de identificar otro tipo de IDPs de pronóstico grave, incrementar la eficacia diagnóstica de fenotipos específicos, como la deficiencia de ADA-1. Sin embargo, otros autores consideran que su inclusión podría aumentar de forma sustancial la tasa de falsos positivos y generar un número inaceptable de retest. Los programas incluidos en esta revisión que utilizaron la combinación de ambos marcadores obtuvieron resultados acordes a la tasa global (0,11 % *vs* 0,14 %). Sin embargo, si se analizan por separado las rellamadas producidas por cada marcador, se obtienen resultados contradictorios: en Estocolmo la mayoría de las rellamadas fueron consecuencia exclusiva del bajo nivel de KREC y en España se debieron a TREC (9, 10).

**Tabla 11. Tasa de rellamada**

Estudio	Población cribada (n° neonatos)	Tasa rellamada (% casos)	Envío confirmación (n° casos)	Casos confirmados	
				IDCG	TCL
Zetterström 2017 (9)	89 462	TREC: 0,04 % (25/696)	25	2	23
		TREC/KREC: 0,13 % (93/696)	93	2	91
SIMMESN 2017 (56)	6 307	TREC/KREC: 0,13 % (8)	No indica	0	No indica
De Felipe 2017 (10)	8 814	TREC/KREC: 0,11 % (10)	5	0	5
Rechavi 2017 (11)	177 277	TREC: 0,3 % (561)	46	8	27
Chien 2015 (12)	106 391	TREC: 0,40 % (432)	24	2	16
Navajo Nation (13)	7900	-	10	4	1
Wisconsin (16)	207 696	TREC: 0,14 % (292)	72	2	33
California (14)	993 724	TREC: 0,08 % (806)	161	12	38
New York (15)	485 912	TREC: 0,36 % (1745)	531	10	87
Colorado (17)	70 989	No indica	10	1	4
Connecticut (17)	57 136	No indica	22	3	9
Delaware (17)	11 202	No indica	9	1	4
Massachusetts (17)	293 371	No indica	63	4	51
Michigan (17)	162 528	No indica	114	2	78
Mississippi (17)	37 613	No indica	5	1	5
Texas (17)	183 191	No indica	249	2	82
<b>Total TREC</b>	<b>2 899 513</b>	<b>0,14 % (3 947)</b>	<b>1 414</b>	<b>54</b>	<b>531</b>
<b>Total TREC/KREC</b>	<b>104 583</b>	<b>0,11 % (111)</b>	<b>103</b>	<b>2</b>	<b>96</b>

Fuente: elaboración propia. IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; TCL: linfopenia de células T.

Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en España se registraron 410 583 nacimientos en 2016. Si la tasa de rellamada global para TREC es próxima al 0,14 %, al año sería necesario rellamar aproximadamente

a 575 RN, se enviarían a confirmación diagnóstica unos 205 casos y se confirmarían aproximadamente 8 casos de IDCG. Con la combinación de ambos marcadores (TREC/KREC), al año sería necesario rellamar a unos 452 RN, se enviarían a confirmación cerca de 410 RN y se confirmarían aproximadamente 8 casos de IDCG. Estos resultados se basan en una estimación muy general, por lo que deben ser interpretados con cautela.

### 5.2.3 Tasa de falsos positivos y VPP

Para poder realizar una comparación objetiva entre los estudios, se ha considerado falso positivo (FP) a todo recién nacido que obtiene un resultado normal en las pruebas de confirmación después de obtener un resultado positivo en el proceso de cribado. Por tanto, se ha considerado FP a aquella muestra que habiendo obtenido un resultado TREC por debajo del umbral de corte con un valor normal para su control, no obtuvo confirmación diagnóstica de IDCG, independientemente de la detección de otras inmunodeficiencias o TCL.

En la tabla 12 se recoge el número absoluto y porcentaje de FP en los estudios que tienen datos disponibles. La mayoría de los estudios revisados encontraron algún caso de FP, encontrándose una tasa muy variable (0,012 % al 0,20 %), lo que redujo el valor predictivo positivo de la prueba. Estos resultados concuerdan con trabajos recientes que muestran que el cribado de la IDCG mediante la cuantificación de TRECs tiene un bajo VPP (4, 83).

Para el conjunto de estudios incluidos, el porcentaje de FP fue del 0,04 %, es decir, aproximadamente 40 RN por cada 100 000 neonatos al año. Si analizamos por separado el porcentaje de FP obtenidos solo con TREC y con la asociación TREC/KREC la diferencia es casi dos veces superior.

Entre las causas más frecuentes de FP, además de los diferentes algoritmos y umbrales de corte utilizados destacaron, la capacidad de la prueba para identificar síndromes asociados a TCLs y la prematuridad al nacer. Para reducir los FP, algunos de los programas de cribado establecieron un protocolo diferente para los RN prematuros, recogiendo una nueva muestra en la semana 37 para repetir la prueba o umbrales de corte inferiores a los utilizados con los RN a término (15, 17). En su mayoría estos programas obtuvieron VPP muy bajos y similares al resto de estudios.

La literatura apoya la existencia de una asociación directa entre el nivel de TREC y la edad gestacional/peso al nacer. En los neonatos pre término se observan recuentos de TREC muy bajos que en la mayoría de los casos se

normalizan de forma espontánea a partir de la semana 37. Sin embargo, no existe un claro consenso sobre el manejo clínico de estos pacientes. Mientras que algunos autores consideran que todos los RN que presenten valores indetectables de TREC en la prueba inicial se deberían enviar a confirmación diagnóstica, independientemente de la edad gestacional (15), otros realizan un seguimiento cada 2 semanas y/o repiten la prueba al alcanzar la edad gestacional de 37 semanas.

**Tabla 12. Número absoluto y porcentaje de falsos positivos**

Estudio	Población cribada	Marcador cribado	VP (n)	FP (n)	%FP	%VPP
Zetterström <sup>†</sup> 2017 (9)	89 462	TREC/KREC	5 <sup>†</sup>	88 <sup>†</sup>	0,10	12,5
De Felipe <sup>‡</sup> 2017 (10)	8 814	TREC/KREC	5 <sup>‡</sup>	5 <sup>‡</sup>	0,056 <sup>‡</sup>	-
Rechavi 2017 (11)	177 277	TREC	8	38	0,021	17,4
Chien 2015 (12)	106 391	TREC	2	22	0,20	8,3
Kwan 2015 (13) (Navajo)	7 900	TREC	4	1	0,012	80
Kwan 2014 (17) (California)	1 384 606	TREC	23	183	0,013	11,2
Kwan 2014 (17) (Wisconsin)	340 037	TREC	4	104	0,03	3,7
Vogel 2014 (15) (New York)	485 912	TREC	10	468	0,096	2,1
Kwan 2014 (17) (Colorado)	70 989	TREC	1	9	0,013	10
Kwan 2014 (17) (Connecticut)	57 136	TREC	3	19	0,033	13,2
Kwan 2014 (17) (Delaware)	11 202	TREC	1	8	0,071	11,1
Kwan 2014 (17) (Massachusetts)	293 371	TREC	4	59	0,020	6,3
Kwan 2014 (17) (Michigan)	162 528	TREC	2	112	0,069	1,8
Kwan 2014 (17) (Mississippi)	37 613	TREC	1	4	0,010	20
Kwan 2014 (17) (Texas)	183 191	TREC	2	247	0,13	0,8
<b>Total TREC</b>	<b>3 419 429</b>		<b>67</b>	<b>1 300</b>	<b>0,038</b>	<b>4,9</b>
<b>Total TREC/KREC</b>	<b>98 276</b>		<b>8</b>	<b>67</b>	<b>0,07</b>	<b>10,6</b>

Fuente: elaboración propia. IDCG: inmunodeficiencia combinada grave; TCL: linfopenia de cél T.

†: resultados para la IDCG = 2 VP; 0,025 %FP. Para TREC = 23FP; para KREC = 65FP. VPP para IDP = 5,4.

‡: resultados para la IDCG = 0 VP; 0,06 %FP. Para TREC = 3FP; para KREC = 2FP. VPP para IDP = 50.

En la práctica clínica, además de la sensibilidad y especificidad se suelen utilizar los valores predictivos, positivo y negativo (VPP y VPN). Estos indican la probabilidad de padecer o no una enfermedad una vez conocido el resultado. Dependen de la prevalencia de la enfermedad, de manera que, si ésta es baja, como es el caso de la IDCG, el VPP tiende a ser bajo porque, al haber mayor número de personas sanas, se incrementa el número de falsos positivos.

En base a los datos analizados el valor predictivo positivo VPP de la prueba obtenido fue bajo y próximo al 5 %, lo que significa que con una probabilidad del 5 % un resultado positivo indicaría enfermedad y el VPN fue próximo al 100 %. La mitad de los programas no superaron el 10 % de VPP, y el resto osciló entre el 11 % y el 20 % a excepción del programa Navajo que alcanzó el 80 % (pero es un *outlier*) (13). Al analizar por separado el VPP obtenido solo con TREC y con la asociación TREC/KREC se observa que la diferencia fue dos veces mayor. Esto se debe, en parte, al amplio espectro de síndromes asociados a TCL que se detectan con la prueba de cribado, cuya prevalencia es muy superior a la de la IDCG.

Estos resultados son una estimación y proceden de un reducido número de estudios, por lo que deben ser interpretados con cautela.

#### 5.2.4 Falsos negativos de la prueba

El número de falsos negativos (FN) se suele considerar un importante indicador del rendimiento de un programa de cribado neonatal. Sin embargo, para conocer el número real de FN sería necesario realizar un seguimiento a largo plazo de todos los pacientes hasta la adolescencia y disponer de una base de datos que recoja todos los individuos diagnosticados clínicamente. Sin embargo, muchos de los programas incluidos son experiencias piloto de corta duración, y no especifican claramente si han realizado o no un seguimiento de los casos negativos, lo que impide determinar el número real de casos perdidos o no diagnosticados.

De todos los estudios analizados, únicamente el programa de California informó de 1 FN, que se debió a un caso de deficiencia de ADA-1 de inicio tardío que no se detectó en la prueba inicial por obtener valores de TREC normales (14). Cinco programas de cribado especifican no haber obtenido ningún caso de FN (9, 11, 13, 15, 16) y el resto no aporta ningún dato.

El cribado mediante la cuantificación de TREC detecta inmunodeficiencias combinadas graves con alteración en la producción y función de las células T y, un amplio espectro de síndromes asociados a deficiencias en las células T (TCL) como la Trisomía 21, Síndrome CHARGE o ataxia telangiectasia, entre muchas otras. Sin embargo, y a pesar de que la linfopenia de células T es una característica de muchas inmunodeficiencias, una limitación de la técnica es que la prueba no detecta todos los defectos graves de la función de las células T existentes, ya que aquellos en los que el proceso de reordenación del receptor de las células T esté intacto, aunque presenten alteraciones en la maduración y/o funcionamiento de estos linfocitos, no se espera que el recuento de TREC esté disminuido (14).

La literatura indica que una de las limitaciones del método es la dificultad de identificar el fenotipo de deficiencia de ADA-1. Sin embargo, de los 52 casos identificados en EUA (17), 5 fueron deficiencias de ADA-1: 3 de ellas presentaron valores TREC indetectables en la prueba inicial y de los otros dos casos no se disponen de datos (15-17). Por otra parte, en el programa sueco, uno de los dos casos detectados a través del análisis combinado TREC/KREC fue de deficiencia de ADA-1, en el que ambos marcadores presentaron valores indetectables (9).

En las tablas 13 y 14 se pueden observar las características y parámetros de validez analítica de los programas de cribado de la IDCG.



**Tabla 13. IDCG: características de los programas de cribado incluidos en la revisión (I)**

Estudio	Lugar	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (n° copias/ $\mu$ l)	Población cribada (n° neonatos)	Número de casos	Tasa de detección	Tasa de detección Por 100 000 RN
Zetterström 2017 (9)	Suecia	2013-2016	>48 horas Media: 2,8 días	TREC <10 KREC <6	89 462	2	1: 44 731	2,2
SIMMESN 2017 (56)	Italia	2016	No indica	TREC: no indica KREC: no indica	6 307	0	-	-
De Felipe 2017 (10)	España	2014-2016	3-5 día de vida	TREC <6 KREC <4	8 814	0 <sup>a</sup>	-	-
Rechavi 2017 (11)	Israel	2015-2016	24 horas de vida	TREC <23	177 277	8 <sup>b</sup>	1: 22 160	4,5
Chien 2015 (12)	Taiwan	2010-2011	<72 horas de vida	TREC <40	106 391	2	1: 53 196	1,87
Kwan 2015 (13)	Navajo Nation	2012-2014	24 horas de vida	TREC <40 (inicial) TREC <25 (repetición)	7 900	4	1: 1 975	50,6
Kwan 2014 (17)	California	2010-2013	No indica	TREC <40 (inicial) TREC <25 (repetición)	1 384 606	23	1: 60 200	1,7
Kwan 2014 (17)	Wisconsin	2008-2012	No indica	TREC <40 <sup>c</sup>	340 037	4	1: 85 009	1,2
Vogel 2014 (15)	New York	2010-2012	No indica	TREC $\leq$ 200 (125)	485 912	10 <sup>d</sup>	1: 48 591	2,0
Kwan 2014 (17)	Colorado	2012-2013	No indica	TREC $\leq$ 40	70 989	1	1: 70 989	1,4
Kwan 2014 (17)	Connecticut	2011-2013	No indica	TREC $\leq$ 30	57 136	3	1: 19 045	5,3
Kwan 2014 (17)	Delaware	2012-2013	No indica	TREC <27	11 202	1	1: 11 202	8,9
Kwan 2014 (17)	Massachusetts	2009-2013	No indica	TREC <252	293 371	4	1: 73 343	1,4
Kwan 2014 (17)	Michigan	2011-2013	No indica	TREC $\leq$ 7	162 528	2	1: 81 264	1,2
Kwan 2014 (17)	Mississippi	2012-2013	No indica	TREC <40 (inicial) TREC <25 (repetición)	37 613	1	1: 37 613	2,7
Kwan 2014 (17)	Texas	2012-2013	No indica	TREC $\leq$ 150 copias/ $\mu$ l	183 191	2	1: 91 596	1,1

Fuente: elaboración propia. En la tabla se recogen los casos de IDCG y no se tienen en cuenta otros síndromes con linfopenias de células T asociadas (no SCID).

a: se detectaron 5 IDPs, pero ninguno de IDCG. b: se detectaron 8 IDCG: 5 clásica y 3 *leaky*. c: al inicio del estudio el punto de corte era de TREC <25/ $\mu$ l y aumentó a TREC <40/ $\mu$ l en los últimos 17 meses.

d: se detectaron 10 IDCG: 9 clásica y 1 *leaky*.

**Tabla 14. IDCG: características y validez analítica de los programas de cribado incluidos en la revisión (II)**

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/μl)	Población Cribada (n° neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n)	%FP	%S	%E	%VPP	%VPN
Zetterström 2017 (9)	2013-2016 Estocolomo	>48 horas de vida Media: 2,8 días	TREC <10 KREC <6	89 462	-	2 <sup>a</sup>	-	23	0,025	-	-	8	-
					89 369	5	0	88	0,1	100	99,9	5,4	100
SIMMESN 2017 (56)	2016 Italia	No indica	TREC: no indica KREC: no indica	6 307		0							
De Felipe 2017 (10)	2014-2016 España	3-5 día de vida	TREC <6 KREC <4	8 814		0 <sup>b</sup>		3	0,04	-	-	-	-
						5	5	0,06	13,2	99,9	50	99	
Rechavi 2017 (11)	2015-2016 Israel	24 horas de vida	TREC <23	177 277	177 231	8 <sup>c</sup>	0	38 <sup>c</sup>	0,02	100	99,97	17,4	100
Chien 2015 (12)	2010-2011 Taiwan	<72 horas de vida	TREC <40	106 391 <sup>d</sup>	-	2	-	22 <sup>d</sup>	0,2	-	-	8,3	-
Kwan 2015 (13)	2012-2014 Navajo	24 horas de vida	TREC <40 (inicial) TREC <25 (repetición)	7 900	7 895	4	0	1	0,012	100	99,98	80	100
Kwan 2013 (14)	2010-2012 California	No indica	TREC <40 (inicial) TREC <25 (repetición)	993 724	993 562	12 <sup>e</sup>	1	149	0,014	92,3	99,98	7,5	99,99
Kwan 2014 (17)	2008-2012 Wisconsin	No indica	TREC <40 <sup>f</sup>	340 037	339 929	4	0	104	0,03	100	99,96	3,7	100

Estudio	Periodo Estudio	Edad de cribado	Marcador cribado Puntos de corte (copias/μl)	Población Cribada (n° neonatos)	VN (n)	VP (n)	FN (n)	FP (n)	%FP	%S	%E	%VPP	%VPN
Vogel 2014 (15)	2010-2012 New York	No indica	TREC <125(200)	485 912	485 434	10	0	468	0,096	100	99,90	2,1	100
Kwan 2014 (17)	2012-2013 Colorado	No indica	TREC ≤40	70 989	-	1	-	9	0,013	-	-	10	-
Kwan 2014 (17)	2011-2013 Connecticut	No indica	TREC ≤30	57 136	-	3	-	19	0,033	-	-	13,2	-
Kwan 2014 (17)	2012-2013 Delaware	No indica	TREC <27	11 202	-	1	-	8	0,071	-	-	11,1	-
Kwan 2014 (17)	2009-2013 Massachusstes	No indica	TREC <252	293 371	-	4	-	59	0,020	-	-	6,3	-
Kwan 2014 (17)	2011-2013 Michigan	No indica	TREC ≤7	162 528	-	2	-	112	0,069	-	-	1,8	-
Kwan 2014 (17)	2012-2013 Mississippi	No indica	TREC <40/μl inicial TREC <25/μl repetición	37 613	-	1	-	4	0,010	-	-	20	-
Kwan 2014 (17)	2012-2013 Texas	No indica	TREC ≤150 copias/μl	183 191	-	2	-	247	0,13	-	-	0,8	-

Fuente: elaboración propia. a: teniendo en cuenta solo el marcador TREC se detectaron 2 IDCG. Al combinar TREC/KREC se confirmaron 5 IDPs (incluidos los IDCG). b: teniendo en cuenta ambos marcadores (TREC/KREC) se confirman 5 IDPs, pero ninguno es IDCG. c: el programa de cribado identificó 8 IDCG (5 clásicas y 3 *leaky*) y, además, 13 RN que con síndromes congénitos con grado variable de linfopenia de células T: 4 síndrome Down, 2 Síndrome Di George, 1 múltiples anomalías congénitas y 4 TCL secundarias. d: debido a una discordancia importante en los datos publicados por los autores no fue posible calcular el resto de variables. Además, se identificaron 16 síndromes y/o condiciones de alto riesgo que cursaron con linfopenia grave de células T. e: el programa identificó 12 IDCG (10 clásicas y 2 *leaky*), 1 RN Síndrome Omenn y 35RN con enfermedades asociadas a linfopenias T (diagnósticos secundarios). f: al inicio del estudio el punto de corte era de TREC <25/μl y aumentó a TREC <40/μl en los últimos 17 meses.

## 5.2.5 Beneficios del cribado de IDCG

Se considera beneficio a la prevención de la mortalidad y la morbilidad en los RN con diagnóstico confirmado que precisan tratamiento, que no hayan sido diagnosticados anteriormente, y que durante el seguimiento permanecen asintomáticos.

Para poder estimar el porcentaje de pacientes potencialmente beneficiados por el cribado es necesario conocer el número en los que el tratamiento en fase de latencia evitó la aparición de síntomas o la mortalidad.

La evidencia disponible sobre la efectividad del cribado de las IDCG es de baja calidad, con un reducido número de casos y a veces únicamente de tipo indirecta. De los 67 casos de IDCG diagnosticados entre todos los programas de cribado, en el momento del diagnóstico el 94 % estaba asintomático. La instauración precoz del tratamiento con TPH permitió un desarrollo normal y buen estado de salud en el 85 %.

### Prevención de la mortalidad

Con respecto a la prevención de la mortalidad, la literatura indica que en ausencia de un programa de cribado la detección de la enfermedad se realiza habitualmente en la fase sintomática de la enfermedad, lo que disminuye la probabilidad de éxito del TPH con una supervivencia que no supera el 45 % el primer año de vida. Por el contrario, si el TPH se realiza de forma precoz y mientras el niño es asintomático la probabilidad de éxito y supervivencia aumenta hasta el 94 %. Sin embargo, no se especifica qué porcentaje fallece a pesar del tratamiento. En base a los datos analizados en esta revisión, se indica que en los primeros años tras el TPH ( $\leq 2$  años) la mortalidad fue próxima al 10 % como consecuencia de infección por citomegalovirus, compromiso respiratorio y enfermedad hepática obstructiva intestinal. A más largo plazo (2-6 años) la literatura indica una mortalidad tardía entre el 2 % y el 9 % debida en su mayoría a la enfermedad de injerto contra huésped o por una reconstitución inmune deficiente. En la mayoría de los estudios en los que los datos están disponibles, de forma general indican que tras el TPH la evolución de los RN detectados fue buena y que presentaron buen estado de salud al finalizar el estudio. Sin embargo, el periodo de seguimiento en la mayoría fue breve y osciló entre 1 y 3 años. Los fallecimientos post-TPH se produjeron entre los 4 meses y los 15 meses de edad. Se describió el fallecimiento de un RN sintomático que recibió un TPH a los 5 meses de edad y desarrolló infección y enfermedad de injerto contra huésped que hizo necesario TPH de refuerzo a los 13 meses. Continuó con complicaciones y falleció a los 15 meses de edad (9, 11, 13-15, 17).

Por otra parte, el programa piloto de cribado realizado en Asia (12) informó que todos los casos identificados a través de la clínica fallecieron comparado con la cohorte de RN cribada en la que todos los neonatos detectados y tratados de forma precoz sobrevivieron (12). En la cohorte cribada (106 391 RN) se confirmaron 3 IDCG que recibieron TPH entre los 2 y 5 meses de edad. En la evolución de estos pacientes no se registró ningún fallecimiento, y en general su pronóstico fue favorable. Mediante el diagnóstico clínico detectaron 2 casos (entre cerca de 200 000 RN). El primero, presentaba mutación en el gen *IL2RG* y falleció consecuencia de una neumonía por virus parainfluenza III a los 4 meses de edad, y el segundo falleció a los 3 meses de edad y antes de obtener el diagnóstico molecular.

También se sugiere que el diagnóstico precoz tiene el potencial de reducir la morbilidad asociada a la extrema susceptibilidad de contraer infecciones, al evitar lesiones iatrogénicas graves o la administración de vacunas con virus vivos atenuados antes de los 2 meses de edad, entre otros. Además se indica que, si el diagnóstico se realiza de forma tardía, incluso después de realizar un TPH con éxito, el daño orgánico causado por múltiples infecciones graves antes del diagnóstico pueden ocasionar problemas de salud irreversibles a largo plazo (53). Debido al corto periodo de seguimiento de los estudios incluidos y a la ausencia de datos no ha sido posible realizar un análisis más exhaustivo.

#### Periodo de latencia

La enfermedad debe disponer de un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente para que sea factible la realización del proceso de cribado completo y, además, debe cumplirse en la mayoría de los casos de la enfermedad (>80 %). De forma general, la muestra de sangre seca en papel se recoge de media, a los 3 días de vida. La clínica es inespecífica y suele aparecer en los 2 primeros meses de vida (edad promedio): retraso de crecimiento, infecciones recurrentes y graves o diarrea crónica, entre otros. La edad media al diagnóstico es próxima a los 4,5 meses de edad. Según los resultados de este informe, el 4,5 % de los casos falleció en el periodo perinatal (síndrome Pallister-Killian, enfermedad respiratoria e intestinal y problemas médicos no descritos que impidieron realizar TPH). La mortalidad global fue del 15 % y sucedió entre los 4 y 15 meses de vida (9, 11, 13-15, 17). En base a estos resultados, la enfermedad cumpliría este criterio, pero se basa en una estimación por lo que debe ser interpretada con precaución.

## Eficacia del tratamiento

Sin tratamiento, la mayoría de los niños fallecen en el primer año de vida en su mayoría por infecciones. La identificación precoz de la IDCG reduciría la probabilidad de contraer infecciones ya que permitiría administrar precozmente el tratamiento que se considera curativo (TPH). La literatura indica que el momento óptimo de realizar el TPH es antes de los 3-4 meses de edad y mientras permanece asintomático. De los 67 casos identificados por cribado, el 35 % era asintomático en el momento del TPH y el 6 % había desarrollado previamente alguna complicación (información disponible del 41 %). Entre los asintomáticos, el TPH se realizó con éxito en el 92 % que sobrevivieron y presentaron buena evolución, aunque el 12,5 % desarrolló alguna infección y enfermedad de injerto contra huésped. El éxito del TPH se redujo al 75 % entre los que previamente habían desarrollado alguna complicación. Por otra parte, se informa que tres pacientes no recibieron TPH y todos ellos fallecieron en el periodo perinatal (17). En base a estos resultados, se considera que el tratamiento de la enfermedad disponible cumple con el criterio de implementación, al considerar que su administración precoz en fase de latencia resulta más eficaz que en fase clínica.

## Prueba de cribado

El marcador TREC, es indicativo de la IDCG, pero no exclusivo ya que otras alteraciones y/o síndromes que cursan con linfopenia de células T se asocian con recuentos bajos y por tanto obtendrían un resultado positivo en la prueba, por lo que su inclusión en un programa de cribado estaría asociado a una tasa importante de rellamadas y de falsos positivos ya que la incidencia de estas patologías es unas 8 veces superior a la de la IDCG. También, hay que tener en cuenta que es posible que no se identifiquen algunos pacientes que presenten fenotipos de inicio tardío, especialmente la deficiencia de adenosina deaminasa (ADA), así como los portadores de la enfermedad o pacientes con IDCG sin linfopenia T como los defectos de *ORAI1* o *CARD11*, entre otros. Por esta razón, se considera que cumple parcialmente el criterio de implementación.

Por otra parte, se desconoce el impacto que la inclusión de la IDCG en un programa de cribado tendría sobre la prevalencia. En esta revisión no se ha localizado evidencia que compare la prevalencia de la enfermedad antes y después del cribado. Sin embargo y dado que se trata de una enfermedad rara que tradicionalmente se diagnostica a través de la clínica, no se considera que el cribado impacte de forma importante en la prevalencia.

## 5.2.6 Evaluación económica

Para que la intervención sea coste-efectiva, el programa de cribado debe producir un beneficio en salud, generalmente medido en años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC), con un coste para el sistema razonable. En España, la cantidad máxima que se considera adecuada invertir por unidad de efectividad en salud en el sistema sanitario, es decir, el umbral de coste-efectividad por AVAC se sitúa en torno a 20 000 € - 25 000 € (84).

En la búsqueda bibliográfica se recuperaron tres evaluaciones económicas con resultados contradictorios que consistieron en dos modelos de decisión (4) (8) y en un modelo Markov (5). Todas evaluaron la posibilidad de incluir el cribado de la IDCG mediante el estudio de TREC por PCR a sus respectivos programas nacionales/estatales de cribado. Compararon el beneficio en salud y el coste-efectividad (coste-efectividad incremental, *incremental cost-effectiveness ratio* (ICER)) de la estrategia del cribado frente al no cribado. Además, tuvieron en cuenta los síndromes que cursan con linfopenia variable de células T que la prueba es capaz de detectar (TCL) y todos los costes asociados a las pruebas de confirmación, tratamiento precoz y tardío, hospitalización o visitas médicas, entre otros. Utilizaron valores de sensibilidad y especificidad de la prueba de cribado muy elevados, del 100 % y 99 % respectivamente, y asumieron que la supervivencia de los pacientes identificados de forma precoz mejora comparado con los diagnosticados más tarde.

El modelo de decisión realizado en UK (4), se realizó desde la perspectiva del sistema de salud y social y aplicó una tasa de descuento del 3,5 % anual. El modelo estimó que la implantación del cribado de la IDCG tendría una alta probabilidad de llegar a ser coste-efectiva, con un coste anual de 3,2 millones de libras (costes 2014-2015) y un ICER de 17 600 £ por año de vida ajustado por calidad (AVAC). El modelo asumió que cada año se identificarían con el cribado 17 casos IDCG, de los cuales el 30 % podrían detectarse clínicamente. Sin cribado fallecerían 8 RN y con el cribado se reducirían a 2. Unos 310 RN se enviarían a confirmación, de los cuales aproximadamente 260 obtendrían un resultado FP y 26 un diagnóstico de TCL.

El modelo Markov realizado por el IHE (5) analizó el coste-efectividad e impacto presupuestario de la incorporación de 5 enfermedades: galactosemia (GALT), anemia de células falciformes (SCD), tirosinemia tipo I (TYR), homocistinuria (HCY) e IDCG. Asumió un horizonte temporal desde el nacimiento hasta los 80 años y una tasa descuento anual del 5 %. El estudio indicó que el cribado de cualquiera de las 5 enfermedades, solas o

combinadas, se asoció a beneficios en salud, pero con costes adicionales para el sistema, es decir, ninguna fue coste-efectiva. Al analizar cada enfermedad por separado, la estrategia de incluir la IDCG resultó la menos coste-efectiva: el incremento de coste por paciente cribado fue de 13,89 dólares canadienses (CAD\$ de 2015), presentó un ICER de 332 360 CAD\$ por año de vida ganado (AVG) y su impacto presupuestario fue de 5,65 millones de CAD\$ en 5 años. Cuando la IDCG se combinó con otras enfermedades, el ICER osciló entre 5 552 CAD\$ con la combinación SCD+IDCG y 8 095 CAD\$ con la combinación GALT+TYR I+SCD+IDCG. La opción de añadir las 5 enfermedades se asoció con un coste adicional por paciente de 8 155 CAD\$ (ICER) y tendría un impacto presupuestario estimado en 15,82 millones de dólares canadienses en 5 años.

Finalmente, el estudio de coste-efectividad consistió en un modelo de decisión realizado desde la perspectiva del sistema de salud, que asumió una tasa de descuento del 3 % anual y un horizonte temporal de 5 años. El modelo estimó que se identificarían 1,49 casos de IDCG con el cribado, de los cuales el 30 % podrían detectarse clínicamente y 6,19 casos de TCL. Indica que aproximadamente, con el cribado se evitaría la muerte de un IDCG cada 2-3 años. Sugiere un ICER de 35 311 \$ (US dólares de 2012) por AVG (8). Consideran el programa coste-efectivo, a pesar del bajo número de casos detectados y muertes evitadas. A continuación, se resumen los principales resultados económicos (tabla 15):

**Tabla 15. Resultados de los estudios económicos**

Estudio	Modelo	Coste/ test	ICER	Años vida ganados	Coste total programa
UK NSC 2017 (4, 68)	Árbol decisión 780 835 RN Prevalencia IDCG: 1:49 000	3,50 £ (4,77 €)	17 600 £ / AVAC (23 978,20 €)	517	3,2 millones £ / año (4,4 millos €/ año)
IHE 2016 (5)	Markov - Prevalencia IDCG: 1:58 000	15,02 CAD\$ (9,93 €)	332 360 CAD\$ / año de vida (219 872,98 €)	0,00004	5,35 millones CAD\$ / 5 años (3,5 millones € / 5 años)
Ding 2016 (8)	Árbol decisión 86 600 RN Prevalencia IDCG: 1:58 000	8,16 <sup>a</sup> US\$ (6,18 €)	35 311 US \$ / año de vida (26 762,92 €)	555	3,3 millones US \$ / año (2,5 millones € / año)

Fuente: elaboración propia.

£: libras de 2015; CAD\$: dólares canadienses de 2015; US \$: dólares americanos de 2015.

a: de forma rutinaria se analizan 2 muestras por paciente.



## Resumen del cribado de la inmunodeficiencia combinada grave

- Los estudios recuperados presentan una baja calidad metodológica correspondiéndose con cohortes prospectivas sin grupo de comparación. El riesgo de sesgo fue bajo para los dominios prueba índice y selección de pacientes y se estimó un riesgo dudoso para la prueba de referencia. Con respecto a la aplicabilidad, en algunos estudios se bajó calidad en la prueba índice por las variaciones realizadas en los protocolos.
- La IDCG es una enfermedad genéticamente heterogénea que afecta a la inmunidad celular y humoral. La fisiopatología y biología molecular varía entre las diferentes formas, sin embargo, la disfunción de las células T es la característica común, y en función de la causa genética, otras células inmunitarias pueden estar afectadas (linfocitos B y *natural killer*). El organismo pierde la capacidad de responder de forma eficaz a los agentes invasores y se vuelve extremadamente susceptible a las infecciones.
- Según el fenotipo inmunológico se establecen dos categorías: TB<sup>+</sup> y TB<sup>-</sup>. Ambas incluyen diversas formas, con o sin presencia de linfocitos *natural killer*, y en función del grado de actividad o respuesta proliferativa de las células T en: a) IDCG clásica, que presenta un recuento muy bajo de células T/ $\mu$ L y disfunción total; b) atípicos o *leaky*, que se asocian a recuentos de células T entre 300-1500/ $\mu$ L y pérdida parcial de la respuesta proliferativa.
- Se estima que la prevalencia de la IDCG en el mundo es próxima a 1 caso por cada 51 000 nacidos vivos, con la confirmación de 67 casos para el periodo 2008-2016.
- La deficiencia de la cadena  $\gamma$ c (X-IDCG) es la más frecuente, que afecta al 45 % de los casos y sigue un patrón de herencia ligado al sexo (*X-linked*). El resto de fenotipos se heredan de forma autosómica recesiva, entre los que destacan por su frecuencia la deficiencia de adenosina deaminasa 1 (*ADA-1*), la deficiencia cianasa Janus 3 (*JACK3*) o la deficiencia del receptor de la cadena alfa del receptor *IL7RA*.
- Los RN son asintomáticos al nacer con una edad promedio al inicio de los síntomas de 2 meses. Destacan las infecciones, generalmente graves (neumonía, meningitis o sepsis), otitis media y diarrea crónica, que produce pérdida de peso importante, malnutrición y retraso en el crecimiento. Entre las manifestaciones de carácter no inmunológico se incluye daño cognitivo y del desarrollo o problemas neuroendocrinos, entre otros. La edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 4,5 meses.
- El objetivo del tratamiento se centra en la prevención de las infecciones y en la restauración de la función inmunológica. Las primeras medidas

incluyen el aislamiento del paciente, evitar la administración de vacunas con microorganismos vivos atenuados y, en su caso, terapia profiláctica antibiótica. El tratamiento estándar y única opción curativa es el trasplante alogénico de células madre o precursores hematopoyéticos (TPH).

- La IDCG presenta una elevada morbi-mortalidad. Sin tratamiento, la mayoría no sobrevive el primer año de vida. Sin embargo, con un diagnóstico y tratamiento precoz su pronóstico es bueno, especialmente si el TPH se realiza en los 3-4 primeros meses de vida y mientras permanece asintomático.
- El diagnóstico se realiza en base a la clínica presente y pruebas inmunológicas de laboratorio o mediante cribado neonatal a través de tecnologías de qPCR, con las que se cuantifica el número de círculos de escisión del receptor de células T (TREC) en muestra de sangre seca en papel.
- Se necesitan pruebas confirmatorias que incluyen hemograma completo, citometría de flujo y análisis genético.
- En base a los estudios que aportan los datos necesarios, la sensibilidad estimada fue del 100 % excepto en un estudio que registró un FN, la especificidad y VPN fueron muy próximos al 100 %, aunque hay que interpretar estos resultados con cautela ya que los estudios no realizan una verificación de los resultados negativos.
- La tasa global de rellamadas fue del 0,14 % y muy variable entre los estudios. El 0,05 % de ellos se envió a confirmación diagnóstica y en el 40 % se confirmó la enfermedad (4 % IDCG y 36 % TCL). El VPP fue bajo, no superó el 5 % y muy variable debido a la obtención de FP.
- En los programas de cribado neonatal, la ausencia de TREC se utiliza como marcador principal de IDCG, con independencia de la causa genética. Sin embargo, alteraciones o síndromes que cursen con linfopenia variable de células T, que se asocian a recuentos TREC reducidos, no serán diferenciadas y obtendrán un resultado positivo, lo cual representa una limitación del método.
- Los casos detectados en los programas de cribado se encontraban en su gran mayoría asintomáticos en el momento del diagnóstico. La instauración del tratamiento precoz con TPH permitió una evolución normal y buen estado de salud.
- A día de hoy, no existen estudios comparativos. En base a asunciones indirectas y a los datos descriptivos presentados se puede suponer que el diagnóstico y tratamiento precoz en fase asintomática, reduce el riesgo de morbi-mortalidad neonatal.

# 6 Conclusiones finales

Cumplimiento de los requisitos para la implantación de programas de cribado poblacional (2)			
	Principios de cribado	Respuesta	Cumplimiento
Enfermedad	¿Es la enfermedad a cribar un problema para la salud?	<p>Tanto la incidencia exacta al nacer como la prevalencia son desconocidas, si bien, los programas de cribado estiman que a nivel mundial podría afectar a un caso por cada 51 000 RN. Existen variaciones geográficas y raciales, y se estima mayor frecuencia entre los hombres y en poblaciones con alto grado de consanguinidad.</p> <p>La IDCG se considera una enfermedad grave. Sin tratamiento, presenta una elevada morbi-mortalidad, en la que la mayoría de los pacientes fallecen en el primer año de vida.</p>	√
	<p>¿La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos?</p> <p>¿Se conoce bien la historia natural de la enfermedad?</p>	<p>La IDCG se caracteriza por una serie de defectos congénitos genéticamente heterogéneos que afectan a la inmunidad celular y humoral. La mayoría se heredan de forma autosómica recesiva, excepto la deficiencia de la cadena gamma común del receptor de las interleucinas (<i>X-linked</i>) que se hereda ligada al cromosoma X. Los pacientes presentan una característica común, la alteración del desarrollo y función de los linfocitos T mediante el bloqueo de la diferenciación y proliferación en su paso por el timo. En función de la causa genética pueden estar afectadas otras células inmunes (células B y/o <i>natural killer</i> (NK)). En base a la proteína codificada por el gen alterado se conocen varios mecanismos patogénicos. El resultado final, es que la respuesta inmune del organismo se ve gravemente afectada, pierde la capacidad de responder de forma eficaz a los agentes invasores y se vuelve extremadamente susceptible a las infecciones.</p> <p>La enfermedad es asintomática al nacer y la clínica suele aparecer en los 2 primeros meses de vida. Entre los síntomas más frecuentes destacan infecciones graves (neumonía, meningitis y sepsis), otitis media y diarrea crónica que produce pérdida de peso importante, malnutrición y retraso del desarrollo. También existe una elevada susceptibilidad a infecciones oportunistas (candidiasis oral y del pañal).</p> <p>La sospecha diagnóstica suele realizarse en base a la clínica presente y los hallazgos inmunológicos de laboratorio. La frecuencia y gravedad de las infecciones, la evidencia de linfopenia absoluta y reducción profunda del recuento de células T y los niveles bajos de inmunoglobulinas (Ig) son los hallazgos más característicos, pero no diagnósticos, por lo que es necesario su diagnóstico diferencial descartando multisíndromes con deficiencia variable de células T, linfopenias T secundarias, linfopenias T idiopáticas y prematuridad.</p> <p>Se conocen tres formas de la enfermedad: • clásica: en la que los pacientes tienen un recuento de células T muy reducido y existe disfunción total de las células T o ésta es muy reducida; • atípica o <i>leaky</i> que se debe a mutaciones incompletas o hipomórficas en genes que causan IDCG clásica, y que también pueden producir el Síndrome Omenn (OS) o inmunodeficiencias combinadas menos graves (CID) que la IDCG. Presentan un recuento de 300-1 500 células T autólogas / <math>\mu</math>L y producen la pérdida parcial de la respuesta proliferativa; • variante desconocida, que se caracteriza por presentar un recuento de células T similar al atípico (300-1 500 células T autólogas / <math>\mu</math>L) sin alteración en un gen IDCG conocido.</p>	√

<b>Enfermedad</b>	¿Existe un periodo de latencia detectable presente en más del 80% de los casos y lo suficientemente largo como que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado en la intervención?	<p>Si. La enfermedad es asintomática al nacer, la clínica suele aparecer a una edad de promedio de 2 meses de vida y la edad media al diagnóstico se sitúa en torno a los 4,5 meses, tiempo suficiente para que el cribado muestre su beneficio.</p> <p>Los estudios en los que los datos están disponibles, indican que prácticamente todos los casos identificados por cribado fueron asintomáticos en el momento del diagnóstico. Tras la confirmación diagnóstica se sometieron a tratamiento (trasplante de precursores hematopoyéticos, TPH), presentando en su mayoría buen pronóstico y desarrollo normal.</p> <p>El programa piloto de cribado realizado en Asia informó que los 3 RN detectados por cribado recibieron TPH entre los 2-5 meses de edad y sobrevivieron, mientras que a través del diagnóstico clínico identifican 2 RN, que fallecen en ambos casos: uno a los 3 meses de edad a causa de una neumonía y el otro a los 4 meses de edad, aunque no informa de si recibieron o no TPH.</p> <p>Del total de casos detectados por cribado (n = 67), únicamente se registraron dos RN que fallecieron antes de realización de la prueba (17).</p>	√
	¿Cuáles son las medidas de prevención y control de la enfermedad que están implantadas, y en qué grado?	En la actualidad no existen medidas de prevención primaria.	×
<b>Prueba de cribado</b>	¿Existe una prueba inicial de cribado simple y segura?	<p>La prueba de cribado consiste en la obtención y análisis de una muestra de sangre seca del talón. La obtención de la muestra es segura y sencilla, mientras que el proceso analítico es complejo y conlleva la puesta a punto de la técnica y el establecimiento de un protocolo de cribado: punto de corte específico para cada población y laboratorio, manejo de recién nacidos prematuros, entre otros. Dicho protocolo condicionará la sensibilidad y especificidad de la prueba.</p> <p>En el cribado de la IDCG se ha observado una gran homogeneidad en el método (qPCR) y marcador utilizado (círculos de escisión del receptor de células T o TREC) y cierta variabilidad en los puntos de corte y en el protocolo de los casos prematuros.</p>	√

<b>Prueba de cribado</b>	¿Es la prueba válida, fiable y eficiente?	<p>El cribado de la IDCG se realiza mediante tecnologías de PCR cuantitativas en muestras de sangre seca impregnadas en papel, mediante la cuantificación de TRECs. La ausencia o reducción de TRECs es indicativo de IDCG con independencia de la causa genética (marcador fenotípico común para la IDCG).</p> <p>Ahora bien, existen un gran número de hallazgos incidentales, ya que la prueba también detecta variantes de la IDCG, así como gran variedad de síndromes que cursan con linfopenia de células T por otras causas (TCL) como la Ataxia Telangiectasia, el Síndrome DiGeorge, CHARGE o CLOVES, la trisomía 18 o 21, linfopenias T secundarias a malformaciones congénitas (cardíacas o gastrointestinales). Esto origina falsos positivos que reducen el valor predictivo positivo de la prueba. Otras fuentes de FP son los RN que nacen de forma prematura o el tratamiento inmunosupresor de la madre, entre otros.</p> <p>La sensibilidad y especificidad de la prueba fueron elevadas y próximas al 100 % en prácticamente todos los estudios. La tasa global de rellamadas fue del 0,14 % y muy variable entre los estudios. El 0,05 % del total de RN cribados se envió a confirmación diagnóstica y en el 40 % se confirmó enfermedad (4 % IDCG y 36 % TCL). El VPP no superó el 5 % debido a la obtención de FP que supuso el 0,04 %. Únicamente se informó de un FN que se debió a un caso de deficiencia de adenosina deaminasa (ADA) de inicio tardío que no se detectó en la prueba inicial por obtener valores TREC normales, lo que refleja la elevada especificidad y VPN de la prueba.</p> <p>Estos resultados deben interpretarse con precaución debido a que no todos los estudios aportaron los datos necesarios para realizar un análisis exhaustivo y completo y algunos de ellos son estudios piloto.</p>	≈
	¿Existen datos preliminares sobre la aceptabilidad de la prueba de cribado en la población diana?	<p>La aceptación de los programas de cribado neonatales de errores congénitos es muy elevada en aquellos lugares en los que está implantado, con niveles de participación muy elevados y superiores al 90 % de la población diana. Además, el hecho de que la muestra de sangre de talón se recoge de forma rutinaria para el cribado de otras enfermedades congénitas y que su obtención es sencilla y segura facilita su participación.</p>	√
	¿Son explícitos los criterios para seleccionar las mutaciones a cribar?	<p>La prueba de cribado se basa en determinar un marcador clave, pequeños fragmentos de ADN denominados TREC (círculos de escisión del receptor de células T) mediante un test molecular (PCR) y no en el análisis del gen.</p>	NA

<b>Diagnóstico de confirmación y tratamiento</b>	¿Existe acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico de los resultados positivos a la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo?	Si. El diagnóstico se basa en la cuantificación de los círculos de escisión del receptor de células T (TREC) mediante PCR cuantitativa. Los pacientes afectados muestran un perfil característico, con recuentos de TREC muy reducidos o incluso ausentes. Para la confirmación diagnóstica se realiza hemograma completo, citometría de flujo y análisis genético. El tratamiento se centra en la prevención de las infecciones y en la restauración de la función inmunológica. Las primeras medidas preventivas incluyen el aislamiento del paciente, el evitar la administración de vacunas con virus vivos atenuados y, en su caso, tratamiento antibiótico profiláctico y/o terapia de sustitución con Ig. El tratamiento estándar y única opción curativa es el trasplante alogénico de células madre o precursores hematopoyéticos (TPH). Para fenotipos concretos también está disponible la terapia génica (ADA-1 y <i>X-linked</i> ) y la sustitución enzimática (ADA-1), aunque no son curativos.	√
	¿Existe una intervención terapéutica o preventiva efectiva que suponga una mejora del pronóstico de la enfermedad, en cuanto a supervivencia y/o calidad de vida, y que sea más efectiva si se aplica en fase de latencia que en fase sintomática?	Si. La evidencia demuestra que el trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos realizado en los primeros 3-4 meses de vida y mientras el niño es asintomático, mejora el pronóstico de los pacientes comparado con el tratamiento en fase asintomática. Se indica una supervivencia superior al 94 % cuando el TPH se realiza antes de los 3-4 meses de vida. Si se realiza a mayor edad (>3,5 meses) la supervivencia se reduce al 90 %-60 % y si además, presenta historial previo de infecciones cae al 80 % o incluso al 50 % si la infección permanece activa.	√
	¿Cuál es la atención sanitaria habitual que se ofrece a ese problema de salud?	En base a la información publicada, se recomienda que desde la sospecha diagnóstica se deberían iniciar medidas preventivas encaminadas a prevenir infecciones, como el aislamiento del paciente, tratamiento antibiótico profiláctico y evitar la administración de vacunas, especialmente aquellas que contengan virus vivos atenuados y antes del primer mes de vida.	√
<b>Programa de cribado</b>	¿Existe evidencia científica de suficiente calidad sobre la eficacia del cribado en cuanto a reducción de la mortalidad y morbilidad?	La evidencia sobre la efectividad del cribado de la IDCG es de baja calidad y se basa en estudios de tipo observacional, y en ocasiones, en programas piloto o evidencias indirectas. El único estudio comparativo indicó mayor mortalidad en los casos identificados por clínica comparado con los cribados. Ninguno sobrevivió al primer año de vida. Prácticamente, todos los casos detectados por cribado fueron asintomáticos y con TPH precoz presentaron buen estado de salud y una evolución normal.  La literatura indica que la probabilidad de éxito del trasplante y de supervivencia aumenta si se realiza de forma precoz y en fase asintomática. La mortalidad global estimada fue del 15 %, produciéndose las muertes entre los 4 y los 15 meses de edad. El periodo de seguimiento de la mayoría de los estudios fue insuficiente para valorar la morbi-mortalidad a largo plazo.	≈

Programa de cribado	¿Los beneficios previstos superan los potenciales riesgos?	<p>El balance entre el beneficio y el daño de un programa de cribado es difícil de establecer. Por una parte, están los beneficios directos sobre los RN detectados, y verdaderos positivos, en los que la detección presintomática pueda reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas, consiguiendo mejorar con ello su pronóstico vital. Dada la baja prevalencia de la IDCG, el número de RN beneficiados fue pequeño. Por otro lado, la evidencia es de baja calidad y a veces solo se dispone de evidencia indirecta. Otra cuestión es que no se dispone de suficiente información sobre los resultados de la detección precoz a largo plazo, al no disponer de estudios con suficiente tiempo de seguimiento. Otros beneficios a valorar serían los familiares y sociales, aunque un consenso importante sobre los programas de cribado en el sentido de que su justificación debe basarse únicamente en beneficio directo para el RN.</p> <p>Por otra parte, los daños derivados de un programa de cribado se concentran en los FP de las pruebas, que generan ansiedad y preocupación en los padres mientras no se obtienen los resultados definitivos. Pero sobre todo, el principal daño es el posible sobrediagnóstico y sobret ratamiento derivados de la detección de formas variantes de la enfermedad o TCL secundarias. La posibilidad de producir daño puede afectar a un número muy elevado de RN y sus familias.</p> <p>En el caso de la IDCG, con el cribado no solo se incrementa la tasa de diagnósticos de IDCG sino también de TCL, que es unas 8 veces superior (16 TCL / 100 000 <i>versus</i> 2 IDCG / 100 000) y es responsable de un alto porcentaje de FP. Estos resultados se deben sopesar frente a la mayor eficacia, en términos de reducción de la mortalidad y morbilidad, que tiene el tratamiento (TPH) cuando se administra de forma precoz y en fase asintomática.</p>	≈
	¿Cuál es la población diana definida?	La población diana serían todos los neonatos del área de referencia, siendo habitual que el programa se ofrezca a todos los hospitales y maternidades públicas y privadas, para garantizar el acceso a todos los neonatos.	√
	¿Existe una evaluación económica del programa metodológicamente adecuada?	<p>Existen tres evaluaciones económicas que muestran resultados contradictorios. A pesar del bajo número de casos detectados y muertes evitadas, dos estudios económicos consideran que el cribado de la IDCG sería coste-efectivo mientras que el tercer estudio, coincide en que el cribado proporciona beneficios en salud, pero con costes adicionales para el sistema y muy por encima de su umbral de coste-efectividad por AVAC, por lo que no lo considera coste-eficaz.</p> <p>Los valores estimados por los respectivos modelos económicos para el ICER fueron: 17 600 £, 35 311 USA\$ y 332 360 CAD\$. En España el umbral de coste-efectividad por AVAC se ha establecido en torno a los 20 000 €-25 000 €.</p>	≈
	El programa completo ¿es aceptable desde un punto de vista sanitario, social y ético?	El cribado neonatal de la IDCG se integraría dentro del programa nacional de cribado neonatal. La captación de la población se realizaría por invitación a toda la población diana, en la maternidad donde nace y en atención primaria, aquellos casos no captados en maternidad. Por otra parte, es poco probable que la ampliación del programa de cribado neonatal con la inclusión de la IDCG añada nuevas cuestiones éticas, jurídicas o sociales a las ya existentes.	√

<b>Programa de cribado</b>	¿Los resultados finales del programa están definidos y son medibles?	<p>Los principales resultados de un programa de cribado son los relativos a la reducción de la carga de la enfermedad (disminución de la morbilidad y aumento de la supervivencia y calidad de vida de las personas afectadas). Es por ello imprescindible contar con aplicaciones informáticas específicas, compuestas de bases de datos relacionadas que permitan la grabación de los datos administrativos y de las pruebas de laboratorio, así como del análisis de los resultados del programa. Esto permitirá evaluar si las actividades o procesos desarrollados se ajustan a las necesidades de salud, tanto desde la perspectiva de la población como del sistema sanitario. Además, esta información servirá de ayuda para la medición de la consecución de los objetivos, el establecimiento de prioridades y para la toma de decisiones. En el momento actual, únicamente una comunidad autónoma realiza el cribado de esta enfermedad de la que se desconoce el sistema de información implantado.</p> <p>Por otra parte, existe un documento elaborado por el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal (SICN) del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, que recoge los requisitos que debería reunir el sistema de información. Este Sistema tiene por finalidad recoger y gestionar los datos que permitan la medición de los objetivos e indicadores de calidad del programa de cribado neonatal de enfermedades endocrino metabólicas del SNS, para, en los niveles autonómico y estatal, realizar un correcto seguimiento y evaluación de dicho programa. Este sistema de información (SICN) se puso en marcha en febrero de 2015 en el que participan todas las Comunidades Autónomas aportando datos al sistema.</p>	≈
	¿Es el programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud?	<p>Este criterio hace referencia a que debe existir una valoración explícita del impacto que tendrá el programa de cribado en el sistema de salud en el que se va a integrar. Por tanto, será necesario una evaluación de la infraestructura y los recursos tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</p> <p>En el caso de la IDCG, su implantación puede verse facilitada por la sencillez de la prueba de cribado, al utilizar la misma muestra de sangre de talón que en los programas de cribado neonatal de patologías existentes. En España, el cribado de la IDCG se realiza únicamente en Cataluña.</p>	√
Fuente: elaboración propia. √: cumple el criterio; x: no cumple el criterio; ≈: lo cumple parcialmente; NA: no aplica.			



# 7 Bibliografía

- 1 Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Programas de Cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2018 [citado 03 ene 2018]. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/cribadoNeonatal.htm>.
- 2 Grupo de trabajo de la Ponencia de Cribado de la Comisión de Salud Pública. Documento Marco sobre Cribado Poblacional. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
- 3 Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med.* 2011;155(8):529-36.
- 4 UK National Screening Committee Public Health England. Systematic reviews of screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in the NHS Newborn Blood Spot Screening Programme: incidence, screening test characteristics and the effectiveness of treatments. Sheffield: The University of Sheffield; 2017.
- 5 Institute of Health Economics. Newborn blood spot screening for galactosemia, tyrosinemia type I, homocystinuria, sickle cell anemia, sickle cell/beta-thalassemia, sickle cell/hemoglobin C disease and severe combined immunodeficiency. Edmonton: Institute of Health Economics (IHE); 2016. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32016001098>.
- 6 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen: Abschlussbericht. Cologne: IQWiG; 2016. Informe N°.: S15-02. Disponible en: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32017000205>.
- 7 Health Council of the Netherlands. Neonatal screening: new recommendations. Rijnstraat: Gezondeidsraad; 2015.
- 8 Ding Y, Thompson JD, Kobrynski L, Ojodu J, Zarbalian G, Grosse SD. Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State. *J Pediatr.* 2016;172:127-35.

- 9 Zetterström P, Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Winiarski J, et al. Newborn Screening for Primary Immune Deficiencies with a TREC/KREC/ACTB Triplex Assay—A Three-Year Pilot Study in Sweden. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017;3(11).
- 10 De Felipe B, Olbrich P, Goycochea-Valdivia W, Delgado-Pecellin C, Sanchez-Moreno P, Sánchez B, et al. Newborn Screening for Primary T- and B-Cell Immune Deficiencies—A Prospective Study in Andalucía. *Int. J. Neonatal Screen.* 2017;3(27).
- 11 Rechavi E, Lev A, Simon AJ, Stauber T, Daas S, Saraf-Levy T, et al. First Year of Israeli newborn screening for severe combined immunodeficiency - clinical achievements and insights. *Front Immunol.* 2017;8(1448).
- 12 Chien YH, Chiang SC, Chang KL, Yu HH, Lee WI, Tsai LP, et al. Incidence of severe combined immunodeficiency through newborn screening in a Chinese population. *J Formos Med Assoc.* 2015;114(1):12-6. PubMed PMID: 25618583
- 13 Kwan A, Hu D, Song M, Gomes H, Brown DR, Bourque T, et al. Successful newborn screening for SCID in the Navajo Nation. *Clin Immunol.* 2015;158(1):29-34. PubMed PMID: 25762520.
- 14 Kwan A, Church JA, Cowan MJ, Agarwal R, Kapoor N, Kohn DB, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(1):140-50. PubMed PMID: 23810098.
- 15 Vogel BH, Bonagura V, Weinberg GA, Ballow M, Isabelle J, DiAntonio L, et al. Newborn screening for SCID in New York State: experience from the first two years. *J Clin Immunol.* 2014;34(3):289-303. PubMed PMID: 24578017.
- 16 Verbsky JW, Baker MW, Grossman WJ, Hintermeyer M, Dasu T, Bonacci B, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency; The wisconsin experience (2008-2011). *Journal of Clinical Immunology.* 2012;32(1):82-8.
- 17 Kwan A, Abraham RS, Currier R, Brower A, Andruszewski K, Abbott JK, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *Jama.* 2014;312(7):729-38. PubMed PMID: 25138334.

- 18 Rozmus J, Junker A, Thibodeau ML, Grenier D, Turvey SE, Yacoub W, et al. Severe combined immunodeficiency (SCID) in Canadian children: a national surveillance study. *J Clin Immunol.* 2013;33(8):1310-6. PubMed PMID: 24122030.
- 19 Al-Saud B, Al-Mousa H, Al Gazlan S, Al-Ghoniaum A, Arnaout R, Al-Seraihy A, et al. Primary Immunodeficiency Diseases in Saudi Arabia: a Tertiary Care Hospital Experience over a Period of Three Years (2010-2013). *J Clin Immunol.* 2015;35(7):651-60.
- 20 National Screening Unit (NSU). Newborn Metabolic Screening Program: Screening for severe combined immune deficiency New Zealand: NSU; 2018 [citado 03 ene 2018]. Disponible en: <https://www.nsu.govt.nz/health-professionals/newborn-metabolic-screening-programme/screening-severe-combined-immune>.
- 21 Aghamohammadi A, Mohammadinejad P, Abolhassani H, Mirminachi B, Movahedi M, Gharagozlou M, et al. Primary immunodeficiency disorders in Iran: Update and new insights from the third report of the national registry. *Journal of Clinical Immunology.* 2014;34(4):478-90.
- 22 Mellouli F, Mustapha IB, Khaled MB, Besbes H, Ouederni M, Mekki N, et al. Report of the Tunisian Registry of Primary Immunodeficiencies: 25-Years of Experience (1988-2012). *J Clin Immunol.* 2015;35(8):745-53.
- 23 Edgar J, Buckland M, Guzman D, Rieiser V, Panahloo Z, Workman S, et al. The United Kingdom Primary Immunodeficiency (UKPID) Registry: report of the first 4 years' activity 2008-2012. *Clin Exp Immunol.* 2013;175:68-78.
- 24 Marschall K, Hoernes M, Bitzenhofer-Grüber M, Jandus P, Duppenenthaler A, Wuillemin WA, et al. The Swiss National Registry for Primary Immunodeficiencies: report on the first 6 years' activity from 2008 to 2014. *Clin Exp Immunol.* 2015;182:45-50.
- 25 Bousfiha AA, Jeddane L, El Hafidi N, Benajiba N, Rada N, El Bakkouri J, et al. First report on the Moroccan registry of primary immunodeficiencies: 15 years of experience (1998-2012). *J Clin Immunol.* 2014;34(4):459-68. PubMed PMID: 24619622.
- 26 Al-Herz W, Notarangelo LD, Sadek A, Buckley R. Combined immunodeficiency in the United States and Kuwait: Comparison of patients' characteristics and molecular diagnosis. *Clin Immunol.* 2015;161(2):170-3.

- 27 Michos A, Raptaki M, Tantou S, Tzanoudaki M, Spanou K, Liatsis M, et al. Primary Immunodeficiency Diseases: A 30-year Patient Registry from the Referral Center for Primary Immunodeficiencies in Greece. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;01.
- 28 Gaspar B, Hammarström L, Schmidt R, Mahlaoui N, Borte S, Prevot J, et al. A White Paper on the need for newborn (at-birth) screening for severe combined immunodeficiency (SCID) in Europe [citado 10 ene 2018]. Disponible en: <http://www.idfa.org.au/support-newborn-screening-for-severe-combined-immune-deficiency-scid/>.
- 29 Nabavi M, Arshi S, Bemanian MH, Aghamohammadi A, Mansouri D, Hedayat M, et al. Long-term follow-up of ninety eight Iranian patients with primary immune deficiency in a single tertiary centre. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016;44(4):322-30.
- 30 Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, Chatila T, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96-128.
- 31 Orphanet. Síndrome de Omenn 2012 [citado 18 ene 2018]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=39041](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=39041).
- 32 National Human Genome Research Institute (NIH). Learning About Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Bethesda: NIH; 2014 [citado 17 ene 2018]. Disponible en: <https://www.genome.gov/13014325/>.
- 33 Immune Deficiency Foundation (IDF). Severe Combined Immune Deficiency and Combined Immune Deficiency. En: (IDF) IDF, editor. *IDF Patient & Family Handbook on Primary Immunodeficiency Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. Maryland: IDF; 2013.
- 34 Allenspach E, Rawlings DJ, Scharenberg A. X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. Seattle University of Washington: GeneReviews® [Internet]; 2016.
- 35 Hershfield M. Adenosine Deaminase Deficiency Seattle University of Washington: GeneReviews®; 2017 [citado 03 ene 2018]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1483/>.
- 36 Notarangelo L. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):S182-S94.

- 37 Kalman L, Lindegren ML, Kobrynski L, Vogt R, Hannon H, Howard JT, et al. Mutations in genes required for T-cell development: IL7R, CD45, IL2RG, JAK3, RAG1, RAG2, ARTEMIS, and ADA and severe combined immunodeficiency: HuGE review. *Genet Med.* 2004;6(1):16-26.
- 38 Schwartz RA, Smeeta S. Pediatric Severe Combined Immunodeficiency. *MedScape* [Internet]. 2017. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/888072-overview#a3>.
- 39 National Organization for Rare Disorders (NORD). Severe Combined Immunodeficiency Danbury: NORD; 2016 [citado 05 feb 2018]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/severe-combined-immunodeficiency/>.
- 40 Orphanet. Inmunodeficiencia combinada grave 2013 [citado 17 ene 2018]. Disponible en: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=ES&Expert=183660](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=ES&Expert=183660).
- 41 Screening Technology And Research in Genetics (STAR-G) Project. Severe Combined Immunodeficiency Honolulu: HRSA/MCHB; 2014 [citado 17 ene 2018]. Disponible en: <https://www.newbornscreening.info/Parents/otherdisorders/SCID.html>.
- 42 Heimall J, Logan BR, Cowan M, Notarangelo L, Griffith LM, Puck J, et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130(25):2718-26.
- 43 Mendez-Echevarria A, Del Rosal T, Perez-Costa E, Rodriguez-Pena R, Zarauza A, Ferreira-Cerdan A, et al. Clinical features before hematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement therapy of children with combined immunodeficiency. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2016;35(7):794-8.
- 44 Marciano BE, Huang CY, Joshi G, Rezaei N, Carvalho BC, Allwood Z, et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(4):1134-41.
- 45 Hladun R, Badell I, Gonzalez M, Martinez AM, Sanchez de Toledo J, Olive MT, et al. Análisis de la supervivencia de los niños con inmunodeficiencias primarias que han recibido un trasplante de

- progenitores hematopoyéticos en España. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(2):62-7. PubMed PMID: 24857430
- 46 Mitchell R, Nivison-Smith I, Anazodo A, Tiedemann K, Shaw P, Teague L, et al. Outcomes of Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency: A Report from the Australian and New Zealand Children's Haematology Oncology Group and the Australasian Bone Marrow Transplant Recipient Registry. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2013;19(3):338-43.
- 47 de Pagter APJ, Bredius RGM, Kuijpers TW, Tramper J, van der Burg M, van Montfrans J, et al. Overview of 15-year severe combined immunodeficiency in the Netherlands: towards newborn blood spot screening. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(9):1183-8.
- 48 Michos A, Tzanoudaki M, Villa A, Giliani S, Chrousos G, Kanariou M. Severe combined immunodeficiency in Greek children over a 20-year period: rarity of gammac-chain deficiency (X-linked) type. *J Clin Immunol*. 2011;31(5):778-83. PubMed PMID: 21732012
- 49 Neven B, Leroy S, Decaluwe H, Le Deist F, Picard C, Moshous D, et al. Long-term outcome after hematopoietic stem cell transplantation of a single-center cohort of 90 patients with severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2009;113(17):4114-24.
- 50 Eapen M, Ahn KW, Orchard PJ, Cowan MJ, Davies SM, Fasth A, et al. Long-Term Survival and Late Deaths after Hematopoietic Cell Transplantation for Primary Immunodeficiency Diseases and Inborn Errors of Metabolism. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2012;18(9):1438-45.
- 51 Dorsey DA, Puck J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in the US: current status and approach to management. *Int. J. Neonatal Screening*. 2017;3(15).
- 52 European Society for Immunodeficiencies (ESID). ESID Registry – Working Definitions for Clinical Diagnosis of PID Geneva: European Society for Immunodeficiencies (ESID; 2017 [1-28]. Disponible en: <https://esid.org/Working-Parties/Registry/Diagnosis-criteria>.
- 53 Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC). Severe Combined Immune Deficiency [citado 02 dic 2017]. Disponible en: <https://www.rarediseasesnetwork.org/cms/pidtc/Learn-More/Disorder-Definitions>.

- 54 Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterstrom RH, King J, et al. Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden-a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol*. 2017;37(1):51-60. PubMed PMID: 27873105
- 55 de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(1):70-7. PubMed PMID: 26498110
- 56 Società Italiana per lo studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale (SIMMESN). Genova 2017 Screening: Rapporto tecnico sui programmi di screening neonatale in Italia anno 2016. Roma: SIMMESN; 2017.
- 57 Health Resources & Services Administration. Federal Advisory Committees. Recommended Uniform Screening Panel 2018 [citado mar 2018]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/index.html>.
- 58 Audrain M, Mirallie S, Bourgeois N, Sebillé V, Rabetrano H, Durand-Zaleski I, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circles assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;1):S318-S9.
- 59 Adams SP, Rashid S, Premachandra T, Harvey K, Ifederu A, Wilson MC, et al. Screening of neonatal UK dried blood spots using a duplex TREC screening assay. *J Clin Immunol*. 2014;34(3):323-30. PubMed PMID: 24668299
- 60 Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, et al. Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. 2012;119(11):2552-5. PubMed PMID: 22130802
- 61 Advisory Committee on Heritable Disorders in Newborns and Children. Summary of Nominated Conditions to the Recommended Uniform Screening Panel (RUSP). Severe Combined Immunodeficiency (SCID) Rockville: U.S. Department of Health and Human Services; 2018 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: <https://www.hrsa.gov/advisory-committees/heritable-disorders/rusp/previous-nominations.html>.

- 62 Newborn Screening Ontario. Diseases screening Ottawa: Newborn Screening Ontario; 2018 [citado 18 dic 2017]. Disponible en: <https://www.newbornscreening.on.ca/en/about-screening/diseases-screened>.
- 63 Canadian Organization for Rare Disorders (CORD). Newborn Screening in Canada Status Report Toronto: CORD; 2015 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: <https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Canada-NBS-status-updated-Sept.-3-2015.pdf>.
- 64 Ministry of Health Israel. The Ministry of Health National Program of Infant Screening test. Jerusalem: ministry of Health, State of Israel; 2018 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: [https://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/newborn\\_neonatal\\_screening/Pages/disease\\_testing.aspx](https://www.health.gov.il/Subjects/Genetics/newborn_neonatal_screening/Pages/disease_testing.aspx).
- 65 National Taiwan University Hospital. Newborn screening laboratory Taipei: National Taiwan University Hospital; 2018 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: <https://www.ntuh.gov.tw/en/gene/service1/SitePages/nbslab1.aspx>.
- 66 Norwegian National Unit for Newborn Screening. Screening for severe combined immunodeficiency Oslo: Oslo University Hospital Authority; 2015 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: [https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Nyf%C3%B8dtscreening/SCID-brosjyre\\_engelsk.pdf](https://oslo-universitetssykehus.no/Documents/Nyf%C3%B8dtscreening/SCID-brosjyre_engelsk.pdf).
- 67 L'Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant (AFDPHE). Les maladies dépistées Paris: AFDPHE; 2018 [citado 03 ene 2018]. Disponible en: <http://www.afdphe.org/les-maladies-d%C3%A9pist%C3%A9es>.
- 68 UK National Screening Committee. The UK NSC recommendation on Severe Combined Immunodeficiency London: UK National Screening Committee; 2017 [citado 05 feb 2018]. Disponible en: <https://legacyscreening.phe.org/uk/scid>.
- 69 Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening eV. Zielerkrankungen im Neugeborenencreening Oberschleißheim: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening eV; 2016 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: <http://www.screening-dgns.de/krankheiten.php>.
- 70 Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Doenças raras Porto: Governo de Portugal. Ministério da Saúde; 2015 [citado 18 dic 2017].



Disponible en: <http://www.diagnosticprecoce.org/doencasrastreadas.htm>.

- 71 Health Service Executive Feidhmeannacht na Seirbhíse Sláinte. Newborn bloodspot screening: conditions Dublin: Health Service Executive Feidhmeannacht na Seirbhíse Sláinte; 2017 [citado 12 mar 2018]. Disponible en: <https://www.hse.ie/eng/health/child/newbornscreening/newbornbloodspotscreening/conditions/>.
- 72 Department of Health & Human Services State Government of Victoria. Newborn bloodspot screening: conditions screened Melbourne: Department of Health & Human Services; 2018 [citado 03 feb 2018]. Disponible en: <https://www2.health.vic.gov.au/hospitals-and-health-services/patient-care/perinatal-reproductive/neonatal-e-handbook/procedures/newborn-bloodspot-screening>.
- 73 Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER). Cataluña, pionera en el cribado neonatal de la Inmunodeficiencia (Nota de prensa) Madrid: Feder; 2017 [citado 15 mar 2018]. Disponible en: <https://enfermedades-raras.org/index.php/actualidad/2-feder/8788-cataluña,-pionera-en-el-cribado-neonatal-de-la-inmunodeficiencia-2>.
- 74 Borte M, Reichenbach J. Newborn screening for primary immunodeficiencies: focus on severe combined immunodeficiency (SCID) and oshter sever T-cell lymphopenias. *Int J Neonatal Screen*. 2015;1:89-100.
- 75 Thakar M, Hintermeyer M, Gries M, Routes J, Verbsky J. A practical approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency using the T cell receptor excision circle assay. *Front Immunol*. 2017;8:1-6.
- 76 Grupo Español de Trasplante Hematopoyético y Terapia Celular (GETH). El trasplante hematopoyético Madrid: GETH; 2018 [citado 01 feb 2018]. Disponible en: <http://www.geth.es/pacientes/el-trasplante-hematopoyetico>.
- 77 Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Kohn DB, Puck JM, Shearer WT, et al. Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) update. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):375-85.
- 78 Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med*. 2014;371(5):434-46.

- 79 Buckley R. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49:1-3.
- 80 Gennery A, Slatter M, Grandin L, Taupin P, Cant A, Veys P, et al. Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe: entering a new century, do we do better? *J Allergy Clin Immunol.* 2010;123(3):602-10.
- 81 National Newborn Screening and Genetics Resoure Centre (NNSGRC). National Newborn Screening Status Report Austin: NNSGRC; 2014 [citado 17 ene 2018]. Disponible en: <http://genes-r-us.uthscsa.edu/sites/genes-r-us/files/nbsdisorders.pdf>.
- 82 Olbrich P, Felipe B, Delgado C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECS identifican linfopenias T y B graves. *An Pediatr.* 2014;81(5):310-7.
- 83 van der Spek J, Groenwold RH, van der Burg M, van Montfrans JM. TREC Based Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency Disease: A Systematic Review. *J Clin Immunol.* 2015;35(4):416-30. PubMed PMID: 25893636.
- 84 Vallejo-Torres L, García-Lorenzo B, Rivero-Arias O, Pinto-Prades JL, Serrano-Aguilar P. Disposición a pagar de la sociedad española por un Año de Vida Ajustado por Calidad. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2016.

# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda

La revisión bibliográfica se ha realizado en octubre de 2017, realizando actualizaciones periódicas hasta la fecha de edición del documento. Se ha empleado una estrategia de búsqueda específica para cada base de datos que se presenta a continuación:

### 1 BÚSQUEDA ESPECÍFICA SOBRE PROGRAMAS DE CRIBADO DE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Informes de evaluación de las agencias de tecnologías sanitarias

#### **INHATA**

#1 Severe Combined Immune Deficienc\* OR Severe Combined Immunodeficienc\* OR OR SCID OR IDCG OR primary immune deficienc\* OR “Immunologic Deficiency Syndromes”

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

#### **Cochrane Library (Wiley)**

- #1 “Neonatal Screening”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 383
- #2 (earl\* and (diagnosi\* or detec\*)) or (earl\* and (diagnosti\* or detec\*)):ti,ab,kw (Word variations have been searched) 16428
- #3 newborn\* or infant\* or neonat\* or child\* or “Birth”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 13 2022
- #4 MeSH descriptor: [Mass Screening] explode all trees 5603
- #5 “mass screening” or screening:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 32687
- #6 #4 or #5 33035
- #7 #2 and #3 2859
- #8 #3 and #6 4880
- #9 #1 or #7 or #8 7329
- #10 MeSH descriptor: [Severe Combined Immunodeficiency] explode all trees 6

- #11 Immunologic Deficiency Syndromes:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 112
- #12 primary immune deficiency:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 345
- #13 SCID or IDCG:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 343
- #14 Severe Combined Immunodeficiencies:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 2
- #15 Severe Combined Immune Deficiencies:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18
- #16 Severe Combined Immunodeficiency:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 74
- #17 Severe Combined Immune Deficiency:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 18
- #18 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 842
- #19 MeSH descriptor: [Polymerase Chain Reaction] explode all trees 2286
- #20 “Real-Time Polymerase Chain Reaction”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1292
- #21 “Real Time Polymerase Chain Reaction”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1292
- #22 “Real Time Polymerase Chain Reaction”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1292
- #23 “Real Time PCR”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 694
- #24 “Real-Time PCR”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 694
- #25 “Kinetic Polymerase Chain Reaction”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 1
- #26 “Quantitative Real-Time PCR”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 132
- #27 “Polymerase Chain Reaction”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6261
- #28 “Polymerase Chain Reactions”:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 6261
- #29 PCR:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 5614
- #30 #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29 or #30 or #31 8767
- #31 TREC:ti,ab,kw (Word variations have been searched) 26
- #32 #18 AND #30 AND #31

**Base de datos del NHS Centre for Reviews and Dissemination (CRD):** En esta última se incluyen las bases de datos HTA (Health Technology Assessment) que contiene informes de evaluación, DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness) que contienen revisiones de efectividad y la NHSEED (Economic Evaluation Database) con documentos de evaluación económica.

- 1 (newborn OR new-born OR infant OR neonat\*)
- 2 (Severe Combined Immune Deficienc\*):TI
- 3 (Immunologic Deficiency Syndrom\*):TI
- 4 (SCID OR IDCG):TI
- 5 (primary immune deficienc\*):TI
- 6 #2 OR #3 OR #4 OR #5
- 7 #1 AND #6

Bases de datos generales

### **Medline (PubMed)**

- #1 “Neonatal Screening”[TW] OR ((“Mass Screening”[TW] OR “Screening”[TW]) AND (newborn\*[TW] OR infant\*[TW] OR neonat\*[TW] OR child\*[TW] OR “Birth”[TW])) OR (((earl\* AND (diagnosis\* OR detec\*)) OR (earl\* AND (diagnostic\* OR detec\*))) AND (newborn\*[TW] OR infant\*[TW] OR neonat\*[TW] OR child\*[TW] OR “Birth”[TW]))
- #2 ((“Severe Combined Immune Deficiency”[Title/Abstract] OR “Severe Combined Immunodeficiency”[Title/Abstract] OR “Severe Combined Immune Deficiencies”[Title/Abstract] OR “Severe Combined Immunodeficiencies”[Title/Abstract])) OR “Severe Combined Immunodeficiency”[Mesh] OR SCID[Title/Abstract] OR IDCG[Title/Abstract] OR “primary immune deficiency”[TIAB] OR “Immunologic Deficiency Syndromes”[TIAB]
- #3 “Polymerase Chain Reaction”[Mesh] OR “Polymerase Chain Reactions”[TIAB] OR “Polymerase Chain Reaction”[TIAB] OR PCR[TIAB] OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”[Mesh] OR “Polymerase Chain Reaction”[Mesh] OR “Polymerase Chain Reactions”[TIAB] OR “Polymerase Chain Reaction”[TIAB] OR PCR[TIAB] OR “Quantitative Real-Time PCR”[Title/Abstract] OR “Kinetic Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract] OR “Real-Time PCR”[Title/Abstract] OR “Real Time PCR”[Title/Abstract] OR “Real Time Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract] OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”[Title/Abstract]

#4 TREC

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Los resultados se han limitados a los siguientes criterios:

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

Artículos publicados en los últimos 10 años la fecha de búsqueda dependerá del tema

### **EMBASE (Ovid)**

- 1 combined immunodeficiency/ (5360)
- 2 Immunologic Deficiency Syndromes.ab,ti. (33)
- 3 primary immune deficiency.ab,ti. (552)
- 4 (SCID or IDCG).ab,ti. (26529)
- 5 Severe Combined Immune Deficiencies.ab,ti. (19)
- 6 Severe Combined Immunodeficiencies.ab,ti. (149)
- 7 Severe Combined Immunodeficiency.ab,ti. (5543)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (31480)
- 9 \*polymerase chain reaction/ or \*real time polymerase chain reaction/ (37504)
- 10 Real-Time Polymerase Chain Reaction.ab,ti. (24240)
- 11 Real Time Polymerase Chain Reaction.ab,ti. (24240)
- 12 Real Time PCR.ab,ti. (89199)
- 13 Real-Time PCR.ab,ti. (89199)
- 14 Kinetic Polymerase Chain Reaction.ab,ti. (27)
- 15 Quantitative Real-Time PCR.ab,ti. (20741)
- 16 PCR.ab,ti. (583998)
- 17 Polymerase Chain Reaction.ab,ti. (225779)
- 18 Polymerase Chain Reactions.ab,ti. (2570)
- 19 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 (700800)
- 20 \*newborn screening/ (6868)
- 21 \*early diagnosis/ (7573)
- 22 (“Mass Screening” or Screening).ab,ti. (567376)
- 23 (newborn\* or infant\* or neonat\* or child\* or Birth).ab,ti. (2126365)
- 24 22 and 23 (74382)
- 25 (earl\* and (diagnosis\* or detec\*)).mp. or (earl\* and (diagnostic\* or detec\*)).ab,ti. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name,

original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading word] (729625)

- 26 23 and 25 (119330)
- 27 21 and 23 (926)
- 28 20 or 24 or 26 or 27 (180788)
- 29 TREC.ab,ti. (868)
- 30 8 and 19 and 28 and 29 (44)

Se han excluidos comentarios, cartas y editoriales

Artículos publicados en los últimos 7 años

## WEB OF SCIENCE

- #1 TS=(“Neonatal Screening”) OR TS=((“Mass Screening” OR “Screening”) AND (newborn\* OR infant\* OR neonat\* OR child\* OR “Birth”)) OR TS((((earl\* AND (diagnosis\* OR detec\*)) OR (earl\* AND (diagnostic\* OR detec\*)) AND (newborn\* OR infant\* OR neonat\* OR child\* OR “Birth”)))) OR TI=(“Neonatal Screening”) OR TI=((“Mass Screening” OR “Screening”) AND (newborn\* OR infant\* OR neonat\* OR child\* OR “Birth”)) OR TI((((earl\* AND (diagnosis\* OR detec\*)) OR (earl\* AND (diagnostic\* OR detec\*)) AND (newborn\* OR infant\* OR neonat\* OR child\* OR “Birth”))))
- #2 TOPIC: (“Severe Combined Immune Deficiency” OR “Severe Combined Immunodeficiency” OR “Severe Combined Immune Deficiencies” OR “Severe Combined Immunodeficiencies” OR “Severe Combined Immunodeficiency” OR SCID OR IDCG OR “primary immune deficiency” OR “Immunologic Deficiency Syndromes”) OR TITLE: (“Severe Combined Immune Deficiency” OR “Severe Combined Immunodeficiency” OR “Severe Combined Immune Deficiencies” OR “Severe Combined Immunodeficiencies” OR “Severe Combined Immunodeficiency” OR SCID OR IDCG OR “primary immune deficiency” OR “Immunologic Deficiency Syndromes”)
- #3 TOPIC: (“Polymerase Chain Reaction” OR “Polymerase Chain Reactions” OR “Polymerase Chain Reaction” OR PCR OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction” OR “Polymerase Chain Reaction” OR “Polymerase Chain Reactions” OR “Polymerase Chain Reaction” OR PCR OR “Quantitative Real-Time PCR” OR “Kinetic Polymerase Chain Reaction” OR “Real-Time PCR” OR “Real Time PCR” OR “Real Time Polymerase Chain Reaction” OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”) OR TITLE: (“Polymerase Chain Reaction” OR

“Polymerase Chain Reactions” OR “Polymerase Chain Reaction” OR PCR OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction” OR “Polymerase Chain Reaction” OR “Polymerase Chain Reactions” OR “Polymerase Chain Reaction” OR PCR OR “Quantitative Real-Time PCR” OR “Kinetic Polymerase Chain Reaction” OR “Real-Time PCR” OR “Real Time PCR” OR “Real Time Polymerase Chain Reaction” OR “Real-Time Polymerase Chain Reaction”)

#4 TOPIC: (TREC) OR TITLE: (TREC)

#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

**Clinical Trials.gov; ICTRP (OMS); EU Clinical Trials Register**

#1 screening | “Immunologic Deficiency Syndromes” | Child

#2 screening | “Severe Combined Immune Deficiency” | Child

#3 screening | “Severe Combined Immunodeficiency” | Child

**Buscadores generales:** De modo adicional se ha recogido información general localizada a través de buscadores generales como el Google académico.

El resultado de todas estas búsquedas fue volcado en el gestor de referencias bibliográficas “Endnote”, con el fin de eliminar los duplicados de cada una de estas búsquedas.

## 2 BÚSQUEDA ESPECÍFICA SOBRE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

**Cochrane Library (Wiley)**

#1 MeSH descriptor: [Severe Combined Immunodeficiency] explode all trees

#2 Immunologic Deficiency Syndromes: ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 primary immune deficiency: ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#4 SCID or IDCG: ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#5 Severe Combined Immunodeficiencies: ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#6 Severe Combined Immune Deficiencies: ti,ab,kw (Word variations have been searched)



- #7 Severe Combined Immunodeficiency: ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #8 Severe Combined Immune Deficiency: ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #9 #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17
- #10 epidemiology or morbidity or mortality or survival analysis or disease susceptibility or disease progression or natural history or epidemiolog\* or genetic heterogeneity or incidence or prevalence: ti,ab,kw (Word variations have been searched)
- #11 #9 and #10 Publication Year from 2000

Bases de datos generales

### **Medline (PubMed)**

- #1 “Severe Combined Immune Deficiency”[TIAB] OR “Severe Combined Immunodeficiency”[TIAB] OR “Severe Combined Immune Deficiencies”[TIAB] OR “Severe Combined Immunodeficiencies”[TIAB] OR “Severe Combined Immunodeficiency”[Mesh] OR SCID [TIAB] OR IDCG [TIAB] OR “primary immune deficiency”[TIAB] OR “Immunologic Deficiency Syndromes”[TIAB]
- #2 epidemiology[Title/Abstract] OR morbidity[Title/Abstract] OR mortality[Title/Abstract] OR (survival analysis)[Title/Abstract] OR (disease susceptibility)[Title/Abstract] OR (disease progression)[Title/Abstract] OR (natural history)[Title/Abstract] OR epidemiolog\*[Title/Abstract] OR (genetic heterogeneity)[Title/Abstract] OR incidence[Title/Abstract] OR prevalence[Title/Abstract] Sort by: PublicationDate Filters: Publication date from 2000/01/01; Newborn: birth-1 month; Infant: birth-23 months

### **EMBASE (Ovid)**

- 1 combined immunodeficiency/ (5360)
- 2 Immunologic Deficiency Syndromes.ab,ti. (33)
- 3 primary immune deficiency.ab,ti. (552)
- 4 (SCID or IDCG).ab,ti. (26529)
- 5 Severe Combined Immune Deficiencies.ab,ti. (19)
- 6 Severe Combined Immunodeficiencies.ab,ti. (149)
- 7 Severe Combined Immunodeficiency.ab,ti. (5543)
- 8 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 (31480)

- 9 (epidemiology or morbidity or mortality or survival analysis or disease susceptibility or disease progression or natural history or epidemiolog\* or genetic heterogeneity or incidence or prevalence).ti,ab. (2668582)
- 10 8 AND 9 limit to (embase and yr="2000 -Current") (1575)
- 11 limit 10 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter or note or short survey) (34)
- 12 10 NOT 11

## **WEB OF SCIENCE**

- #1 TOPIC: ("Severe Combined Immune Deficiency" OR "Severe Combined Immunodeficiency" OR "Severe Combined Immune Deficiencies" OR "Severe Combined Immunodeficiencies" OR "Severe Combined Immunodeficiency" OR SCID OR IDCG OR "primary immune deficiency" OR "Immunologic Deficiency Syndromes") OR TITLE: ("Severe Combined Immune Deficiency" OR "Severe Combined Immunodeficiency" OR "Severe Combined Immune Deficiencies" OR "Severe Combined Immunodeficiencies" OR "Severe Combined Immunodeficiency" OR SCID OR IDCG OR "primary immune deficiency" OR "Immunologic Deficiency Syndromes")
- #2 TOPIC: (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence) OR TITLE: (epidemiology OR morbidity OR mortality OR (survival analysis) OR (disease susceptibility) OR (disease progression) OR (natural history) OR epidemiolog\* OR (genetic heterogeneity) OR incidence OR prevalence)
- #3 TS=(newborn OR new-born OR infant OR neonat\*) OR TI=(newborn OR new-born OR infant OR neonat\*)

Bases de datos específicas de GPC

## **G-I-N, National guideline clearinghouse, SIGN, CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines**

- #1 Severe Combined Immune Deficienc\* OR Severe Combined Immunodeficienc\* OR OR SCID OR IDCG OR "primary immune deficiency" OR "Immunologic Deficiency Syndromes"

### **Tripdatabase**

#1 Severe Combined Immune Deficienc\* OR Severe Combined Immunodeficienc\* OR OR SCID OR IDCG OR “primary immune deficiency” OR “Immunologic Deficiency Syndromes”

Bases de datos de ensayos clínicos en marcha

### **Clinical Trials.gov; ICTRP (OMS); EU Clinical Trials Register**

#1 Severe Combined Immune Deficiency | Child

#2 Severe Combined Immunodeficiency | Child

#3 Immunologic Deficiency Syndrome | Child

#4 primary immune deficiency | Child

## Anexo 2. Evaluación de la calidad de los estudios de eficacia diagnóstica: herramienta QUADAS-2

<b>Dominio 1: Selección de pacientes</b>	
<b>A: Riesgo de sesgo: ¿podría haber sesgo en la selección de pacientes?*</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿Se incluyó una muestra de pacientes consecutiva o aleatoria?	Si/No/Dudoso
¿Se evitó un diseño de casos y controles?	
¿Se evitó en el estudio exclusiones inapropiadas?	
<b>B: Aplicabilidad: ¿hay dudas de que los pacientes incluidos y el ámbito del estudio no se ajusten a la pregunta de la revisión?</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso
<b>Dominio 2: Prueba índice</b>	
<b>A. Riesgo de sesgo: ¿se puede haber producido algún sesgo al realizar e interpretar la prueba a estudio?</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba índice se realizó sin conocer los resultados de la prueba de referencia?	Si/No/Dudoso
Si se utilizó un punto de corte, ¿este se especificó previamente?	
<b>B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba índice, su realización o interpretación difiera de la pregunta de investigación?</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso
<b>Dominio 3: Prueba de referencia</b>	
<b>A. Riesgo de sesgos: ¿se puede haber producido algún sesgo en la prueba de referencia, su realización o interpretación ?</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El estándar de referencia clasifica correctamente la condición a estudio?	Si/No/Dudoso
¿La interpretación de los resultados de la prueba de referencia se realizó sin conocer los resultados de la prueba índice?	
<b>B. Aplicabilidad: ¿existen dudas acerca de que la prueba referencia, su realización o interpretación difiera de la pregunta de investigación?</b>	Bajo
	Alto
	Dudoso

Dominio 4: Flujo y cronograma	
A. Riesgo de sesgos: ¿puede que el flujo de pacientes haya introducido un sesgo?	Bajo
	Alto
	Dudoso
¿El intervalo de tiempo entre la prueba índice y la prueba de referencia fue el adecuado?	Si/No/Dudoso
¿Todos los pacientes recibieron la prueba de referencia?	
¿Los pacientes recibieron la misma prueba de referencia?	
¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis?	
Fuente: Whiting et al (2011) (3). * Si todas las preguntas orientativas se responden como "Sí", el riesgo es bajo. Si alguna se responde como "No", existe riesgo de sesgo. La categoría "dudoso" solo se debería emplear cuando existe información insuficiente para realizar la valoración.	

### Evaluación de la calidad de los estudios incluidos:

	Riesgo de Sesgo				Aplicabilidad		
	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba <sup>a</sup> referencia	Flujo cronograma	Selección pacientes	Prueba índice	Prueba referencia
Zetterström	☺	☺	?	?	☹	?	☹
De Felipe	☺	☺	?	☺	☹	?	☹
Rechavi	☺	☺	?	?	☹	?	☹
Chien	☺	☺	?	☺	☹	☹	☹
Kwan 2015	☺	☺	?	?	☹	☹	☹
Kwan 2013	☺	☺	?	?	☹	☹	☹
Vogel	☺	☺	?	?	☹	☹	☹
Versbky	☺	☺	?	☺	☹	?	☹
Kwan 2014	☺	☺	?	☺	☹	☹	☹
☺ = bajo riesgo; ☹ = alto riesgo; ? = riesgo indeterminado. a: debido a que se desconoce si la interpretación de la prueba de referencia se realizó de forma cegada.							

## Anexo 3. Tablas de evidencia

Estudio	Resultado																																										
<p><b>Cita:</b> Zetterström et al. (2017) (9, 54).</p> <p><b>Lugar:</b> Suecia (Estocolmo)</p> <p>(Centre for Inherited Metabolic Diseases, Karolinska University Hospital Solna)</p> <p><b>Técnica:</b> qPCR (quantitative triplex real-time TREC/KREC y ACTB) (ViiA7 Real-Time PCR System)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Tras 48 horas de vida (media 2,8 días) RN prematuros (&lt;37 semanas) se repite la prueba en una segunda muestra</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Linfopenias T y B: inmunodeficiencias primarias graves (IDPs)</p> <p><b>Cohorte:</b> 89 462 RN</p> <p>Desde noviembre 2013 hasta noviembre 2016.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si la muestra es positiva para TREC y/o KREC, se reanaliza con el control ACTB (<math>\beta</math>-actin) (en duplicado de la misma muestra) (retest).</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Positiva: TREC y/o KREC &lt; corte y ACTB normal (<math>\geq 1000</math> copias). Indeterminado: TREC y/o KREC &lt; corte y ACTB &lt; 1000 copias/<math>\mu</math>l.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Secuenciación genética (WES: <i>Whole Exome Sequencing</i>) Citometría de flujo</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Se reajustaron los puntos de corte a lo largo del estudio, en función de las muestras positivas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• primer período: TRECs &lt;15 copias/<math>\mu</math>l y KRECs &lt;10 copias/<math>\mu</math>l. Se cribaron 16 582 RN y se obtuvieron 35 positivos, aunque la mayoría recuperaron los niveles de forma espontánea.</li> <li>• segundo período: TRECs &lt;8 copias/<math>\mu</math>l y KRECs &lt;4 copias/<math>\mu</math>l. Se cribaron 28 298 RN obteniendo 11 positivos (entre ellos 2 IDP: deficiencia Artemis y Ataxia-Telangectasia).</li> <li>• tercer período: TRECs &lt;10 copias y KRECs &lt;6 copias. Se cribaron 13 954 RN y se obtuvieron 18 positivos (entre ellos 1 IDP con defecto genético desconocido (linfopenia T e hipogammaglobulinemia).</li> </ul> <p>A los 64RN que presentaron niveles TRECs y/o KRECs &lt; corte, se les realizaron análisis de seguimiento entre 2-10 semanas. En la mayoría de los casos se normalizaron los niveles y solo tres pacientes se enviaron a confirmación diagnóstica (citometría gases y análisis genético).</p> <p><b>Resultados:</b> Retest: 972 (1,09%). Rellamadas: 93 (0,10%), 5 IDPs confirmadas (Artemis, ADA, ATM y TCL) y 88 diagnósticos secundarios (43 RN con trisomía 21 y 2 con Síndrome DiGeorge, 2 con Síndrome Down). Entre las muestras positivas (n = 93), muchos RN presentaron factores que contribuyeron al bajo nivel de TRECs/ KRECs: 37 RN prematuros, 19 RN procedentes de madres que recibieron terapia inmunosupresora (sus niveles TRECs/KRECs se normalizaron de forma espontánea 2-10 semanas) y en 27 RN no se identificó causa aparente y sus niveles TRECs/KRECs se normalizaron con el tiempo, 6 fallecieron antes de la repetición de la prueba y 1 declinó el seguimiento.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>2</td> <td>1: 44 731</td> <td>2,2</td> </tr> <tr> <td>IDP</td> <td>5</td> <td>1: 17 892</td> <td>5,6</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>23</td> <td>0,025</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IDP</td> <td>89 369</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>88</td> <td>0,1</td> <td>100</td> <td>99,9</td> <td>5,4</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> estudio piloto de 3 años</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IDCG: Deficiencia Artemis y deficiencia adenosina deaminasa (ADA), ambas mostraron ausencia de expresión de proteínas (TREC: 0 copias, KREC: 0 copias). Se sometieron a trasplante a los 2 y 4 meses de edad con éxito.</li> <li>• Otros subtipos de linfopenia de células T (no SCID): Ataxia-telangectasia (n = 1) y linfopenia T con hipogammaglobulinemia (n = 2) con mutación desconocida.</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	2	1: 44 731	2,2	IDP	5	1: 17 892	5,6	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG	-	2	-	23	0,025	-	-	8	-	IDP	89 369	5	0	88	0,1	100	99,9	5,4	100
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
IDCG	2	1: 44 731	2,2																																								
IDP	5	1: 17 892	5,6																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																		
IDCG	-	2	-	23	0,025	-	-	8	-																																		
IDP	89 369	5	0	88	0,1	100	99,9	5,4	100																																		

ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; KREC: círculos de escisión de recombinación kappa; ATM: ataxia-telangectasia; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no SCID).

Estudio	Resultado																																										
<p><b>Cita:</b> De Felipe et al. (2017) (10, 55) <i>Obrich P et al. (2014) (82).</i></p> <p><b>Lugar:</b> España (Sevilla) (Hospital Universitario Virgen del Rocío, Hospital Universitario Virgen Macarena, Hospital Virgen de Valme)</p> <p><b>Técnica:</b> Triplex RT-PCR (quantitative triplex real-time TREC/KREC y ACTB (<math>\beta</math>-actin))</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Entre 3<sup>er</sup>-5<sup>o</sup> día de vida. RN prematuros (&lt;37 semanas): la toma de muestra se repite cada 2 semanas hasta la semana 37 de edad gestacional, peso al nacer <math>\geq</math>2500 gramos o normalidad en el análisis.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Inmunodeficiencias primarias graves (IDP)</p> <p><b>Cohorte:</b> 8 814 RN Desde febrero 2014 hasta diciembre 2016.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Las muestras que obtienen resultado alterado o no concluyente se reanalizan (duplicado de la misma tarjeta) (retest). Para los resultados patológicos en el retest se recoge una nueva muestra (rellamada). Si se confirma el resultado con la nueva muestra se envía a confirmación.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Negativa: TREC<math>\geq</math>6, KREC<math>\geq</math>4, ACTB<math>\geq</math>7000 Positiva: TREC&lt;6, KREC&lt;4, ACTB<math>\geq</math>700 TREC<math>\geq</math>6, KREC&lt;4, ACTB<math>\geq</math>700 TREC&lt;6, KREC<math>\geq</math>4, ACTB<math>\geq</math>700 Indeterminado: TREC&lt;6, KREC&lt;4, ACTB&lt;700 TREC<math>\geq</math>6, KREC&lt;4, ACTB&lt;700 TREC&lt;6, KREC<math>\geq</math>4, ACTB&lt;700</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Citometría de flujo Relación fenotipo/genotipo.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>TRECs &lt;6 copias/<math>\mu</math>l</li> <li>KRECs &lt;4 copias /<math>\mu</math>l</li> <li>ACTB (<math>\beta</math>-actin) &gt;700 copias /<math>\mu</math>l</li> </ul> <p><b>Resultados:</b> Retest: 124 muestras (1,4%). Rellamada: 10 RN (0,11%). Se obtuvieron 5 resultados normales y 5 positivos: cromosopatía (n = 1), prematuridad extrema (n = 2), neonatos procedentes de madres tratadas durante el embarazo con azatioprina (n = 2).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>0</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>5</td> <td>1: 1 763</td> <td>56,8</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td></td> <td>0</td> <td></td> <td>3</td> <td>0,04</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>8 771</td> <td>5</td> <td>33</td> <td>5</td> <td>0,06</td> <td>13,2</td> <td>99,9</td> <td>50</td> <td>99</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 2 años.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>No se detectó ningún caso de IDCG. Los 3 resultados FP se debieron a prematuridad.</li> <li>Otros TCL: Trisomía (n = 1) que fallece al mes de edad; prematuridad extrema (n = 2); neonatos procedentes de madres tratadas durante el embarazo con azatioprina (n = 2).</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	0	-	-	TCL	5	1: 1 763	56,8	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG		0		3	0,04					TCL	8 771	5	33	5	0,06	13,2	99,9	50	99
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
IDCG	0	-	-																																								
TCL	5	1: 1 763	56,8																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																		
IDCG		0		3	0,04																																						
TCL	8 771	5	33	5	0,06	13,2	99,9	50	99																																		

Estudio	Resultado																																
<p><b>Cita:</b> Rechavi et al. (2017) (11).</p> <p><b>Lugar:</b> Israel (Tel Aviv)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (qRQ-PCR) (TREC y <math>\beta</math>-actin) (EnLite™ Neonatal TREC kit)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> Inmediato tras nacimiento.</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG Secundarios: linfopenias T no SCID</p> <p><b>Cohorte:</b> 177 277 RN Desde octubre 2015 hasta septiembre 2016.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Doble proceso de verificación: si en la muestra inicial TREC&lt;23 se retesta. El retest consiste en analizar dos <i>punches</i> de la misma tarjeta inicial. Si esos dos resultados son + (TREC&lt;) y el control ACTB es normal se obtiene una nueva tarjeta (reclamada). Solo se envían a confirmación aquellos pacientes con las 5 pruebas +.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> IDCG &lt;300 copias/<math>\mu</math>l CD3<sup>+</sup> T cel IDCG <i>leaky</i>: linfopenia T pero &gt;300 copias/<math>\mu</math>l CD3<sup>+</sup> T cel.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Medida TREC en sangre periférica, Proliferación en respuesta a estímulos mitogénicos, Citometría de flujo (para total linfocitos, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> y TCR), Secuenciación genética (WES).</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> El punto de corte de TREC para el retest se estableció en 36 copias/<math>\mu</math>l y se bajó de forma gradual hasta 23 copias/<math>\mu</math>l al final del estudio. En la actualidad utilizan como punto de corte TREC &lt;23 copias/<math>\mu</math>l.</p> <p><b>Resultados:</b> Retest: no indica. Reclamadas: 561 (0,3%). 46 RN (0,02 %) se enviaron a confirmación diagnóstica tras obtener un resultado + en dos tarjetas consecutivas. Se confirmaron 8 casos de IDCG y se identificaron 27 RN con enfermedades secundarias (linfopenias células T no IDCG).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>8</td> <td>1 : 35 455</td> <td>2,8</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>9</td> <td>1 : 19 697</td> <td>5,1</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>177 231</td> <td>5</td> <td>0</td> <td>41</td> <td>0,02</td> <td>100</td> <td>99,9</td> <td>10,8</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> estudio piloto de 1 año.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IDCG: se confirmaron 8 casos de IDCG. Basándose en el número de células T autólogas CD3<sup>+</sup>, 5 casos se clasificaron como IDCG clásica (4 ARTEMIS, 1 IL7R) y 3 <i>leaky</i>. Todos tenían un recuento normal de NK; 4 IDCG también presentaban un recuento bajo de células B (B-IDCG) y los otros 4 valores normales (B-IDCG). Un paciente falleció por complicaciones cardíacas asociadas a su enfermedad (Síndrome DiGeorge). Los siete restantes están vivos y seis se sometieron con éxito a trasplante.</li> <li>Otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG): <ul style="list-style-type: none"> <li>Síndromes congénitos con grado variable de linfopenia T (n = 9): 4 Síndrome Down, 2 Síndrome parcial Di George, 1 múltiples anomalías congénitas, 2 Síndromes desconocidos (pruebas de confirmación se realizó en 5 pacientes).</li> <li>9 resultados se debieron a prematuridad extrema con lenta recuperación del sistema inmune (pruebas de confirmación se realizó en 5 pacientes: Inmunodeficiencia secundaria células T (n = 4)).</li> <li>5RN que presentaron alteración en alguna prueba de confirmación no pudieron ser clasificados. Ninguno precisó intervención médica.</li> </ul> </li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	8	1 : 35 455	2,8	TCL	9	1 : 19 697	5,1	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG	177 231	5	0	41	0,02	100	99,9	10,8	100
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																														
IDCG	8	1 : 35 455	2,8																														
TCL	9	1 : 19 697	5,1																														
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																								
IDCG	177 231	5	0	41	0,02	100	99,9	10,8	100																								
<p>ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).</p>																																	



Estudio	Resultado																																										
<p><b>Cita:</b> Chien et al. (2015) (12).</p> <p><b>Lugar:</b> Taiwan (Taipei) (National Taiwan University Hospital (NTUH) Newborn Screening Center)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (TREC y control RNaseP)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &lt;72 horas de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG Secundarios: linfopenias T no SCID</p> <p><b>Cohorte:</b> 106 391 RN (35-37 % de la población total de RN) Desde mayo 2010 hasta diciembre 2011.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> En todas las muestras no concluyentes se recoge una nueva tarjeta, y si se repite el valor TREC 0-40 se clasifica como alterada (+). Se envían a confirmación todas las muestras con resultado alterado (+).</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Alterada (+): TREC = 0 y NaseP normal. No concluyente: TREC: 0-40/μl.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Recuento TREC en sangre completa y citometría de flujo. Análisis gen <i>TUPLE1</i> para cromosoma 22q11.2 (síndrome microdelección).</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> TREC&lt;sub&gt;s&lt;/sub&gt; &lt;40 copias /μl. NaseP: no indica</p> <p><b>Resultados:</b> El programa de cribado regular de Taiwan incluye de forma rutinaria al 35-37 % de los RN. La población no cribada se consideró como control. Retest: no indica. Rellamadas: 432 (0,40 %). Se enviaron a confirmación 24 RN (5 muestras + y 19 no concluyentes).</p> <table border="1" data-bbox="700 447 1428 535"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>2</td> <td>1 : 53 196</td> <td>1,87</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>16</td> <td>1 : 6 649</td> <td>15,03</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="700 554 1610 642"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>105 864</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>22</td> <td>0,20</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>8,3</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>105 864</td> <td>16</td> <td></td> <td>6</td> <td>0,005</td> <td></td> <td></td> <td>75</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> estudio piloto de 19 meses.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IDCG: 2 RN con IDCG clásica (IL2RG, RAG1), 2 RN con formas variantes de IDCG y 1RN con variante desconocida que se detectó 2 meses después de finalizar el estudio. Los 2 RN con IDCG clásica recibieron trasplante a los 2,8 y 5,3 meses de edad respectivamente. Además, el RN de variante desconocida obtuvo un valor de TREC = 0 en la primera prueba y recibió un trasplante a los 1,9 meses de edad.</li> <li>Otros síndromes y/o condiciones de alto riesgo: Se identificaron 16 RN con linfopenias graves de células T (no IDCG): 5 casos de microdelección 22q11.2 y 9RN con enfermedades alto riesgo (5RN enfermedad cardíaca congénita; 1 RN desarrolló infección congénita por citomegalovirus con pancitopenia y 3RN presentaron un peso al nacer extremadamente bajo) y 2TCL idiopática.</li> </ul> <p><b>Población no cribada (controles):</b> A través de la clínica se diagnosticaron 2 IDCG que fallecieron a los 3 y 4 meses de edad respectivamente. El primer caso tenía una mutación en el gen IL2RG y el segundo falleció antes de realizar el análisis molecular.</p>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	2	1 : 53 196	1,87	TCL	16	1 : 6 649	15,03	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG	105 864	2	-	22	0,20	-	-	8,3	-	TCL	105 864	16		6	0,005			75	
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																								
IDCG	2	1 : 53 196	1,87																																								
TCL	16	1 : 6 649	15,03																																								
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																		
IDCG	105 864	2	-	22	0,20	-	-	8,3	-																																		
TCL	105 864	16		6	0,005			75																																			
<p>RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).</p>																																											

Estudio	Resultado																																
<p><b>Cita:</b> Kwan et al. (2015) (13).</p> <p><b>Lugar:</b> EUA (Navajo Nation)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (Plataforma Light cycler) (TREC y control ACTB)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> 24 horas de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG clásica Secundarios: variantes de IDCG, linfopenias T no IDCG (TCL)</p> <p><b>Cohorte:</b> 7 900 RN Desde febrero 2012 hasta julio 2014.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Todas las muestras + en la primera prueba se reanalizan (duplicado de la misma tarjeta) con el control ACTB. Aquellas TREC + y ACTB normal se envían a confirmación; y si TREC + y ACTB bajo se consideran no concluyente y se toma nueva tarjeta.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> No indica</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> citometría de flujo.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> TREC &lt;40 copias/ul (inicial) TREC &lt;25 copias/ul (repetición) ACTB: no indica</p> <p><b>Resultados:</b> Retest: no indica. Rellamadas: 0 (ningún análisis obtuvo un resultado no concluyente) Se enviaron a confirmación 5 RN, y se confirmaron 4 casos de IDCG Artemis y 1 de TCL.</p> <table border="1" data-bbox="698 492 1426 580"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>4</td> <td>1 : 1 975</td> <td>50,6</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>1</td> <td>1 : 7 900</td> <td>12,7</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="698 599 1608 662"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>7 895</td> <td>4</td> <td>0*</td> <td>1</td> <td>0,012</td> <td>100</td> <td>99,98</td> <td>80</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: el estudio de Kwan 2014 indica que ningún estudio informó de FN</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 29 meses.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>IDCG: 4 RN con IDCG clásica (Artemis). El cribado de un RN se retrasó y se le administró una vacuna de rotavirus vivos que le provocó enfermedad diarreica. Los demás casos se diagnosticaron de manera temprana lo que evitó su exposición a vacunas y les protegió de infecciones. Los 4 pacientes recibieron trasplante antes de los 4 meses de edad. Uno falleció a los 15 meses.</li> <li>Otros síndromes y/o condiciones de alto riesgo: Un RN con TCL no IDCG asociado a anomalidades congénitas que permanece sano a los 2,5 años de edad.</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	4	1 : 1 975	50,6	TCL	1	1 : 7 900	12,7	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG	7 895	4	0*	1	0,012	100	99,98	80	100
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																														
IDCG	4	1 : 1 975	50,6																														
TCL	1	1 : 7 900	12,7																														
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																								
IDCG	7 895	4	0*	1	0,012	100	99,98	80	100																								
<p>ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).</p>																																	

Estudio	Resultado																																														
<p><b>Cita:</b> Kwan et al. (2013)(2014) (14, 17).</p> <p><b>Lugar:</b> EUA (California)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (Plataforma Light cycler) (TREC y control ACTB)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No indica</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG Secundarios: linfopenias T graves no IDCG (TCL (&lt;1500 cel T autólogas/<math>\mu</math>l))</p> <p><b>Cohorte:</b> 993 724 RN 2010-2012 (2013) 1 384 606 RN (2014) Desde agosto 2010 hasta mayo 2013.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Si en el primer test, TREC <math>\leq</math>40, se reanaliza duplicado misma tarjeta con ACTB (retest). Si en el retest, TREC <math>\leq</math>25 y ACTB normal se considera + y se envía a confirmación. Si en el retets, TREC <math>\leq</math>5 y ACTB <math>\leq</math>5000; TREC 6-25 y ACTB <math>\leq</math>10000 o proceden de la UCI con TREC6-25 y ACTB &gt;10000 se repite la toma de muestra (segunda tarjeta) o si ya se tiene, se rellama para su confirmación. Envío inmediato a confirmación, las muestras + urgentes: TREC = 0; TREC 1-5 con control normal.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> No indica</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> citometría de flujo.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> TREC<math>s</math> <math>\leq</math>40 copias/<math>\mu</math>l (&lt;25/<math>\mu</math>l en la repetición de la prueba con el control ACTB). ACTB (<math>\beta</math>-actin) &gt;5 000 copias/<math>\mu</math>l</p> <p><b>Resultados:</b> 2013: Retest: 879 (0,09 %) Rellamadas: 806 (0,08 %) Envío confirmación: 161 (0,016 %) 2014: Retest: no indica Rellamadas: no indica Envío confirmación: 206 (0,03 %) Retest: 879 RN (0,09 %). El 85 % procedían de la UCI. Rellamadas: 806 RN (0,08 %), consecuencia de obtener en la primera prueba TREC bajo y resultado anormal de ACTB en el segundo o TREC bajo en niños procedentes de la UCI. EL 90 % de las rellamadas procedían de RN de la UCI. EN 2013 se enviaron a confirmación 161 RN (0,016 %); el 66 % procedían de la UCI. Se confirmaron 11 casos de IDCG y 38 TCL. Antes de poder realizar el análisis de confirmación fallecieron 14 RN y 1 se perdió del seguimiento. EN 2014 se enviaron a confirmación 206 RN y se confirmaron 206 casos de IDCG (incluye clásica y <i>leaky</i>).</p> <table border="1" data-bbox="698 501 1426 614"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG 2013</td> <td>12</td> <td>1 : 82 810</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>IDCG 2014</td> <td>23</td> <td>1: 60 200</td> <td>1,7</td> </tr> <tr> <td>TCL 2014</td> <td>80</td> <td>1 : 17 307</td> <td>5,8</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="698 635 1608 723"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VPa</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG 2013</td> <td>993 562</td> <td>12</td> <td>1</td> <td>149</td> <td>0,014</td> <td>92,3</td> <td>99,98</td> <td>7,5</td> <td>99,99</td> </tr> <tr> <td>IDCG 2014</td> <td>-</td> <td>23</td> <td>-</td> <td>183</td> <td>0,013</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>11,2</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 24 meses.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b> Se identificaron 50RN con linfopenia grave de células T. Entre ellos se incluían:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 RN con IDCG clásica, 2 IDCG <i>leaky</i>, 1 IDCG (sin diagnóstico molecular). Todos necesitaron trasplante o terapia génica, y 1RN falleció a los 46 días pos trasplante.</li> <li>• 1 Síndrome Omenn y 1RN con Síndrome DiGeorge, que también recibieron tratamiento (trasplante o terapia génica).</li> <li>• 35 RN con otros síndromes y/o condiciones de alto riesgo asociados a linfopenia T (TCL no IDCG): IDCG variantes o inmunodeficiencias combinadas (6), Ataxia telangectasia (2), síndromes genéticos asociados a linfopenia T (12RN: DiGeorge parcial, malformaciones cardíacas, trisomía 21, síndrome CHARGE), linfopenias T secundarias (9RN: enfermedad cardíaca congénita, malformación gastrointestinal, hidrops, ciclotórax) o prematuridad (8).</li> <li>• La supervivencia de los RN que recibieron tratamiento fue del 93 % (14/15).</li> <li>• El cribado no detectó un caso de IDCG de ADA de inicio tardío.</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG 2013	12	1 : 82 810	1,2	IDCG 2014	23	1: 60 200	1,7	TCL 2014	80	1 : 17 307	5,8	ECM	VN	VPa	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG 2013	993 562	12	1	149	0,014	92,3	99,98	7,5	99,99	IDCG 2014	-	23	-	183	0,013	-	-	11,2	-
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																												
IDCG 2013	12	1 : 82 810	1,2																																												
IDCG 2014	23	1: 60 200	1,7																																												
TCL 2014	80	1 : 17 307	5,8																																												
ECM	VN	VPa	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																						
IDCG 2013	993 562	12	1	149	0,014	92,3	99,98	7,5	99,99																																						
IDCG 2014	-	23	-	183	0,013	-	-	11,2	-																																						
<p>ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).</p>																																															

Estudio	Resultado																																														
<p><b>Cita:</b> Verbsky et al. (2012) (16). Kwan et al. (2014) (17).</p> <p><b>Lugar:</b> EUA (Wisconsin)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (TREC y control ACTB)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No indica (paralela al programa estándar)</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG/TCL</p> <p><b>Cohorte:</b> 207 696 RN (2012) 2008-2010 340 037 RN (2014) Desde enero 2008 hasta diciembre 2012.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Todas las muestras TREC + y ACTB normal se envían a confirmación. Prematuros: con resultado anormal o no concluyente se repite la prueba a la edad gestacional de 37 semanas.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Positiva: TREC &lt; corte y ACTB normal. Se envían a confirmación. Indeterminado: TREC &lt; corte y ACTB &lt; corte.</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> citometría de flujo.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> TRECs &lt;25/40 copias/μl (durante los 19 primeros meses del estudio TREC &lt;25 copias/μl y cambió a 40 copias/μl en los 17 meses restantes)</p> <p>ACTB: no indica</p> <p><b>Resultados:</b> 2012: Retest: 449 (0,21 %) Rellamadas: 292 (0,14 %) Envío confirmación: 72 (0,03 %) 2014: Retest: no indica Rellamadas: no indica Envío confirmación: 108 (0,03 %) En 2012, 72RN se enviaron a confirmación tras la repetición de la prueba. Se identificaron 2RN con IDCG (1 ADA y 1 RAC2). 38 RN obtuvieron un resultado normal, 33 RN con TCL que incluyeron 19 TCL asociadas a enfermedades secundarias (múltiples anomalías congénitas, anomalías cromosómicas, etc) y 14 TCL por causas primarias (5 reversibles, 4 mutación 22q11.2 y 5 IDCG/TCL). En 2014 se enviaron a confirmación diagnóstica 108 muestras (0,03 %) y se confirmaron 4 casos. Además, se identificaron otras TCL en 45RN.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG 2012</td> <td>2</td> <td>1 : 103 848</td> <td>0,96</td> </tr> <tr> <td>IDCG 2014</td> <td>4</td> <td>1 : 85 009</td> <td>1,17</td> </tr> <tr> <td>TCL 2014</td> <td>49</td> <td>1 : 6 940</td> <td>14,4</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG 2012</td> <td>-</td> <td>2</td> <td>-</td> <td>70</td> <td>0,03</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>2,8</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>IDCG 2014</td> <td>339 929</td> <td>4</td> <td>0a</td> <td>104</td> <td>0,03</td> <td>100</td> <td>99,96</td> <td>3,7</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: el estudio de Kwan 2014 indica que ningún estudio informó de FN</p> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 60 meses.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Se identificaron 4 IDCG: 1 ADA, 1 T-B-NK+, 2 T-B+NK+ Además, 3 casos de grave linfopenia T (pero no lo suficiente como para considerarse IDCG clásica): 2RN con fenotipo IDCG T-B+NK+ y 1RN con fenotipo IDCG T-B-NK+ (sin mutación identificada). Tres de ellos (3/5) se sometieron a trasplante de células hematopoyéticas con éxito y permanecen vivos.</li> <li>Otros síndromes identificados: 14 TCL primarias (5 TCL reversibles, 4 delección 22q11 (síndrome DiGeorge), 5 TCL grave, 1 delección 22q11.2 detectada clínicamente) 4 casos de delección 22q11 (presentaban defectos cardíacos); 3 con enfermedades metabólicas (todos fallecieron a consecuencia de un fallo multiorgánico), síndrome Down (2) y múltiples enfermedades congénitas como síndrome Jacobsen (1), síndrome VACTERL, síndrome Barth (1), Trisomía 21 (1) enfermedad neuromuscular degenerativa (1), entre otros. 19 TCL secundarias 1 RAC2.</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG 2012	2	1 : 103 848	0,96	IDCG 2014	4	1 : 85 009	1,17	TCL 2014	49	1 : 6 940	14,4	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG 2012	-	2	-	70	0,03	-	-	2,8	-	IDCG 2014	339 929	4	0a	104	0,03	100	99,96	3,7	100
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																																												
IDCG 2012	2	1 : 103 848	0,96																																												
IDCG 2014	4	1 : 85 009	1,17																																												
TCL 2014	49	1 : 6 940	14,4																																												
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																																						
IDCG 2012	-	2	-	70	0,03	-	-	2,8	-																																						
IDCG 2014	339 929	4	0a	104	0,03	100	99,96	3,7	100																																						

ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).

Estudio	Resultado																																
<p><b>Cita:</b> Vogel et al. (2014) (15). Kwan et al. (2014) (17).</p> <p><b>Lugar:</b> EUA (Nueva York)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (TREC y control RNaseP)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> No indica (paralela al programa estándar)</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: TCL graves (incluye IDCG)</p> <p><b>Cohorte:</b> 485 912 RN Desde septiembre 2010 hasta septiembre 2012.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Todas las muestras con TREC <math>\leq 200</math> y/o RNaseP <math>&lt; 35</math> se consideran alteradas y se reanalizan en un duplicado. Si en el retest se mantiene TREC <math>\leq 200</math> se envían a confirmación. Categoría Borderline: 124-200 TRECs Si en la segunda prueba TREC <math>&lt; 125</math> se envía a confirmación; y si TREC <math>\geq 125</math> y <math>\leq 200</math> se reanaliza. <u>Prematuros</u> con TREC indetectable se envía a confirmación. Si TREC <math>\leq 200</math> y RNaseP <math>&lt; 35</math> (en la prueba inicial) se toma nueva muestra a las 37 semanas de edad gestacional.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Negativo: TREC <math>&gt; 200</math> y/o RNaseP <math>&lt; 35</math>. Alteradas: TREC <math>\leq 200</math> y/o RNaseP <math>&lt; 35</math>. Se reanalizan en un duplicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• si en el duplicado TREC <math>&lt; 125</math> y RNaseP <math>&lt; 35</math> se considera + y se envía a confirmación.</li> <li>• si en el duplicado TREC <math>\geq 125</math> y <math>\leq 200</math> y RNaseP <math>&lt; 35</math> se considera indeterminado (positivo <i>borderline</i>) y se reanaliza. Si vuelve a dar TREC <math>\leq 200</math> se envía a confirmación.</li> <li>• si en el duplicado TREC = 0 y RNaseP <math>&lt; 35</math> (con independencia edad gestacional), se considera + y se envía a confirmación.</li> </ul> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Recuento células sanguíneas y citometría de flujo.</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> TRECs <math>&lt; 125</math> copias/<math>\mu</math>l RNaseP <math>&lt; 35</math> copias/<math>\mu</math>l</p> <p><b>Resultados:</b> Retest: 1745 (0,36%) Incluye 561 RN prematuros y 746 RN a término. Rellamadas: 1307 (0,27%) Envío confirmación: 531 (0,11%) Se enviaron a confirmación 531 muestras, pero solo 478 completaron las pruebas: 16RN fallecieron, 8 pérdidas de seguimiento, 1 no dio consentimiento, 14 pendientes de mayor evaluación y 14 se incluyeron en la categoría <i>borderline</i> y el retest fue negativo. Al añadir la categoría <i>borderline</i>, el número se redujo la tasa de muestras enviadas a confirmación del 0,2% al 0,1%. Se diagnosticaron 10 casos de IDCG (9 clásicas y 1 <i>leaky</i>). Además, se identificaron 87 TCL clínicamente significativas.</p> <table border="1" data-bbox="826 471 1554 556"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>10</td> <td>1 : 48 591</td> <td>2,0</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>87</td> <td>1 : 5 585</td> <td>17,9</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="826 578 1736 640"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>VN</th> <th>VP</th> <th>FN</th> <th>FP</th> <th>%FP</th> <th>Sens.</th> <th>Esp.</th> <th>VPP</th> <th>VPN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>485 434</td> <td>10</td> <td>0</td> <td>468</td> <td>0,096</td> <td>100</td> <td>99,9</td> <td>2,1</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> 24 meses</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se diagnosticaron 10 IDCG:       <ul style="list-style-type: none"> <li>9 <i>clásicas</i> (ADA (2), cadena común o IL7R (1), IL2RG (3), mutación no identificada (3))</li> <li>1 <i>leaky</i> (T-B+NK+).</li> </ul> </li> </ul> <p>Seis RN (incluyendo el IDCG <i>leaky</i>) se sometieron a trasplante entre los 2 y 5 meses de edad y estaban vivos al final del estudio; 1 RN recibió profilaxis antibiótica y otro RN terapia génica (ADA). Un RN con IDCG <i>leaky</i> de etiología desconocida y fenotipo T-B+NK+ falleció.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 87 TCL: que incluyó 27 síndromes asociados a daño células T; 30 TCL idiopáticas (18 RN con Síndrome DiGeorge/delección 22q11 y 11 TCL se resolvieron solas); 17 TCL secundarias a otras causas (trisomía 21, enfermedad cardíaca congénita, gastroquistes, hidrops, entre otros) y 13 RN con otras alteraciones de laboratorio.</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	10	1 : 48 591	2,0	TCL	87	1 : 5 585	17,9	ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN	IDCG	485 434	10	0	468	0,096	100	99,9	2,1	100
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN																														
IDCG	10	1 : 48 591	2,0																														
TCL	87	1 : 5 585	17,9																														
ECM	VN	VP	FN	FP	%FP	Sens.	Esp.	VPP	VPN																								
IDCG	485 434	10	0	468	0,096	100	99,9	2,1	100																								

RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG).

Estudio	Resultado												
<p><b>Cita:</b> Kwan et al. (2014) (17).</p> <p><b>Lugar:</b> EUA (11 Programas de cribado en EUA) (California, Colorado, Connecticut, Delaware, Massachusetts, Michigan, Mississippi, Nueva York, Texas y Navajo Nation)</p> <p><b>Técnica:</b> PCR cuantitativa en tiempo real (RT-qPCR) (TREC y control RNaseP/ACTB)</p> <p><b>Toma de muestra:</b> &lt;72 horas de vida</p> <p><b>Patologías cribadas:</b> Objetivo principal: IDCG (clásica y <i>leaky</i>) y Síndrome Omenn. Secundarios: linfopenias T no SCID</p> <p><b>Cohorte:</b> 3 030 083 RN Desde Ene 2008 hasta Jul 2013.</p> <p><b>Proceso de análisis:</b> Varía según programa. De forma general, las muestras con TREC &lt; corte se reanalizan con el control. Las muestras reanalizadas con TREC &lt; corte y control normal se consideran +; si TREC &lt; corte y control &lt; corte se considera no concluyente y se recoge una segunda muestra. Se envían a confirmación las muestras con resultado + o 2 no concluyentes.</p> <p><b>Clasificación de las muestras:</b> Varía según programa</p> <p><b>Análisis confirmatorios:</b> Citometría de flujo (cuantificar T, B, NK y naive).</p>	<p><b>Puntos de corte:</b> Colorado: TRECs ≤40 copias/μl + ACTB &gt;8000 copias/μL Connecticut: TRECs ≤30 copias/ μl + RNaseP &lt;28 Ct (prematuros: TRECs ≤25 μl) Delaware: TRECs &lt;27 copias/μl + RNaseP &lt;28 Ct ----- TREC Limite (borderline): 17-26 TRECs; Alterado: 4-16 TRECs; Alerta: 0-3 TRECs. Massachussets: TRECs &lt;252 copias/μl + RNaseP Michigan: TRECs ≤7 copias/μl + ACTB ≤30 Ct Mississippi: TRECs 40 copias/μl + ACTB &gt;10 000 copias/μL (25 TRECs μl en la segunda prueba) Navajo Nation: TRECs 40 copias/μL + ACTB &gt;10 000 copias/ μL (25 TRECsμl en la segunda prueba) New York: TRECs ≤200 copias/μl + RNaseP &lt;35 Ct (Borderline: 124-200 TREC) (prematuros: TREC ≤200 μl) Texas: TRECs ≤150 copias/μl + RNaseP ≤28,5Ct (prematuros: TRECs ≤110 μl) Wisconsin: TRECs &lt;40 copias/μl + ACTB &gt;10 000 (prematuros: TRECS &lt;25 μl)</p> <p><b>Resultados:</b> Un total de 1 265 muestras se enviaron a confirmación. Se identificaron 52 IDCG (42 clásica, 9 <i>leaky</i> y 1 Síndrome Omenn, y 411 RN con TCL-no SCID. Ningún estudio informó de resultados FN.</p> <table border="1" data-bbox="698 546 1426 635"> <thead> <tr> <th>ECM</th> <th>Número de casos</th> <th>Tasa de detección</th> <th>Por 100 000 RN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IDCG</td> <td>52</td> <td>1 : 58 271</td> <td>1,72</td> </tr> <tr> <td>TCL</td> <td>411</td> <td>1 : 7 372</td> <td>13,6</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Periodo de seguimiento:</b> variable de 1 a 3 años según la fecha de entrada en el estudio.</p> <p><b>Descripción de los casos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 42 IDCG clásica (IL2RG (9), IL7RA (6), ADA (5), RAG1 (4), JACK3 (3), DCLRE1C (1), RAG2 (1) CD3D (1), TC7A (1), Pallister-Killian (1), no causa genética detectada (6) y no completaron test genético (4)) 9 IDCG <i>leaky</i> (RAG1 (4), RMRP (2), IL2G (1), DCLRE1C (1) no detectó mutación (2)) 1 Síndrome Omenn. De todos ellos 49 recibieron tratamiento de restauración inmune. Siete fallecidos: 3 por complicaciones perinatales, 1 por problemas no descritos y 4 tras realizar trasplante.</li> <li>• Otros síndromes y/o condiciones de alto riesgo (411RN): 136 RN enfermedad reconocida asociada a TCL: 57 % (78) Síndrome DiGeorge, 15 % (21) con trisomía 21, 3 % ataxia-telangiectasia (4), Trisomía 18 (4), 2 % síndrome CHARGE (3), Jacobsen (2), CLOVES (1), ECC (1), Fryns (1), Nijmegen (1), Noonan (1), Rac2 (1), TAR (1), 10 no especificado, alteración citogénica. 117 TCL secundarias: anomalidades cardíacas (30), múltiples anomalidades congénitas (23), perdida tercer espacio (15), alteración gastrointestinal (15), leucemia neonatal (4), no especifica (30). 117 TCL idiopáticas; 29 RN prematuros; 12RN IDCG variantes,</li> <li>• Supervivencia: Supervivencia global 87 % (45/52) y 92 % (45/49) para los que recibieron trasplante, terapia génica y/o terapia de sustitución enzimática (en el caso de ADA).</li> </ul>	ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN	IDCG	52	1 : 58 271	1,72	TCL	411	1 : 7 372	13,6
ECM	Número de casos	Tasa de detección	Por 100 000 RN										
IDCG	52	1 : 58 271	1,72										
TCL	411	1 : 7 372	13,6										
ACTB: beta-actin; RN: recién nacido; TREC: círculos de escisión de receptor células T; TLC: otros subtipos de linfopenia de células T (no IDCG); Ct: cycle threshold o ciclos de umbral.													

## Anexo 4. Estudios excluidos

Estudio	Motivo
<b>Programas de cribado</b>	
Blom M, Pico-Knijnenburg I, Sijne-van Veen M, Boelen A, Bredius RGM, van der Burg M, et al. An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program. <i>Clinical immunology (Orlando, Fla)</i> . 2017;180:106-10.	Evalúa la aplicabilidad de la prueba. No realiza análisis de confirmación de los positivos a la prueba (presuntos positivos).
Kanegae MP, Barreiros LA, Sousa JL, Brito MA, Oliveria B, Soares LP, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiencies using TRECS and KRECS: second pilot study in Brazil. <i>Paul Pediatr</i> . 2017;35(1):25-32.	No realiza análisis de confirmación de los positivos a la prueba.
Tagliaferri L, Kunz JB, Happich M, Esposito S, Bruckner T, Hubschmann D, et al. Newborn screening for severe combined immunodeficiency using a novel and simplified method to measure T-cell excision circles (TREC). <i>Clinical immunology (Orlando, Fla)</i> . 2017;175:51-5.	Estudio retrospectivo. Analiza el rendimiento de la prueba.
de Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavon-Delgado A, Marquez J, et al. Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. <i>Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology</i> . 2016;27(1):70-7. PubMed PMID: 26498110	Actualizado en un estudio posterior.
Audrain M, Thomas C, Mirallie S, Bourgeois N, Sebillie V, Rabetrano H, et al. Evaluation of the T-cell receptor excision circle assay performances for severe combined immunodeficiency neonatal screening on Guthrie cards in a French single centre study. <i>Clin Immunol</i> . 2014;150(2):137-9	Carta al editor.
Olbrich P, Felipe B, Delgado-Pecellin C, Rodero R, Rojas P, Aguayo J, et al. Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECS y KRECs identifican linfopenias T y B graves. <i>An Pediatr</i> . 2014;81(5):310-317.	Pacientes incluidos en un estudio posterior (De Felipe et al. 2016)
Chase NM, Verbsky JW, Routes JM. Newborn screening for SCID: three years of experience. <i>Annals of the New York Academy of Sciences</i> . 2011;1238:99-105.	Narrativa de los datos obtenidos en el programa de cribado de Wisconsin (Verbsky et al.)
Comeau AM, Hale JE, Pai SY, Bonilla FA, Notarangelo LD, Pasternack MS, et al. Guidelines for implementation of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. <i>Journal of inherited metabolic disease</i> . 2010;33(Suppl 2):S273-81.	Pacientes incluidos en un estudio posterior (Kwan et al. 2014)

Estudio	Motivo
<b>EPIDEMIOLOGÍA (IDCG)</b>	
Speckmann C, Doerken S, Aiuti A, Albert MH, Al-Herz W, Allende LM, et al. A prospective study on the natural history of patients with profound combined immunodeficiency: An interim analysis. <i>J Allergy Clin Immunol.</i> 2017;139(4):1302-10.e4.	Protocolo de estudio en marcha.
Barlogis V, Mahlaoui N, Auquier P, Peller I, Fouyssac F, Vercasson C, et al. Physical health conditions and quality of life in adults with primary immunodeficiency diagnosed during childhood: a French Reference Center for PIDs (CEREDIH) study. <i>Journal of allergy and clinical immunology (no pagination).</i> 2016 [Internet]. 2016;	Aporta los resultados de forma agregada para todas las formas de IDP
Al-Herz W, Moussa MAA. Survival and predictors of death among primary immunodeficient patients: A registry-based study. <i>Journal of clinical immunology.</i> 2012;32(3):467-73.	Aporta los resultados de forma agregada para todas las formas de IDP
Al-Tamemi S, Elnour I, Dennison D. Primary immunodeficiency diseases in oman: Five years' experience at sultan qaboos university hospital. <i>World Allergy Organization Journal.</i> 2012;5(5):52-6.	Acualizado en un estudio posterior
Rhim JW, Kim KH, Kim DS, Kim BS, Kim JS, Kim CH, et al. Prevalence of primary immunodeficiency in Korea. <i>Journal of Korean medical science.</i> 2012;27(7):788-93.	Aporta los resultados de forma agregada para todas las formas de IDP
Michos A, Tzanoudaki M, Villa A, Gilliani S, Chrousos G, Kanariou M. Severe combined immunodeficiency in Greek children over a 20-year period: rarity of gammac-chain deficiency (X-linked) type. <i>J Clin Immunol.</i> 2011;31(5):778-83. PubMed PMID: 21732012	Actualizado por un estudio posterior
Aghamohammadi A, Moein M, Farhoudi A, Pourpak Z, Rezaei N, Abolmaali K, et al. Primary immunodeficiency in Iran: first report of the National Registry of PID in Children and Adults. <i>Journal of clinical immunology.</i> 2002;22(6):375-80.	Acualizado en un estudio posterior



