



DOCUMENTO DIVULGATIVO

PROTOCOLO DE CRIBADO NEONATAL DE INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE

Mayo 2026

Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV

CONSEJO ASESOR DE CRIBADO NEONATAL DE ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Presidente: D. Guillermo Herrero Alaña

Secretario: D. Jon Iñaki Álvarez Uriarte

Vocales:

Los Coordinadores del Programa de Cribado Neonatal

D.^a Ana Aguirre Unceta-Barrenechea
D.^a Maria Estévez Domingo
D.^a Idoia Martínez Fernández de Pinedo.
D.^a Aitziber Pérez Fernández.

En representación de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría

D. Ignacio Díez López.

En representación de la Sociedad Vasca de Ginecología y Obstetricia

D.^a Mercedes Fraca Padilla.

En representación de la Dirección de Asistencia Sanitaria de Osakidetza

D.^a María Luisa Iruretagoiena
D.^a Adelina Pérez Alonso.

En representación de la Dirección de Salud Pública y Adicciones del Departamento de Salud

D. José Antonio Municio Martín
D.^a Nerea Ferrero Saiz
D.^a Mercedes Espada Sáez-Torre
D.^a M^a Jesús Lázaro-Carrasco de la Fuente

- a) **INTRODUCCIÓN**
- b) **CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES:**
 - **INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDGC)**
- c) **PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL**
 - **Protocolo acordado en la CAPV**
 - **Laboratorio**
 - **Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación**
- d) **SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS**

a) INTRODUCCIÓN

El **Programa de Cribado Neonatal** es uno de los programas preventivo-asistenciales esenciales de Salud Pública. El objetivo principal es la prevención de discapacidades asociadas a enfermedades congénitas mediante su identificación precoz y la intervención sanitaria correspondiente para evitar el daño neurológico y reducir la morbilidad y las posibles discapacidades asociadas a dichas enfermedades.

El Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco aplica este Programa desde 1982, con carácter universal, en los hospitales públicos y clínicas privadas, a los cerca de catorce mil bebés que nacen en Euskadi cada año. Se basa en la extracción de una muestra de sangre a las 48 horas de vida ("la prueba del talón") y el análisis posterior en el Laboratorio de Salud Pública de Euskadi para el cribado de **24 enfermedades**: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria (PKU), deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media (MCADD), introducida en el 2007 en el Programa, fibrosis quística, introducida en el Programa en el 2010, enfermedad de células falciformes, introducida en el Programa en mayo de 2011, homocistinuria, acidemia isovalérica, acidemia glutárica tipo I, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD) y enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, introducidas en el año 2014 en el Programa.

En 2017 se produjo la inclusión de la hipoacusia en el Programa de Cribado Neonatal.

En 2019 se introdujo la deficiencia de biotinidasa y la hiperplasia suprarrenal congénita en junio del 2023. En abril de 2024 se produjo la inclusión de la tirosinemia tipo I, y en junio de ese mismo año de la acidemia propiónica y las acidemias metilmalónicas (con homocistinuria, por deficiencia de MUT, por trastornos de cobalamina).

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal aprobó iniciar en marzo de 2025 la inclusión de las siguientes enfermedades en el Programa de Cribado Neonatal de enfermedades congénitas: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCADD), deficiencia primaria de carnitina (CUD), aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica (HMG) deficiencia de beta cetotiolasa (BKT) y la deficiencia de 3-metilcrotonil CoA carboxilasa (3-MCC).

A lo largo del tiempo se han ido incorporando nuevas enfermedades, tomando como referencia los informes emitidos por la Red de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y las conclusiones establecidas por la Ponencia de Cribado Poblacional del SNS.

En la Reunión de la Ponencia de Cribado Poblacional del SNS celebrada el 26 de noviembre del 2024 se aprobó la incorporación de cuatro de las nuevas enfermedades evaluadas por el Grupo de Trabajo, entre ellas la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG).

El Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de Euskadi, en su reunión de febrero de 2025, definió una hoja de ruta sobre la cartera complementaria y ha seleccionado, debatido y aprobado para su inclusión en el cribado neonatal la atrofia muscular espinal (AME) y la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), garantizando el correcto seguimiento de los casos que presenten la enfermedad, incluyendo las Unidades Clínicas de Osakidetza.

b) CONSIDERACIONES GENERALES DEL CRIBADO DE LAS DIFERENTES ENFERMEDADES

INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE (IDCG)

Colaboradores expertos: Leire Dopazo Fernández (Hospital Universitario Cruces)
María Aranzazu Pacho de Lucas (Hospital Universitario Cruces)
María García Barcina (Hospital Universitario de Basurto)
Elisa Garrote Llanos (Hospital Universitario de Basurto)

Los errores innatos de la inmunidad (EII) son un grupo de más de 500 enfermedades con alteración cuantitativa y/o funcional de los diferentes mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria. Se clasifican en 10 grandes grupos según sus características. Las inmunodeficiencias combinadas graves (IDCG) son las formas más graves de EII.

Aunque no son la forma más frecuente de EII (suponen un 10-15% del total), las IDCG son importantes dada su gravedad y el hecho de que, sin un diagnóstico y tratamiento precoz, conducen muy frecuentemente a la muerte del paciente antes del año de vida.

PREVALENCIA AL NACER estimada en la CAPV (para 14.000 nacidos / año aprox.)

Se estima que la incidencia mundial es de 1:51.000 nacimientos, aunque existen variaciones geográficas y raciales. Su prevalencia en nuestro país se calcula en 1/50.000-1/60.000 recién nacidos vivos, por lo que se supone el nacimiento de 1 recién nacido con esta enfermedad aproximadamente cada 4 años en el País Vasco.

Todos los pacientes se caracterizan por la ausencia de linfocitos T funcionales, lo que provoca una linfopenia grave de células T.

MORTALIDAD Y MORBILIDAD

La IDCG se clasifica de acuerdo con el fenotipo inmunológico en IDCG con ausencia de células T y presencia de células B (T⁻B⁺) o IDCG con ausencia de ambos tipos de células (T⁻B⁻). Ambos grupos incluyen diversas formas con o sin células *natural killer*.

La mayoría de los fenotipos no presentan un cuadro clínico distintivo y los pacientes muestran 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 presenta una elevada morbimortalidad, en la que los pacientes sin tratamiento generalmente fallecen en el primer año de vida.

PATOGENIA

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*).

De todos ellos, la deficiencia de la cadena gamma común del receptor de las interleucinas es la forma más frecuente de IDCG y representa el 45% del total. Es consecuencia de variantes en el gen *IL2RG* localizado en el cromosoma X, que se transmite según un patrón de herencia ligado al sexo, razón por la que 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. Las deficiencias de kinasa Janus 3 (*JACK3*) y de 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, todas ellas de herencia autosómica recesiva.

BENEFICIOS DEL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO PRECOCES

El objetivo del tratamiento se centra en la prevención de las infecciones y en la restauración de la función inmunológica. Las primeras medidas preventivas se basan en 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.

La IDCG presenta un periodo de latencia suficiente como para que el programa de cribado pueda alcanzar el beneficio esperado. Dispone de un tratamiento eficaz, que resulta más efectivo en fase de latencia que en fase sintomática.

Los datos aportados en los diferentes programas estatales o nacionales donde se aplica el cribado demuestran su utilidad en el diagnóstico y el tratamiento de estos pacientes con un aumento significativo de la supervivencia gracias a la aplicación precoz del trasplante de progenitores hematopoyéticos (40-60% vs 96%) y un porcentaje de falsos positivos y negativos muy bajo.

CRIBADO

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 tecnología de PCR semicuantitativa (q PCR). Esta técnica se ha demostrado como una herramienta no invasiva útil para investigar la producción de células T por el timo y permite el cribado de las IDCG de manera universal.

En los recién nacidos sanos, se generan TREC en gran número, mientras que en los recién nacidos con IDCG los TREC apenas son detectables. Además de unos TREC anormalmente bajos, algunos pacientes con IDCG también presentan niveles anormalmente bajos de KREC (círculos de escisión de recombinación con delección kappa) debido a un déficit de linfocitos B.

Son necesarias pruebas de confirmación para diagnosticar la IDCG y para determinar la forma de IDCG. 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.

Los recién nacidos con IDCG con deficiencia de ADA pueden presentar al nacimiento niveles de TREC normales que se reducen con el paso del tiempo conforme avanza el trastorno. Si el ensayo se realiza en muestras recogidas a los 2-6 días después del nacimiento, el ensayo podría no detectar esta variante de IDCG.

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 un 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).

Estrategia y Punto de corte

Se realizará el cribado neonatal a todos los recién nacidos utilizando como marcador el nivel de TRECs.

Cada laboratorio fijará su punto de corte en función de un estudio lo suficientemente amplio de su población y en función del grado de sensibilidad y especificidad requeridos.

DIAGNOSTICO

Se trata de una serie de defectos congénitos del sistema inmune que afectan a la inmunidad celular y humoral.

Para la confirmación diagnóstica se realiza estudio de subpoblaciones linfocitarias y estudio de proliferación linfocitaria frente a PHA en los casos que proceda.

Se realizará estudio genético en los casos en los que se confirme la linfopenia.

RELACIÓN COSTE/BENEFICIO

En la evaluación económica realizada para España, comparando el cribado neonatal conjunto de la atrofia muscular espinal (AME) y la IDCG con la alternativa de no cribar resultó en una RCEI de 42.938€/AVAC) superior al umbral de 25.000 €/AVAC, desde la perspectiva del SNS. Los principales factores que afectan a los resultados son el uso y el precio de los medicamentos modificadores de la enfermedad AME y la tasa de descuento aplicada.

c) PROCEDIMIENTO DEL CRIBADO NEONATAL

1. Protocolo acordado en la CAPV y diagnóstico final

Las muestras de sangre en papel de filtro se obtienen a las 48 horas de vida. La detección de esta nueva enfermedad no requiere una extracción de sangre adicional. Para realizar el diagnóstico de las muestras se empleará un ensayo multiplex de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real capaz de realizar la determinación semicuantitativa de TRECs.

Para aquellas muestras que presenten un número de copias/μL de TRECs inferior al punto de corte se solicitará una segunda muestra y una vez confirmados los resultados se comunicarán a los diferentes centros hospitalarios de procedencia por teléfono y por correo electrónico para que procedan a su confirmación diagnóstica. Los resultados de las muestras se vuelcan de manera automática en el registro de Recién Nacidos de La CAPV.

El protocolo no está diseñado para el cribado del síndrome de Ommen, u otros errores innatos de la inmunidad asociados a linfopenia.

El posible diagnóstico de cualquiera de las enfermedades incluidas en el programa corresponde a los centros de seguimiento.

2. Laboratorio: estrategia propuesta, aparataje, controles externos de calidad

La Unidad de Química Clínica del Laboratorio de Salud Pública de Euskadi es la Unidad Central y la responsable de los análisis del Programa de Cribado Neonatal.

Estrategia propuesta:

Se realizará a todos los recién nacidos la detección semicuantitativa de TRECs mediante la técnica qPCR en muestras de sangre impregnadas en papel de filtro. Los niveles inferiores al punto de corte se considerarán positivos.

Aparataje:

La determinación del número de copias/ μ L de TREC en el ADN de muestras de sangre neonatales recogidas sobre papel de filtro se realiza en un termociclador de PCR cuantitativo a tiempo real Eonis Q96 con un software informático Eonis EASI para ejecutar el ensayo y analizar los resultados. Son suministrados por Revvity.

Controles externos del Laboratorio de Salud Pública:

El laboratorio, para garantizar la comparabilidad de resultados entre laboratorios que realizan las mismas determinaciones, participa en Programas Externos de Evaluación de la Calidad para los marcadores de estas enfermedades.

Todas las técnicas de La Unidad de Química Clínica se acreditan bajo la norma UNE EN ISO 15189 "Laboratorios Clínicos: Requisitos particulares relativos a la calidad y la competencia" por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) que realiza auditorías de seguimiento anualmente.

3. Descripción de los procesos y actividades: estrategia, recursos humanos y coordinación

- A. Extracción de la muestra** de sangre del bebé a ser posible en presencia de la madre y tomando pecho. Se realizará a partir de las 48 horas cumplidas de vida del bebé, antes del alta hospitalaria, para los casos de peso ≥ 1.500 g y de gestación ≥ 33 semanas, en todas las maternidades públicas y privadas. En el resto de casos se realiza según los protocolos previamente acordados. La extracción la realiza el personal de enfermería de las maternidades. En caso de transfusión obtener si es posible una muestra previa.
- B. Remisión de las muestras a las Secretarías** de las Áreas Base, donde se introducen los datos de los bebés y sus madres en el Registro de Recién Nacidos de la CAPV. Los resultados de las analíticas realizadas, se introducen también en la aplicación del registro. Este fichero informático, propiedad del Departamento de Sanidad, está oficialmente declarado en el BOPV y garantiza la confidencialidad de los datos contenidos en él y el uso exclusivo de los mismos para los fines del programa. Este proceso se realiza el mismo día en que se extrae la muestra de sangre en los hospitales públicos. En el caso de las maternidades privadas, éstas envían las muestras de sangre junto a los datos del bebé y su madre al hospital de referencia, para que los datos sean introducidos allí.
- C. Remisión de las muestras** desde las Secretarías de las Áreas Base al Laboratorio de Salud Pública, a la Unidad de Química Clínica. El personal técnico y administrativo del Laboratorio de Salud Pública realiza un chequeo diario de las muestras recibidas en papel de filtro con los datos introducidos en la aplicación informática.

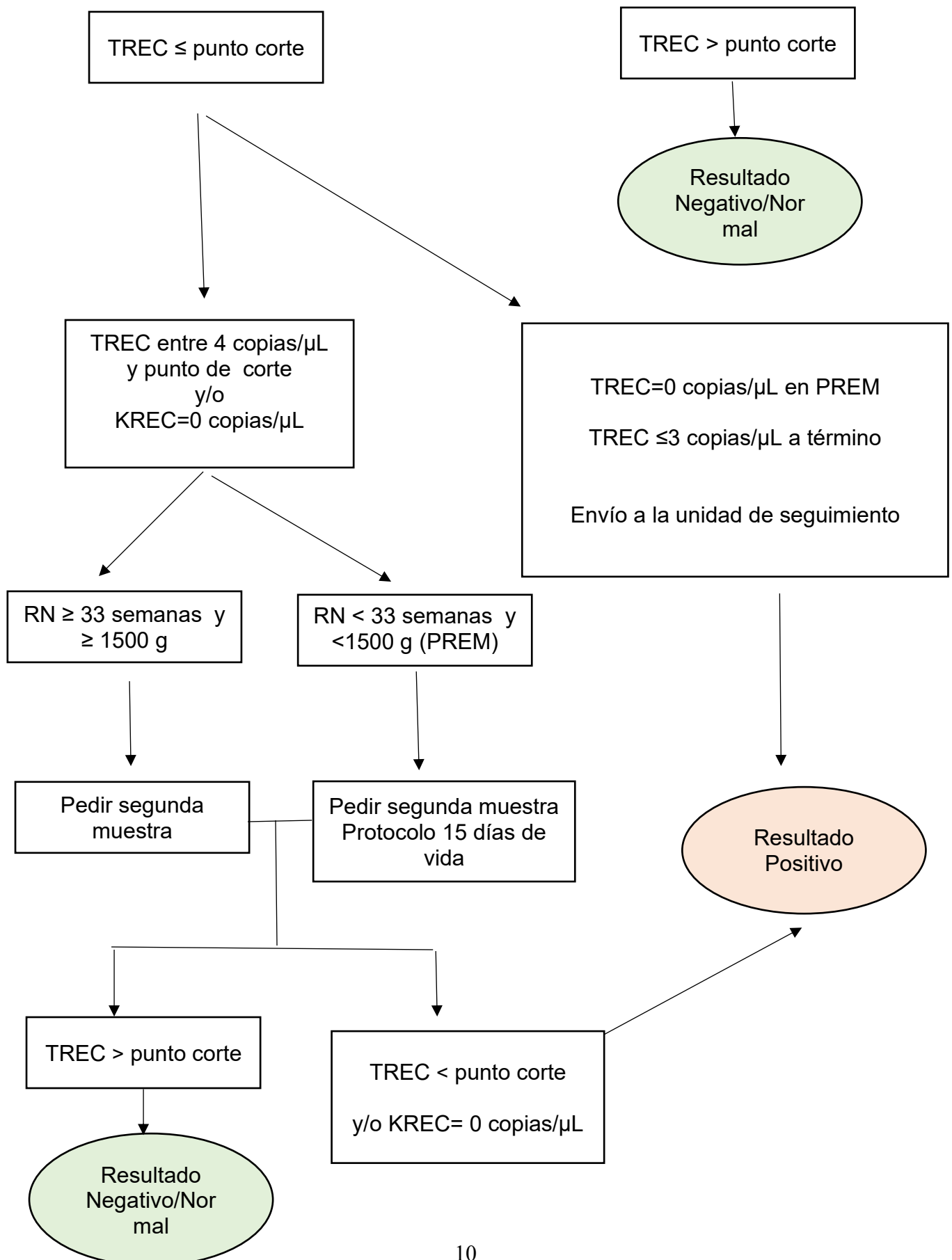
- D. El personal técnico del Laboratorio de Salud Pública** analiza las muestras y emite los resultados, que son validados por los facultativos de la Unidad.
- E. Casos positivos de las diferentes enfermedades:**
Las muestras con un número de copias/ μ L de TREC inferior al punto de corte se catalogarán como “positivas”.
Cuando en la muestra de screening se obtenga un posible positivo, se solicitará una segunda muestra. En los casos de recién nacidos < 33 semanas o < 1500 g de peso, para esta segunda muestra puede aprovecharse la muestra que se solicita por protocolo a los 15 días de vida. En el caso de valores claramente alterados ($TREC \leq 3$ copias/ μ L en recién nacidos a término o de 0 copias en caso de recién nacidos <33 semanas o <1500 g de peso) se derivará a la unidad clínica de seguimiento sin menoscabo de extraer una segunda muestra.
- F. Pauta ante los casos positivos:**
La secretaria de la Unidad Central del Laboratorio de Salud Pública informa a la secretaria del Área Base del resultado del estudio por correo electrónico y telefónicamente. Este coordinador/a actúa de la siguiente manera, según el resultado de la prueba:
El coordinador/a contactará de manera urgente vía email y telefónicamente con el equipo de Alergia e Inmunología Pediátrica del Hospital de Universitario de Cruces. También deja constancia de dicha remisión en la aplicación informática del programa.
- G. La Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica del Hospital Universitario de Cruces** se encargará de contactar e informar a la familia y activará en Osabide Global, en “Alergias y Alertas”, la alerta de Inmunodeficiencia como aviso para contraindicar la administración de vacunas vivas atenuadas (BCG, rotavirus, triple vírica y varicela). Contactará telefónicamente con el **Servicio de Inmunología del Hospital de Cruces** para el estudio de subpoblaciones linfocitarias. Con los diferentes resultados obtenidos establece el diagnóstico definitivo y contactará con el **Servicio de Genética del Hospital de Cruces** para consejo genético a las familias.
- H. El Responsable de la Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica del Hospital** notificará en todos los casos el resultado final, los datos de los estudios realizados y el diagnóstico definitivo al coordinador/a del Área Base. Éste/a introduce en la aplicación informática dicha información con constancia clara del diagnóstico definitivo y la fecha del mismo.
- I. El seguimiento y tratamiento** del caso se realiza por la Sección de Alergia e Inmunología Pediátrica del Hospital Universitario de Cruces.

d) SEGUIMIENTO DE CASOS POSITIVOS

<i>Participación de los Hospitales en el Cribado Neonatal. Unidades de Seguimiento</i>

El seguimiento de los pacientes detectados se llevará a cabo según protocolos consensuados.

ALGORITMO DECISIÓN TREC



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cantero Muñoz P, Puñal Riobóo J. Efectividad clínica y seguridad 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.
2. Ponencia de Cribado Poblacional de la Comisión de Salud Pública. Memoria Técnica de propuesta de incorporación de enfermedades al Programa de cribado neonatal. Incorporación de la inmunodeficiencia combinada grave al Programa de cribado neonatal del SNS. Ministerio de Sanidad, 2024.
3. Coste-efectividad del cribado neonatal de la atrofia muscular espinal y la inmunodeficiencia combinada grave. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2024. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.