

**Inmunodeficiencia combinada grave:
evaluación del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (2017-2022)**

Andrea Martín Nalda

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Inmunodeficiencia combinada grave

Evaluación del Programa de
Cribado Neonatal de Cataluña
(2017-2022)

Andrea Martín Nalda

Tesis doctoral





Universitat Autònoma de Barcelona

Inmunodeficiencia combinada grave: evaluación del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (2017-2022)

Memoria de Tesis Doctoral presentada por
Andrea Martín Nalda

Directores:
Pere Soler Palacín
Ana Argudo Ramírez

Tutor:
Pere Soler Palacín

Programa de Doctorat en Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia i
Medicina Preventiva i Salut Pública

Barcelona, marzo de 2026.



© 2026 Andrea Martín Nalda

© 2026 Universitat Autònoma de Barcelona

El Dr. PERE SOLER PALACÍN, profesor agregado del Departament de Pediatria de la Universitat Autònoma de Barcelona, y la Dra. ANA ARGUDO RAMÍREZ, especialista sénior del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic de Barcelona,

CERTIFICAN:

Que la tesis doctoral titulada *«Inmunodeficiencia combinada grave: evaluación del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (2017-2022)»* presentada por ANDREA MARTÍN NALDA, para acceder al título de Doctora en Medicina, se ha realizado bajo su dirección, considerando que reúne los requisitos formales y científicos adecuados para su lectura y defensa pública.

Dr. Pere Soler Palacín
(director y tutor)

Dra. Ana Argudo Ramírez
(directora)

Índice

I. Agradecimientos	13
II. Abreviaturas y acrónimos	15
III. Resumen	19
IV. Índice de tablas	27
V. Índice de figuras	29
1. Introducción	31
1.1 Errores congénitos de la inmunidad	33
1.1.1 Definición	33
1.1.2 Clasificación	35
1.1.3 Diagnóstico y tratamiento	36
1.1.4 Atención a las personas con ECI en el Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus	39
1.2 Desarrollo del linfocito T y del receptor del linfocito T (TCR)	41
1.3 Círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T (TREC)	45
1.3.1 Definición y utilidad	45
1.3.2 Factores que influyen en la concentración de TREC	46
Situaciones fisiológicas y del desarrollo	46
Alteraciones patológicas	47
1.4 Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)	51
1.4.1 Aspectos generales de la IDCG	51
1.4.2 Epidemiología	52
1.4.3 Etiología	52

1.4.4 Manifestaciones clínicas	54
1.4.5 Diagnóstico inmunológico y genético	55
1.4.6 Evolución, pronóstico y tipos de tratamiento	56
1.5.1 Concepto de cribado	63
1.5.2 Principios de los programas de cribado poblacional	63
1.5 Cribado neonatal	63
1.5.3 Principios del cribado neonatal	64
1.5.4 Historia de los programas de cribado neonatal	66
1.5.5. Situación del cribado neonatal en España	67
1.5.6. Situación del cribado neonatal en Cataluña	68
1.5.7. Funcionamiento del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (PCNC)	70
1.6 Cribado neonatal de la IDCG	75
1.6.1. Cribado de la IDCG mediante la determinación de TREC	75
1.6.2. Otros biomarcadores que complementan el cribado de la IDCG	76
Círculos de escisión de recombinación kappa (KREC)	76
Adenosina y desoxiadenosina	76
1.6.3. Evolución del cribado para la IDCG a nivel mundial	77
1.6.4. Estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG	78
1.6.5. Estudios piloto del cribado neonatal de la IDCG en España	80
1.6.6. Situación de la IDCG en Cataluña antes de la instauración del cribado neonatal	83
1.6.7. Descripción del proceso de instauración del cribado neonatal de la IDCG en Cataluña	84
1.6.8. Extensión del cribado neonatal de la IDCG al resto de comunidades autónomas	84
1.6.9. Importancia del cribado de la IDCG y la atención psicológica a las familias	85
2. Justificación, hipótesis y objetivos	89
2.1 Justificación	91
2.2 Hipótesis de trabajo	93
2.3 Objetivos	95
Objetivos principales	95
Objetivos secundarios	95

3. Materiales y métodos	97
3.1 Diseño del estudio	99
3.1.1. Tipo de estudio	99
3.1.2. Población, periodo y ámbito de estudio	99
3.1.3. Criterios de inclusión y de exclusión	99
Criterios de inclusión	99
Criterios de exclusión	99
3.2 Obtención de las muestras	101
3.2.1. Muestra del cribado neonatal	101
3.2.2. Muestra de sangre y orina en la primera visita en la Unidad Clínica Experta (UCE)	101
3.3 Variables del estudio	103
3.3.1. Variables demográficas	103
3.3.2. Manifestaciones clínicas y medidas profilácticas	104
3.3.3. Diagnósticos genéticos prenatales	104
3.3.4. Biomarcadores analíticos y metabólicos	104
3.3.5. Biomarcadores microbiológicos	107
3.3.6. Estudios genéticos	108
3.3.7. Definiciones	110
3.3.8. Variables de percepción de calidad asistencial recibida (PREM)	115
3.3.9. Procesamiento de las muestras, <i>cut-off</i> y criterios de remisión a la Unidad Clínica Experta (UCE)	116
3.3.10. Atención de los pacientes en la Unidad Clínica Experta (UCE)	116
3.4 Base de datos y análisis estadístico	119
3.4.1. Análisis de las variables clínicas	119
3.4.2. Análisis de las variables analíticas	120
3.4.3. <i>Software</i> estadístico	120
3.5 Aspectos éticos y legales	121
4. Resultados	123
4.1 Descripción de la cohorte y el circuito asistencial	125
4.2 Descripción de los diagnósticos clínicos	133
4.3 Descripción de los estudios genéticos	135

4.4 Valores de TREC en todos los grupos y evolución en el tiempo	139
4.4.1. TREC del cribado neonatal (tiempo 0)	139
4.4.2. TREC a los 3 meses de vida	139
4.4.3. TREC a los 6 meses de vida	141
4.5 Pacientes con IDCG/atimia congénita: incidencia, biomarcadores inmunitarios, descripción clínica y evolución	143
4.6 Pacientes con LnoIDCG idiopática: características demográficas, manifestaciones clínicas, evolución y biomarcadores inmunitarios	151
4.7 Características inmunológicas del resto de grupos	155
4.7.1. LnoIDCG sindrómica (n = 25)	155
4.7.2. LnoIDCG reversible (n = 10)	158
4.7.3. Prematuros (n = 7)	158
4.7.4. Linfocitos T normales (n = 28)	161
4.8 Biomarcadores inmunitarios y valor pronóstico según grupo diagnóstico	163
4.8.1 Modelo de regresión logística	163
4.8.2 Análisis discriminante entre linfocitos T CD3+ e IgG	168
4.8.3 Correlación de linfocitos T CD4+ RTE y TREC iniciales y a los 3 y 6 meses en los grupos LnoIDCG y prematuros	168
4.8.4 Correlación entre linfocitos totales y linfocitos T CD4+ vírgenes, RTE y TREC en el grupo LnoIDCG idiopática en el momento inicial y en el seguimiento	169
4.9 Resultados de la encuesta de evaluación de la calidad asistencial recibida (PREMS)	171
5. Discusión	175
5.1 Evaluación integral del cribado neonatal de la IDCG en Cataluña	177
5.1.1. Rendimiento del programa	177
5.1.2. Impacto clínico y caracterización demográfica y genética de la cohorte	179
5.2 Caracterización de la cohorte de pacientes con IDCG/atimia congénita	183
5.2.1. Incidencia, perfil inmunológico y genético	183
5.2.2. Resultados terapéuticos	186

5.3 Otros grupos diagnósticos: perfil inmunológico y evolución	189
5.3.1 LnoIDCG sintrónica	189
5.3.2 LnoIDCG idiopática	191
5.3.3 LnoIDCG reversible	192
5.3.4 Prematuros	193
5.3.5 Linfocitos T normales	193
5.4 Valor discriminativo y longitudinal de biomarcadores inmunitarios en la clasificación diagnóstica	195
5.5 PREM: experiencia familiar e implicaciones para la mejora del circuito asistencial	199
5.6 Limitaciones y puntos de mejora	201
5.7 Futuras líneas de investigación	203
6. Conclusiones	205
7. Referencias	207
8. Anexos	219
Publicaciones relacionadas	219
Guía para padres y madres después del diagnóstico de IDCG	221
Tablas anexas	225

Agradecimientos

Quisiera comenzar expresando mi gratitud a Pere Soler, que no es solo uno de los directores de esta tesis doctoral, sino que ha sido mi referente profesional. De él he aprendido todo lo que sé sobre inmunología y con él he compartido no solo un recorrido académico, sino también una amistad que ya supera los veinte años. Desde mis primeros pasos como pediatra me abrió la puerta al apasionante mundo de las inmunodeficiencias primarias, una oportunidad que definió mi trayectoria, y, además, confió en mí desde el principio para liderar el proyecto de cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave. Su ejemplo ha marcado mi manera de entender la medicina.

A Ana Argudo, codirectora de esta tesis, por su profesionalidad, por la cercanía que transmite en todo lo que hace y por el coraje con el que afronta los retos. Gracias a ella y al magnífico equipo del laboratorio del Hospital Clínic este trabajo ha podido consolidarse con éxito.

A mis compañeros de la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Vall d'Hebron: Jacques (cómplice de aventuras inmunológicas y gastronómicas), Susana, Natalia, Beatriz, María, Sara, Laura, Miriam, Noemí, Sonia G. y Sonia R., con quienes comparto no solo el día a día en el hospital, sino también vivencias de amistad y superación que me enriquecen profundamente. Ellos hacen que incluso las dificultades puedan relativizarse con una sonrisa, un gesto de complicidad o un buen GIF.

A mi familia de Barcelona: Laura L., Marta, Sara C., Manuel, Gabi y Andrés, a quienes admiro no solo profesionalmente sino también por su calidad humana. He compartido con ellos momentos muy especiales y divertidos y estoy segura de que han hecho que mi vida en esta ciudad haya sido mucho más luminosa. Quiero agradecer especialmente a Manuel por su ayuda imprescindible en esta

tesis doctoral y porque, además, me ha introducido en mundos como la cocina, la historia, el arte, la música que hacen que la vida sea más bonita.

A mi cuadrilla de La Rioja, con quienes mantengo una amistad inquebrantable que me acompaña desde mi infancia. Los encuentros con ellos son un refugio vital al que nunca querré renunciar.

A Carmen, ejemplo de esfuerzo y superación y cuya amistad y compañía percibo siempre cercana, incluso en la distancia.

A Maite, mi hermana chilena, con la que compartí, sin saberlo, vivencias riojanas durante la infancia y a quien el destino quiso unir para siempre hace muchos años en el comedor del Hospital Vall d'Hebron. Su apoyo, su profesionalidad y su generosidad son para mí un tesoro y sé que nuestros caminos siempre permanecerán entrelazados.

A mi familia, pilar fundamental de todo lo que soy. A mis abuelas, Avelina y Paulina, que, aunque ya no están conmigo, han sido para mí un ejemplo de amor y fortaleza. A mis padres, por la paciencia infinita, la comprensión y la confianza que siempre me han brindado.

Y por último a mis hermanas, Sara e Irene, cuya energía y determinación son fuente de inspiración diaria. Y a mis sobrinos checos, Bruno y Teo, que alegran mi vida de una forma única.

II

Abreviaturas y acrónimos

ACADIP	Asociación Catalana de Déficits Inmunitarios Primarios
ACMG	American College of Medical Genetics
ADA	Adenosina desaminasa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEDIP	Asociación Española de Déficits Inmunitarios Primarios
AFP	Alfafetoproteína
ALX	Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
AME	Atrofia muscular espinal
ARNm	ARN mensajero
AT	Ataxia telangiectasia
AUC	<i>Area under the curve</i> (área bajo la curva)
BCR	Receptor de célula B
BOE	Boletín Oficial del Estado
CC.AA.	Comunidades autónomas
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (cúmulo de diferenciación)
CFSE	Carboxifluoresceína succinimidil éster
CMV	Citomegalovirus
CPL	Progenitores linfoides pluripotenciales
CRISPR	<i>Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats</i> (repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas)
CSUR	Centros, Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud
DN	Células dobles negativas

DP	Células dobles positivas
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECI	Errores congénitos de la inmunidad
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EGC	Enfermedad granulomatosa crónica
ERN	Redes Europeas de Referencia
ESID	European Society for Immunodeficiencies
ETP	Progenitores tímicos precoces
FN	Falso negativo
FOCIS	Federación de Sociedades de Inmunología Clínica
FP	Falso positivo
GOF	Ganancia de función
GOSH	Great Ormond Street Hospital
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
HSC	Células madre hematopoyéticas
HSJD	Hospital Sant Joan de Déu
HUVH	Hospital Universitari Vall d'Hebron
IBC	Instituto Provincial de Bioquímica Clínica
IDC	Inmunodeficiencia combinada
IDCG	Inmunodeficiencia combinada grave
IDF	Immune Deficiency Foundation
IDP	Inmunodeficiencias primarias
Ig	Inmunoglobulina
INF- γ	Interferón gamma
IL	Interleucina
ISCT	International Society for Cell and Gene Therapy
IUIS	International Union of Immunological Societies
JACIE	<i>Joint Accreditation Committee of the ISCT and European Group for Blood and Marrow Transplantation</i>
JAK-STAT	<i>Janus kinase-signal transducer and activator of transcription</i> (Janus quinasa-transductor de señal y activador de transcripción)
JMF	Jeffrey Modell Foundation
KREC	<i>Kappa-deleting recombination excision circles</i> (círculos de escisión de recombinación kappa)

LES	Lupus eritematoso sistémico
mAb	Anticuerpo monoclonal
MHC	Complejo mayor de histocompatibilidad
MS/MS	Espectrometría de masas en tándem
NGS	<i>Next generation sequencing</i> (secuenciación de nueva generación)
NK	<i>Natural killer</i> (células asesinas naturales)
OMIM	<i>Online Mendelian Inheritance in Man</i> (base de datos en línea de herencia mendeliana en el hombre)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAP	Proteína asociada a pancreatitis
PBMC	<i>Peripheral blood mononuclear cells</i> (células mononucleares de sangre periférica)
PCN	Programa de cribado neonatal
PCNC	Programa de Cribado Neonatal de Cataluña
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PHA	Fitohemaglutinina
PIDTC	Primary Immune Deficiency Treatment Consortium
PMA	Forbol 12-miristato 13-acetato
PNP	Purina nucleósido fosforilasa
PREM	<i>Patient-Reported Experience Measures</i> (medidas de experiencia comunicadas por el paciente)
PWM	<i>Pokeweed mitogen</i> (mitógeno de <i>Phytolacca americana</i>)
QF-PCR	<i>Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction</i> (reacción en cadena de la polimerasa fluorescente cuantitativa)
RTE	<i>Recent Thymic Emigrants</i> (emigrantes tímicos recientes)
RIC	Rango intercuartílico
RIR	Regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida
RN	Recién nacido
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (curva de eficacia diagnóstica)
SARS-CoV-2	Coronavirus de tipo 2
SG	Semanas de gestación
SST	<i>Serum-separating tubes</i> (tubos separadores de suero)
TCR	Receptor de célula T
TOS	Trasplante de órgano sólido
TPH	Trasplante de progenitores hematopoyéticos

TREC	<i>T-cell Receptor Excision Circles</i> (círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T)
TR-FRET	<i>Time-resolved fluorescence resonance energy transfer</i> (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo)
TT	Trasplante de timo
UCE	Unidad clínica experta
UCI-N	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UCI-P	Unidad de cuidados intensivos pediátricos
UPIIP	Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VPP	Valor predictivo positivo
WES	<i>Whole-exome sequencing</i> (secuenciación del exoma completo)
WGS	<i>Whole-genome sequencing</i> (secuenciación del genoma completo)
XUEC	Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica

III

Resumen

Resumen

Introducción: La inmunodeficiencia combinada grave (IDCG) es uno de los errores congénitos de la inmunidad (ECI) más graves, con una mortalidad cercana al 100% en el primer año de vida si no se instaura el tratamiento curativo. El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), tratamiento de elección, es más eficaz cuando se realiza de forma precoz y en ausencia de infecciones. El cribado neonatal de la IDCG permite un diagnóstico presintomático y mejora su pronóstico. Cataluña fue la primera región europea en implantar el cribado neonatal universal de la IDCG en enero de 2017.

Hipótesis: 1) La incidencia de la IDCG en Cataluña es comparable a la previamente publicada; 2) el diagnóstico mediante cribado neonatal mejora la evolución clínica; 3) existen alteraciones inmunológicas precoces que orientan al diagnóstico final; y 4) las familias valoran positivamente la atención recibida en el programa de cribado neonatal (PCN).

Objetivos: Los objetivos principales son: 1) determinar la incidencia de la IDCG en Cataluña tras seis años del PCN y 2) identificar biomarcadores inmunológicos precoces en pacientes con cribado positivo. Los objetivos secundarios son: 1) describir la evolución clínica de los pacientes diagnosticados de IDCG mediante cribado, 2) evaluar la calidad asistencial percibida por las familias y 3) identificar áreas de mejora del programa.

Pacientes y métodos: Se incluyeron los pacientes con cribado neonatal positivo para IDCG en Cataluña entre 2017 y 2022, identificados mediante cuantificación de TREC (círculos de escisión del gen del receptor del linfocito T) con el kit EnLite Neonatal TREC. Todos fueron evaluados en la unidad clínica experta, con estudios inmunológicos, metabólicos y genéticos según la sospecha clínica.

Se recogieron variables demográficas y clínicas durante la evaluación inicial y el seguimiento, con especial atención a los casos de IDCG/atimia congénita y linfopenia no IDCG (LnoIDCG) idiopática. Los pacientes se clasificaron según los criterios de Blom y cols. La evolución de los casos de IDCG/atimia congénita se comparó con la de pacientes diagnosticados entre 2012 y 2016 (periodo precibado). Asimismo, se evaluó la calidad asistencial percibida por los familiares.

Resultados: Se cribaron 365 831 recién nacidos (RN), identificándose 91 resultados positivos, de los cuales 89 se incluyeron en la cohorte. El 56,2% de los pacientes era de origen europeo mediterráneo, con mayor heterogeneidad en el grupo de IDCG/atimia congénita. Diez pacientes (11,4%) presentaron consanguinidad familiar, más frecuente en IDCG/atimia congénita (50%).

Los diagnósticos fueron: IDCG/atimia congénita ($n=6$; incidencia 1:61 078 RN; mediana de edad al diagnóstico: 9 días), LnoIDCG reversible ($n=10$), LnoIDCG idiopática ($n=13$), LnoIDCG sindrómica ($n=25$) y prematuridad ($n=7$). Entre las formas sindrómicas destacaron la delección 22q11.2 ($n=12$), el síndrome de Down ($n=4$) y la ataxia telangiectasia ($n=4$). Veintiocho pacientes (31%) fueron considerados falsos positivos por presentar linfocitos T dentro del intervalo de referencia.

Se identificaron variantes patogénicas en cinco de los seis pacientes con IDCG/atimia congénita: *RAG2* ($n=2$), *IL2RG*, *PNP* y *FOXI3*. Cuatro recibieron un TPH (edad media de 2,5 meses), uno terapia génica (*IL2RG*) y uno trasplante de timo (*FOXI3*). La supervivencia global y libre de eventos fue del 83 % (5/6), significativamente superior al periodo precibado (43 %), con un único fallecimiento por complicaciones relacionadas con el TPH.

En la LnoIDCG idiopática, todos los pacientes presentaron una buena evolución clínica; en cuatro casos la linfopenia se resolvió (mediana: 2 años), sin infecciones graves ni otras complicaciones significativas. Entre los biomarcadores basales, solo los linfocitos T CD3+ y la IgG discriminaron prematuros de LnoIDCG, sin relevancia clínica inmediata. Respondieron a la encuesta de calidad asistencial 60/79 familias (76 %), con una satisfacción media de 4,8/5.

Conclusiones: 1) El cribado neonatal permitió establecer por primera vez la incidencia real de la IDCG en Cataluña que fue de 1:61 078 RN, cercana al umbral de coste-efectividad, respaldando su inclusión sistemática en los PCN de todas las comunidades autónomas; 2) no se identificaron biomarcadores precoces con suficiente capacidad discriminativa, probablemente por la variabilidad intergrupar, el tamaño muestral limitado y la falta de seguimiento homogéneo; 3) el diagnóstico presintomático mediante cribado se asoció a una evolución fa-

vorable y elevada supervivencia (83 %, ajustada a 92 % en 2025) en los pacientes con IDCG/atimia congénita, mientras que los casos de LnoIDCG idiopática mostraron una evolución generalmente benigna; 4) la alta satisfacción familiar validó el modelo asistencial multidisciplinar, y 5) el análisis del circuito identificó áreas de mejora cuya optimización, junto con la expansión nacional del cribado, permitirá avanzar en el conocimiento de estas entidades mediante colaboración multicéntrica.

Resum

Introducció: La immunodeficiència combinada greu (IDCG) és un dels errors congènits de la immunitat (ECI) més greus, amb una mortalitat propera al 100 % durant el primer any de vida sense aplicar el tractament curatiu. El trasplantament de progenitors hematopoètics (TPH), tractament d'elecció, és més eficaç quan es realitza de manera precoç i sense en absència d'infeccions. El cribratge neonatal de la IDCG permet un diagnòstic presimptomàtic i en millora el pronòstic. Catalunya va ser la primera regió europea a implantar el cribratge neonatal universal de la IDCG el gener de 2017.

Hipòtesi: 1) La incidència de la IDCG a Catalunya és comparable a la publicada prèviament; 2) el diagnòstic mitjançant cribratge neonatal millora l'evolució clínica; 3) existeixen alteracions immunològiques precoces que orienten al diagnòstic final; i 4) les famílies valoren positivament l'atenció rebuda en el programa de cribratge neonatal (PCN).

Objectius: Els objectius principals són: 1) determinar la incidència de la IDCG a Catalunya després de sis anys de PCN i 2) identificar biomarcadors immunològics precoços en pacients amb cribratge positiu. Els objectius secundaris són: 1) descriure l'evolució clínica dels pacients diagnosticats de IDCG mitjançant cribratge, 2) avaluar la qualitat assistencial percebuda per les famílies i 3) identificar àrees de millora del programa.

Pacients i mètodes: Es van incloure els pacients amb cribratge neonatal positiu per a IDCG a Catalunya entre 2017 i 2022, identificats mitjançant la quantificació de TREC (cercles d'escissió del gen del receptor del limfòcit T) amb el kit EnLite Neonatal TREC. Tots van ser avaluats a la unitat clínica experta, amb estudis immunològics, metabòlics i genètics segons la sospita clínica. Es van recollir variables demogràfiques i clíniques durant l'avaluació inicial i el seguiment, amb especial atenció als casos d'IDCG/atímia congènita i limfopènia no IDCG (LnoIDCG) idiopàtica. Els pacients es van classificar segons els criteris de Blom

i col·laboradors. L'evolució dels casos d'IDCG/atímia congènita es va comparar amb la de pacients diagnosticats entre 2012 i 2016 (període precirbratge). Així mateix, es va avaluar la qualitat assistencial percebuda pels familiars.

Resultats: Es van cribrar 365 831 nounats i es van identificar 91 resultats positius, dels quals 89 es van incloure a la cohort. El 56,2 % dels pacients era d'ètnia blanca mediterrània, amb una major heterogeneïtat en el grup d'IDCG/atímia congènita. Deu pacients (11,4 %) presentaven consanguinitat familiar, més freqüent en IDCG/atímia congènita (50 %).

Els diagnòstics van ser: IDCG/atímia congènita ($n=6$; incidència 1:61 078 nounats; mediana d'edat al diagnòstic: 9 dies), LnoIDCG reversible ($n=10$), LnoIDCG idiopàtica ($n=13$), LnoIDCG sindròmica ($n=25$) i prematuritat ($n=7$). Entre les formes sindròmiques van destacar la deleció 22q11.2 ($n=12$), la síndrome de Down ($n=4$) i l'atàxia telangièctasi ($n=4$). Vint-i-vuit pacients (31 %) van ser considerats falsos positius per presentar limfòcits T dins de l'interval de referència.

Es van identificar variants patogèniques en cinc dels sis pacients amb IDCG/atímia congènita: *RAG2* ($n=2$), *IL2RG*, *PNP* i *FOXI3*. Quatre van rebre un TPH (edat mitjana de 2,5 mesos), un teràpia gènica (*IL2RG*) i un trasplantament de timus (*FOXI3*). La supervivència global i lliure d'esdeveniments va ser del 83 % (5/6), significativament superior al període precirbratge (43 %), amb una única defunció per complicacions relacionades amb el TPH.

Tots els pacients amb LnoIDCG idiopàtica estan vius i van presentar una bona evolució clínica; en quatre casos la limfopènia es va resoldre (mediana: 2 anys), sense infeccions greus ni altres complicacions significatives. Entre els biomarcadors basals, només els limfòcits T CD3+ i la IgG van discriminar prematurs de LnoIDCG, sense rellevància clínica immediata. Van respondre l'enquesta de qualitat assistencial 60 de 79 famílies (76 %), amb una satisfacció mitjana de 4,8/5.

Conclusions: 1) El cribratge neonatal va permetre establir per primera vegada la incidència real de la IDCG a Catalunya que va ser d'1:61 078 nounats, propera al llindar de cost-efectivitat, fet que dona suport a la seva inclusió sistemàtica en els PCN de totes les comunitats autònomes; 2) no es van identificar biomarcadors precoços amb capacitat discriminativa suficient, probablement a causa de la variabilitat intergrup, la mida mostral limitada i la manca d'un seguiment homogeni; 3) el diagnòstic presimptomàtic mitjançant cribratge es va associar a una evolució favorable i una elevada supervivència (83 %, ajustada al 92 % el 2025) en els pacients amb IDCG/atímia congènita, mentre que els casos de

L'noIDCG idiopàtica van mostrar una evolució generalment benigna; 4) l'elevada satisfacció familiar va validar el model assistencial multidisciplinari; i 5) l'anàlisi del circuit va identificar àrees de millora que, juntament amb l'expansió nacional del cribratge, permetran avançar en el coneixement d'aquestes entitats mitjançant la col·laboració multicèntrica.

Abstract

Introduction: Severe combined immunodeficiency (SCID) is one of the most severe inborn errors of immunity (IEI), with a mortality rate approaching 100% during the first year of life in the absence of curative treatment. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), the treatment of choice, is most effective when performed early and before the onset of infections. Newborn screening for SCID enables presymptomatic diagnosis and improves prognosis. Catalonia was the first European region to implement universal newborn screening for SCID in January 2017.

Hypothesis: 1) The incidence of SCID in Catalonia is comparable to previously published data; 2) diagnosis through newborn screening improves clinical outcomes; 3) early immunological abnormalities exist that may guide diagnosis; and 4) families positively perceive the care provided within the newborn screening program (NSP).

Objectives: The primary objectives were: 1) to determine the incidence of SCID in Catalonia after six years of NSP implementation and 2) to identify early immunological biomarkers in patients with a positive screening result. Secondary objectives were: 1) to describe the clinical outcomes of patients diagnosed with SCID through screening, 2) to assess the quality of care as perceived by families, and 3) to identify areas for improvement in the program.

Patients and methods: Patients with a positive newborn screening result for SCID in Catalonia between 2017 and 2022 were included. Screening was performed by quantification of T-cell receptor excision circles (TREC) using the EnLite Neonatal TREC kit. All patients were evaluated at an expert clinical unit, including immunological, metabolic, and genetic studies according to clinical suspicion. Demographic and clinical variables were collected during initial evaluation and follow-up, with particular attention to cases of SCID/congenital athymia and idiopathic non-SCID lymphopenia (non-SCID L). Patients were classified according to the criteria proposed by Blom et al. The clinical outcomes of SCID/congenital athymia cases were compared with those of patients di-

agnosed between 2012 and 2016 (pre-screening period). In addition, perceived quality of care was assessed through a family survey.

Results: A total of 365 831 newborns were screened, yielding 91 positive results, of which 89 were included in the cohort. Overall, 56.2% of patients were of Mediterranean White ethnicity, with greater heterogeneity observed in the SCID/congenital athymia group. Ten patients (11.4%) presented familial consanguinity, which was more frequent among SCID/congenital athymia cases (50%).

Diagnoses included SCID/congenital athymia ($n=6$; incidence 1:61 078 newborns; median age at diagnosis: 9 days), reversible non-SCID lymphopenia ($n=10$), idiopathic non-SCID lymphopenia ($n=13$), syndromic non-SCID lymphopenia ($n=25$), and prematurity ($n=7$). Among syndromic forms, 22q11.2 deletion ($n=12$), Down syndrome ($n=4$), and ataxia-telangiectasia ($n=4$) were most frequent. Twenty-eight patients (31%) were classified as false positives due to T-lymphocyte counts within the reference range.

Pathogenic variants were identified in five of the six patients with SCID/congenital athymia: *RAG2* ($n=2$), *IL2RG*, *PNP*, and *FOXI3*. Four patients underwent HSCT (mean age: 2.5 months), one received gene therapy (*IL2RG*), and one underwent thymus transplantation (*FOXI3*). Overall and event-free survival was 83% (5/6), with one death due to HSCT-related complications, significantly higher than in the pre-screening period (43%).

All patients with idiopathic non-SCID lymphopenia remained alive with favorable outcomes; in four cases, lymphopenia resolved over time (median: 2 years), with no severe infections or other significant complications. Among baseline biomarkers, only CD3+ T lymphocytes and IgG differentiated premature infants from non-SCID lymphopenia cases, without immediate clinical relevance. A total of 60 out of 79 families (76%) responded to the quality-of-care survey, reporting a mean satisfaction score of 4.8/5.

Conclusions: 1) Newborn screening enabled, for the first time, the determination of the true incidence of SCID in Catalonia which was 1:61 078 newborns, close to the cost-effectiveness threshold, supporting its systematic inclusion in newborn screening programs across all autonomous communities; 2) no early biomarkers with sufficient discriminatory capacity were identified, likely due to intergroup variability, limited sample size, and lack of homogeneous follow-up; 3) presymptomatic diagnosis through screening was associated with favorable outcomes and high survival rates (83%, adjusted to 92% in 2025) among pa-

tients with SCID/congenital athymia, while idiopathic non-SCID lymphopenia cases generally showed a benign course; 4) high family satisfaction validated the multidisciplinary care model; and 5) pathway analysis identified areas for improvement that, together with nationwide screening expansion, will facilitate further advances in the understanding of these entities through multicenter collaboration.

IV

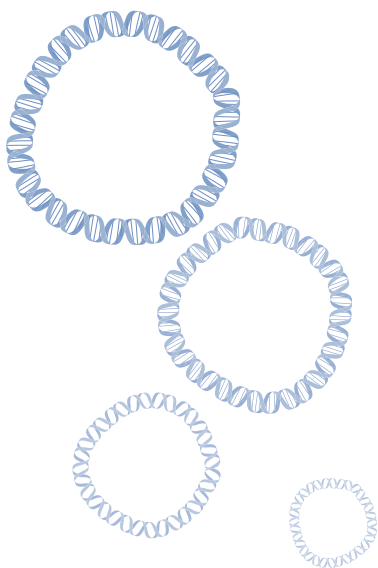
Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación de los ECI en diez grupos y su prevalencia según datos de 2025 del registro de la European Society for Immunodeficiencies (ESID).	36
Tabla 2. Genes causantes de IDCG según OMIM y su correlación con el inmunofenotipo linfocitario.	53
Tabla 3. Criterios diagnósticos de la IDCG.	55
Tabla 4. Criterios clásicos de Wilson y Jungner para la inclusión de enfermedades en un programa de cribado.	64
Tabla 5. Cronología de la incorporación de enfermedades en el PCN de Cataluña.	69
Tabla 6. Enfermedades incluidas en el PCNC (2025).	71
Tabla 7. Resumen de las enfermedades incluidas en el PCNC, año de inicio, diagnósticos confirmados, número de RN cribados e incidencia por enfermedad hasta diciembre de 2024.	73
Tabla 8. Estudios piloto de la IDCG realizados en España.	82
Tabla 9. Tiempo (en días) entre la notificación de un cribado positivo desde el laboratorio de referencia y la valoración clínica en la UCE según el diagnóstico clínico final.	126
Tabla 10. Edad gestacional de los pacientes según el grupo diagnóstico.	129
Tabla 11. Porcentajes de fenotipo alterado según el grupo diagnóstico.	131
Tabla 12. Comparación del rendimiento de los programas de cribado neonatal	131
Tabla 13. Distribución de los pacientes de la cohorte en los grupos diagnósticos y diagnósticos específicos.	134
Tabla 14. Incidencia acumulada de IDCG/atimia congénita en Cataluña desde 2017 y hasta 2025.	144
Tabla 15. Valores de TREC del cribado del grupo IDCG/atimia congénita.	144
Tabla 16. Valores iniciales y a los 3 meses de biomarcadores inmunitarios en el grupo IDCG/atimia congénita.	145

Tabla 17. Valores en el cribado de TREC, linfocitos T CD3+, CD4+ vírgenes y PHA en los seis pacientes con IDCG/atimia congénita.	146
Tabla 18. Características de los 6 pacientes con IDCG/atimia congénita y evolución tras el tratamiento curativo.	149
Tabla 19. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG idiopática.	152
Tabla 20. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG idiopática.	153
Tabla 21. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG sindrómica.	155
Tabla 22. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG sindrómica.	156
Tabla 23. Valores iniciales de TREC y de biomarcadores inmunitarios en los cuatro pacientes con AT, e IgM a los 3, 6 y 12 meses de vida.	157
Tabla 24. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG reversible.	158
Tabla 25. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG reversible.*	159
Tabla 26. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo de Prematuros.	159
Tabla 27. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo de Prematuros.	160
Tabla 28. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo Linfocitos T normales.	161
Tabla 29. Proporción de casos clasificados en cada grupo diagnóstico por el modelo discriminante.	168
Tabla 30. Respuestas de la encuesta de percepción de calidad asistencial recibida según cada apartado.	172
Tabla A1. Descripción de los tipos de linfocitos incluidos en el estudio de fenotipo linfocitario avanzado y en el fenotipo de cribado neonatal de la IDCG	225
Tabla A2. Composición de anticuerpos monoclonales conjugados específicos fluorocromos y marcas para el estudio de poblaciones linfocitarias avanzadas.	226
Tabla A3. Lista de los 461 genes incluidos en el panel de secuenciación dirigida.	227
Tabla A4. Características demográficas, estudios genéticos, biomarcadores inmunitarios del cribado y evolución de los pacientes con LnoIDCG idiopática	228

Figura 1. Genes causantes de ECI identificados desde los años 80.	34
Figura 2. Deterioro funcional permanente en diferentes órganos y sistemas entre las personas con un ECI antes de su diagnóstico.	35
Figura 3. Pasos del desarrollo de los linfocitos T.	42
Figura 4. Componentes de TCR $\alpha\beta$.	43
Figura 5. Proceso de recombinación V(D)J.	44
Figura 6. Formación de TREC.	46
Figura 7. Algoritmo de derivación de los pacientes a la UCE desde el laboratorio de referencia.	112
Figura 8. Definición de los grupos diagnósticos del cribado neonatal de la IDCG empleados para clasificar los pacientes de nuestro estudio.	113
Figura 9. Protocolo interno de diagnóstico y seguimiento de la UCE.	117
Figura 10. Días de vida de los pacientes en la primera visita en la UCE, según el grupo diagnóstico.	127
Figura 11. Distribución de las poblaciones de origen de los pacientes según el grupo diagnóstico.	127
Figura 12. Consanguinidad de los pacientes según el grupo diagnóstico.	128
Figura 13. Distribución de los pacientes de la cohorte en los grupos diagnósticos y diagnósticos específicos.	133
Figura 14. Valores de TREC (copias/ μ L) obtenidos en la muestra de cribado neonatal de los pacientes según el grupo diagnóstico.	140
Figura 15. Valores de TREC (copias/ μ L) obtenidos en la muestra de seguimiento de los 3 meses de vida según el grupo diagnóstico.	140
Figura 16. Valores de TREC (copias/ μ L) obtenidos en la muestra de seguimiento de los 6 meses de vida según el grupo diagnóstico.	141
Figura 17. Mediana de TREC (copias/ μ L) en los tiempos 0, 3 y 6 meses de los grupos diagnósticos (excepto IDCG/atimia congénita) del total.	142

-
- Figura 18.** Evolución longitudinal del número de linfocitos totales, linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+, CD4+ y CD8+ vírgenes, linfocitos B CD19+ y TCR $\alpha\beta$ en los pacientes con IDCG/atimia congénita tras el tratamiento curativo. 148
- Figura 19.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos totales para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 164
- Figura 20.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos T CD3+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 164
- Figura 21.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos T CD4+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 165
- Figura 22.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos B CD19+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 165
- Figura 23.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de TCR $\alpha\beta$ para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 166
- Figura 24.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de IgG para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 166
- Figura 25.** Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de IgM para la diferenciación de los grupos diagnósticos. 167



1

Introducción

1.1

Errores congénitos de la inmunidad

1.1.1 Definición

Los errores congénitos de la inmunidad (ECI), anteriormente conocidos como inmunodeficiencias primarias (IDP) (1), constituyen un conjunto heterogéneo de enfermedades minoritarias caracterizadas por la alteración cuantitativa y/o funcional de diversos mecanismos implicados en la respuesta inmunitaria.

Hasta la fecha, se han definido aproximadamente 555 ECI, según la última actualización de la International Union of Immunological Societies (IUIS) (2). La prevalencia actual no se encuentra completamente establecida y varía considerablemente por las diferencias geográficas, oscilando entre 1:1200 y 1:5000 (3, 4).

Las personas afectadas presentan una mayor susceptibilidad a infecciones graves o recurrentes, linfoproliferación benigna o maligna, neoplasias de otro origen, procesos inflamatorios, desregulación inmunológica y manifestaciones alérgicas de distinto grado.

Desde la descripción del primer ECI en 1922, la epidermodisplasia verruciforme (5), se han ido describiendo numerosas entidades a lo largo de los años. Entre estas, destaca la ataxia telangiectasia (AT) definida en 1926 y caracterizada por la asociación de telangiectasias conjuntivales y manifestaciones neurológicas, así como la descripción de casos pediátricos de trombocitopenia con plaquetas de tamaño pequeño y sangrado gastrointestinal, realizada por Alfred Wiskott en 1937 (6). En la década de 1950, Rolf Kostmann describió una forma de neutropenia congénita grave (7) y en 1952 Ogden Bruton informó sobre el caso de un niño con infecciones neumocócicas recurrentes debido a una agammaglobulinemia y observó una importante mejoría clínica tras la administración de inmunoglobulinas (Ig). Esta entidad fue posteriormente denominada enfermedad de Bruton o agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (ALX) (8).

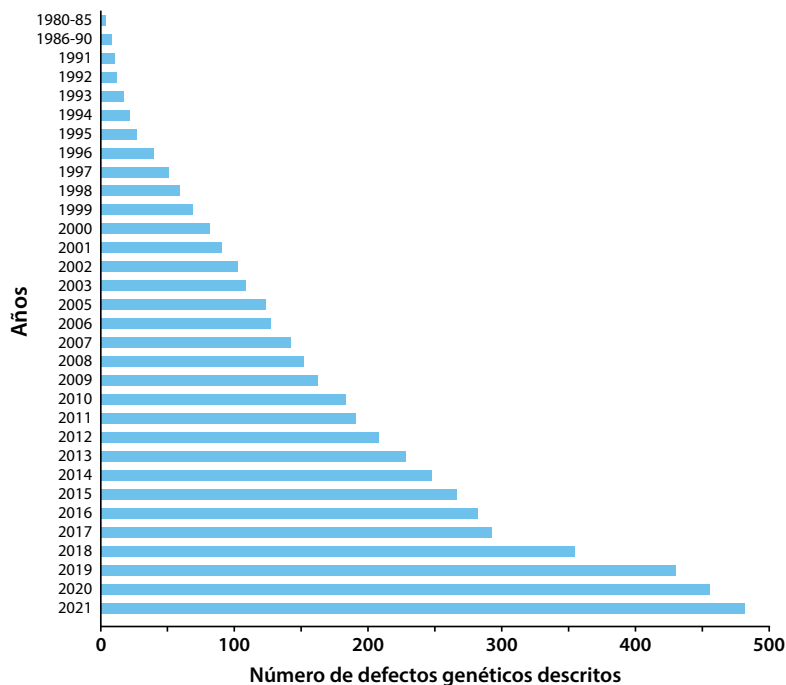


Figura 1. Genes causantes de ECI identificados desde los años 80. Adaptado de Tangye *et al.*(9) El año 2004 no queda reflejado en la figura original.

Actualmente, y especialmente gracias al continuo avance de las técnicas de secuenciación masiva, la caracterización de nuevas entidades dentro del espectro de los ECI se ha acelerado significativamente (9) (figura 1).

La amplia variabilidad en las manifestaciones clínicas de los ECI, junto con su condición de enfermedades minoritarias conlleva, en la mayoría de los casos, un retraso diagnóstico significativo, que suele ser de hasta 3-5 años de media (10). Los pacientes suelen realizar múltiples contactos con el sistema sanitario, lo que con frecuencia se traduce en ingresos hospitalarios y en un deterioro orgánico progresivo (figura 2) con secuelas significativas que pueden comprometer el pronóstico vital a corto y largo plazo (11).

Por ello, además de promover la difusión de los ECI tanto en el ámbito de la comunidad científica como entre la población general, es fundamental establecer una red adecuada de atención a estos pacientes y a sus familias mediante la participación de los profesionales de atención primaria y la designación de unidades de referencia que posibiliten un enfoque multidisciplinario y centralicen los estudios y tratamientos específicos. En nuestro medio este proceso se facilita mediante la

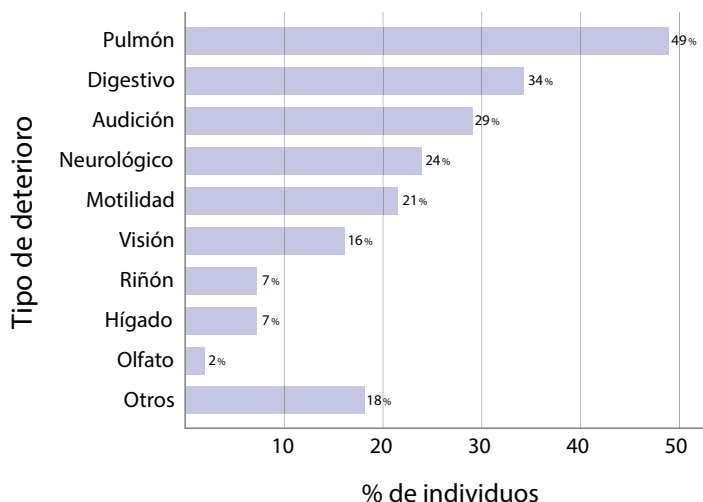


Figura 2. Deterioro funcional permanente en diferentes órganos y sistemas entre las personas con un ECI antes de su diagnóstico. Adaptado de: *Immune Deficiency Foundation, IDF 2017 National Patient Survey (primaryimmune.org)*.

designación de centros pertenecientes a las Xarxes d'Unitats d'Expertesa Clínica (XUEC) en Cataluña, los Servicios y Unidades de Referencia del Sistema Nacional de Salud (CSUR) y las Redes Europeas de Referencia (*European Reference Networks*, ERN). Gracias a estos recursos sanitarios los pacientes con un ECI pueden acceder a la atención especializada que requieran, independientemente de la comunidad autónoma en la que residan.

1.1.2 Clasificación

A escala internacional existe un comité de expertos que constituye el International Union of Immunological Societies (IUIS) Expert Committee of Inborn Errors of Immunity responsable de la publicación periódica de una actualización de la clasificación de los ECI (2).

Los ECI se pueden clasificar en diez grandes grupos (9) dependiendo de sus características clínicas e inmunológicas (tabla 1). Dentro de estos grupos hay que destacar el de las inmunodeficiencias combinadas (IDC) ya que es el tercero más numeroso y dentro del cual se encuentra la inmunodeficiencia combinada grave (IDCG), la forma más letal de ECI y que es objeto de este trabajo de tesis doctoral. Las IDC se producen por alteraciones en la inmunidad celular (linfocitos T)

Tabla 1. Clasificación de los ECI en diez grupos y su prevalencia según datos de 2025 del registro de la European Society for Immunodeficiencies (ESID).*

Grupo	Prevalencia
Déficit de producción de anticuerpos	49,8%
Inmunodeficiencias combinadas asociadas a características sindrómicas	15,0%
Inmunodeficiencias combinadas	10,6%
Defectos congénitos de fagocitos	7,9%
Enfermedades de desregulación inmunitaria	6,2%
Déficit del complemento	3,5%
Enfermedades autoinflamatorias	3,3%
Defectos de la inmunidad innata	2,1%
Inmunodeficiencias primarias por fenocopias o no clasificadas	1,4%
Fracasos medulares	0,2%

*<https://esid.org/Working-Parties/Registry-Working-Party/ESID-Registry/>

y humoral (linfocitos B), y su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas compatibles junto con estudios de laboratorio específicos. Muchas de estas entidades presentan una base genética bien definida, como ocurre en la IDCG (12). La identificación de las variantes genéticas patogénicas causales es fundamental, ya que permite ofrecer asesoramiento genético a la familia y optimizar el tratamiento curativo, cuando este está disponible. En el caso del trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), además, permite adaptar el régimen de acondicionamiento en función de la radiosensibilidad u otras características específicas determinadas por el gen o la vía molecular afectada.

1.1.3 Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de los ECI se basa en diversos factores, entre los que se incluyen los antecedentes familiares —especialmente la consanguinidad— el sexo del paciente, los signos clínicos de alarma y la edad de presentación. Estos criterios están bien definidos, aunque se encuentran en constante revisión y actualización conforme avanza el conocimiento en la materia (13). Asimismo, en los últimos

años la inteligencia artificial se ha consolidado como una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico precoz de numerosas enfermedades. En este contexto, destaca la contribución de nuestro grupo, que ha desarrollado una estrategia basada en la ponderación de los signos de alarma de los ECI con el objetivo de facilitar la sospecha precoz desde atención primaria y promover la realización de los estudios diagnósticos indicados o la derivación a centros expertos (14).

Este estudio diagnóstico se complementa con pruebas analíticas inmunitarias y funcionales, que suelen ser específicas de cada grupo de ECI, junto con estudios genéticos. Es esencial tener en cuenta la existencia de valores de referencia para los biomarcadores inmunitarios, que pueden variar según la edad del paciente, y su conocimiento es crucial para una interpretación correcta y precisa de los resultados (15,16).

En relación con los estudios genéticos, en los últimos años se ha producido un avance importantísimo en su desarrollo tecnológico, permitiendo una mayor identificación de genes causantes. La secuenciación por Sanger fue una de las primeras aproximaciones del estudio genético de estas enfermedades, pero actualmente solo se utiliza cuando el fenotipo del paciente es muy característico de un genotipo específico o para completar los estudios de segregación. Las pruebas genéticas diagnósticas utilizadas en la actualidad para el estudio de los ECI se basan en la técnica de secuenciación *Next generation sequencing* (NGS) que constituye una plataforma tecnológica que engloba diversas estrategias de análisis genómico y que incluye: 1) paneles de secuenciación dirigida que permiten el estudio específico de un conjunto de genes asociados con determinadas enfermedades, 2) *Whole-exome sequencing* (WES) que se centra en los exones como regiones codificantes del genoma y 3) *Whole-genome sequencing* (WGS) que permite el análisis integral de todo el ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico, abarcando tanto regiones codificantes como no codificantes (17). La elección de las diferentes técnicas depende del contexto clínico, la sospecha diagnóstica y los recursos disponibles.

Para facilitar este proceso diagnóstico, desde la IUIS también se ha creado una clasificación fenotípica que abarca todas las entidades anteriormente definidas y propone unos algoritmos para facilitar su reconocimiento y diagnóstico (18).

El tratamiento de los ECI es complejo y heterogéneo y puede variar según cada grupo específico. Los avances recientes en la comprensión de los mecanismos moleculares, celulares e inmunológicos subyacentes a cada entidad (9) han permitido el desarrollo de las estrategias terapéuticas más adecuadas, con una mejora significativa del pronóstico y de la calidad de vida de los pacientes (19). No obs-

tante, la selección del tratamiento debe individualizarse en función del tipo de ECI, la gravedad clínica y las características propias de cada paciente.

Podemos distinguir entre medidas de soporte y preventivas, y tratamientos curativos:

1. Medidas de soporte y preventivas:

- *Tratamiento y profilaxis antimicrobiana*: se basa en la instauración de un tratamiento precoz y agresivo en caso de sospecha de infección, así como en la profilaxis de las infecciones más frecuentes y graves según la entidad clínica, como ocurre en la IDCG, hasta la realización del tratamiento curativo correspondiente (20).
- *Ig sustitutivas inespecíficas (intravenosas o subcutáneas)*: se trata de un derivado del plasma humano indicado en los ECI asociados a un déficit cuantitativo o cualitativo en la producción de anticuerpos, como ocurre en la inmunodeficiencia común variable (21), la ALX (22), así como en la IDCG, entre otras entidades.
- *Terapia enzimática sustitutiva*: utilizada en un tipo específico de IDCG, el déficit de adenosina desaminasa (ADA), como terapia puente hasta un tratamiento curativo (23).
- *Citoquinas*: algunas citoquinas, como interferón gamma (IFN- γ), se han utilizado como moduladores de la respuesta inmunitaria en la enfermedad granulomatosa crónica (EGC) (24, 25) o el defecto de IFN- γ R1 (26).
- *Inmunomoduladores-inmunosupresores*: son terapias que se utilizan para modificar la respuesta inmunológica del paciente y regular la actividad del sistema inmunológico. Entre estos tratamientos se incluyen por ejemplo sirolimus, abatacept, o los fármacos que inhiben la vía JAK-STAT (*Janus kinase-signal transducer and activator of transcription*) (27), entre muchos otros.
- *Terapias biológicas*: como anticuerpos monoclonales, que intervienen en procesos específicos del sistema inmunológico y pueden estar diseñados para dirigirse a moléculas específicas involucradas en la patogénesis de una enfermedad. Es el caso, por ejemplo, de emapalumab (anticuerpo anti IFN- γ) utilizado para la linfohistiocitosis hemofagocítica primaria (28) o de ustekinumab (anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23) indicado para manifestaciones inflamatorias intestinales de la EGC (29).

- *Vacunación*: no debe olvidarse la inmunización en estos pacientes, que requiere una individualización según el tipo de ECI. Además de optimizar las vacunas indicadas en cada grupo, es imprescindible conocer cuáles están contraindicadas para minimizar el riesgo de complicaciones (30).

2. Tratamientos curativos:

- *TPH*: es el principal tratamiento curativo de muchos tipos de ECI entre ellos la IDCG (31). Consiste en la infusión en el paciente de células progenitoras hematopoyéticas procedentes de un donante sano compatible, junto con la administración previa de una terapia de acondicionamiento para poder reconstituir un sistema inmunitario sin la enfermedad.
- *Terapia génica*: implica la introducción de material genético funcional en las células del paciente para corregir o compensar un defecto genético específico, con el objetivo de restaurar una función inmunológica normal. Esta estrategia se ha explorado en diversas enfermedades genéticas en las que se han incluido algunos ECI como la IDCG por déficit de ADA y la forma ligada al cromosoma X, la EGC ligada al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich o el defecto de adhesión leucocitaria tipo 1 (32, 33).
- *Trasplante de timo (TT)*: tratamiento dirigido a aquellos ECI en los que haya una ausencia total del desarrollo tímico (34). Este procedimiento implica la implantación, en uno o ambos cuádriceps, de fragmentos de timo de un donante compatible que se obtienen durante una cirugía cardíaca.

1.1.4 Atención a las personas con ECI en el Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

El Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus es el mayor complejo hospitalario de Cataluña y uno de los más importantes de España. Pertenece a la Red Hospitalaria Pública de Cataluña y está gestionado por el Institut Català de la Salut. Incluye el Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH), el Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR), el Vall d'Hebron Institut d'Oncologia (VHIO), el Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya (Cemcat) i la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB). El HUVH está formado por el Hospital General, el Hospital Infantil y de la Mujer, y el Hospital de Traumatología, Rehabilitación y Quemados; todos centros de referencia nacional e internacional para múltiples patologías.

El Hospital Infantil es un hospital pediátrico referente en la atención pediátrica en Cataluña y España y atiende pacientes agudos y crónicos complejos pediátricos y neonatales (unos 300 000 anualmente). Cuenta con todas las unidades clínicas para la atención pediátrica especializada, así como de cirugía pediátrica y de unidades de atención al paciente crítico pediátrico y neonatal (UCI-P y UCI-N) de alta complejidad. Atiende una media de 2300 nacimientos y 37 000 urgencias cada año. Para la atención al paciente ingresado el hospital dispone de 188 camas pediátricas: 93 (49%) destinadas a unidades de especialidades médicas pediátricas, 26 (14%) a unidades quirúrgicas pediátricas, 14 (7%) a cuidados intensivos pediátricos y 55 (29%) a neonatología, con 23 camas de cuidados intensivos neonatales (12%).

En el ámbito de los ECI, el HUVH dispone de todas las acreditaciones nacionales: unidad clínica experta (UCE) de referencia para el cribado neonatal de la IDCG en Cataluña desde 2017, *Unitat d'expertesa clínica* (XUEC) desde 2019, y CSUR desde 2023; e internacionales: centro Jeffrey Modell Foundation (JMF) de excelencia en diagnóstico e investigación de los ECI, Federación de Sociedades de Inmunología Clínica (FOCIS) y *European Reference Network* (ERN) en el área de las inmunodeficiencias primarias (ERN-RITA) desde 2016.

Además, la Unidad de TPH del Servicio de Oncología y Hematología Pediátricas dispone de las acreditaciones CSUR, ERN, y *Joint Accreditation Committee of the International Society for Cell and Gene Therapy and European Group for Blood and Marrow Transplantation* (JACIE) para el trasplante de progenitores hematopoyéticos pediátrico.

A finales de 2025 estaban en seguimiento en el centro un total de 661 pacientes pediátricos con diagnóstico de ECI, de los cuales 545 cumplen criterios ESID (European Society for Immunodeficiencies) y están incluidos en su registro.

También se dispone de una colección específica de muestras de pacientes con ECI en el banco de Inmunología del Biobanco del HUVH, proyecto pionero en Cataluña que empezó en 2015, con un total de 739 muestras (pacientes pediátricos y adultos).

1.2

Desarrollo del linfocito T y del receptor del linfocito T (TCR)

El sistema inmunitario se clasifica en innato o adaptativo según la naturaleza de la respuesta funcional que se desencadena. Los linfocitos T y B contribuyen a la respuesta adaptativa, mientras que en la respuesta innata participan los linfocitos NK, las células de la serie mieloide y elementos humorales como citocinas y el sistema del complemento. Todos estos tipos celulares tienen su origen en células madre pluripotenciales presentes en la médula ósea (35).

Los linfocitos T, tras su formación a partir de los precursores en médula ósea, deben migrar al timo para experimentar un proceso de maduración y selección adecuado (36) (figura 3). Posteriormente, se liberan a la sangre periférica principalmente como linfocitos T vírgenes (*naive* en su nomenclatura en inglés), que tras el encuentro antigénico pueden diferenciarse en linfocitos T de memoria, mientras que una fracción da lugar a linfocitos T reguladores de origen tímico o periférico, desempeñando roles específicos en la respuesta inmunitaria adaptativa (37). Durante el periodo inicial tras su salida del timo, estos linfocitos T vírgenes se denominan linfocitos T emigrantes tímicos recientes (RTE) los cuales representan una población celular que refleja de manera directa la actividad funcional del timo.

Cada linfocito T y B expresa un receptor característico diseñado para el reconocimiento específico de un antígeno en particular (35). En el caso del linfocito T este receptor se denomina TCR y reconoce antígenos peptídicos presentados por las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la membrana de las células presentadoras de antígeno. En el caso del linfocito B se denomina BCR y reconoce antígenos solubles. Los TCR pueden estar compuestos por cadenas $\alpha\beta$ (la mayoría) y $\gamma\delta$. El TCR $\alpha\beta$ está formado por un dímero de cadenas peptídicas denominadas α y β . Cada cadena consta de un dominio variable (V) N-terminal y otro constante (C), una región transmembrana hidrofóbica y una

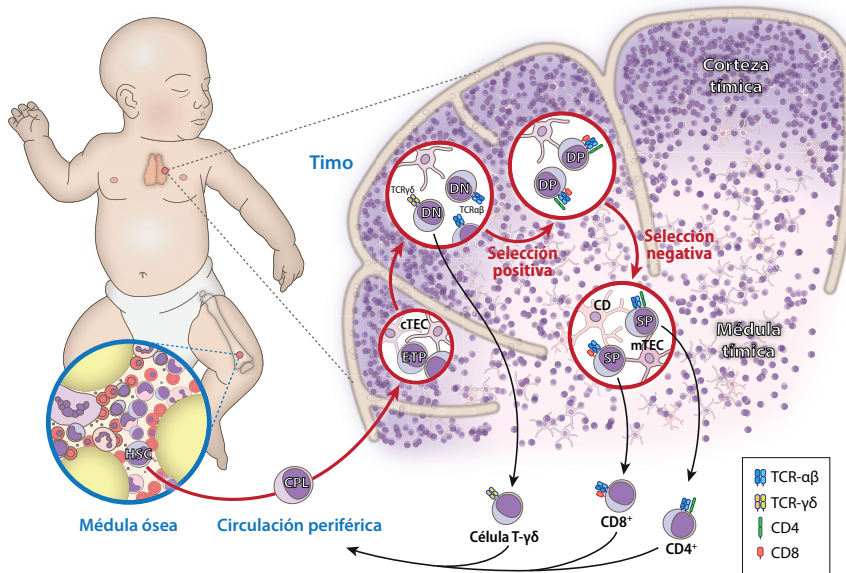


Figura 3. Pasos del desarrollo de los linfocitos T. Este proceso comienza en la médula ósea con la diferenciación de las células madre hematopoyéticas (HSC) en progenitores linfoides pluripotenciales (CPL) los cuales migran al timo y se diferencian en progenitores tímicos precoces (ETP). Dentro de la corteza tímica estos ETP se diferencian en células dobles negativas (DN) que no expresan ni CD4 ni CD8 y, posteriormente, en dobles positivas (DP) para CD4 y CD8, siguiendo un proceso de selección positiva y negativa. También durante este proceso de maduración en el timo, los linfocitos T adquieren un receptor (TCR) que reconoce antígenos específicos. CD: célula dendrítica, cTEC: célula epitelial tímica cortical, mTEC: célula epitelial tímica medular, SP: célula con un único marcador positivo de superficie.

región citoplasmática corta. Las regiones V unidas por puentes disulfuro vienen determinadas por distintas combinaciones génicas de los segmentos V (variable), D (diversidad) y J (unión) y son las responsables del reconocimiento antigénico. Las regiones C de cada cadena α y β continúan hacia regiones cortas tipo bisagra con un enlace disulfuro que une las dos cadenas. A su vez, cada bisagra es seguida por una porción transmembrana hidrofóbica que se asocia de forma no covalente a proteínas CD3 (CD3 δ , CD3 γ , CD3 ϵ y CD3 ζ) para formar el complejo del TCR y así cuando el TCR reconoce un antígeno, estas proteínas asociadas transducen las señales que conducen a la activación de los linfocitos T (figura 4).

Los segmentos génicos denominados V (variable), D (diversidad) y J (unión), comentados anteriormente, se ensamblan mediante reordenamientos del ADN durante la diferenciación en el timo de los linfocitos T y la expresión de TCR,

en un proceso conocido como recombinación V(D)J (figura 5). Este proceso permite la generación de una considerable diversidad del repertorio de receptores (*receptor repertoire*) otorgando a cada linfocito T virgen una especificidad antigénica distinta, lo que posibilita un reconocimiento prácticamente ilimitado de antígenos y constituye la base de la inmunidad adaptativa y, por tanto, del correcto funcionamiento del sistema inmunitario (39).

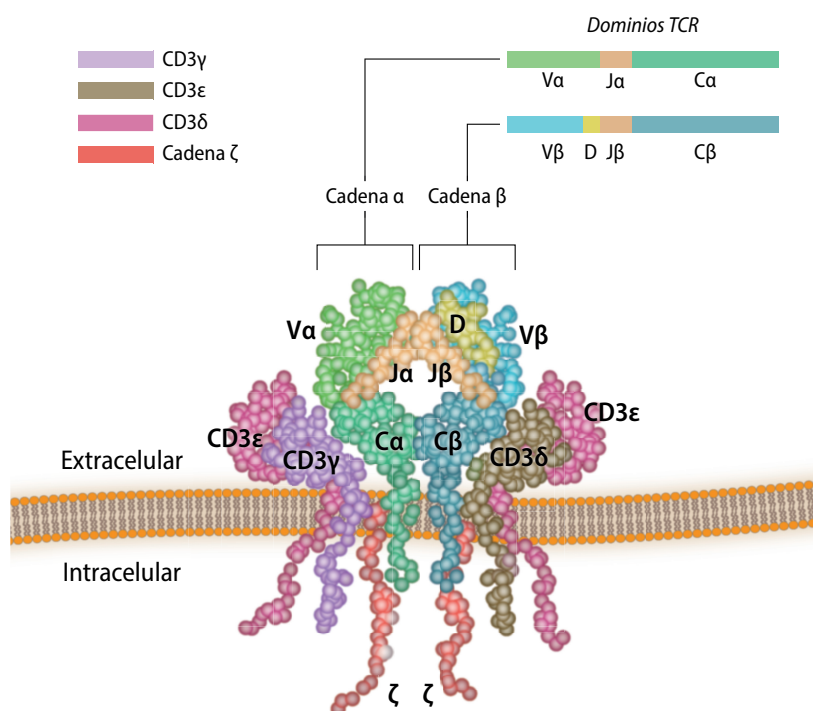


Figura 4. Componentes de TCR αβ. Consiste en un dímero de cadenas αβ con regiones variables y constantes y unido no covalentemente a proteínas CD3. En la parte superior están los segmentos hipervariables de reconocimiento antigénico (V, D y J). Adaptado de Abbas *et al.* (38)

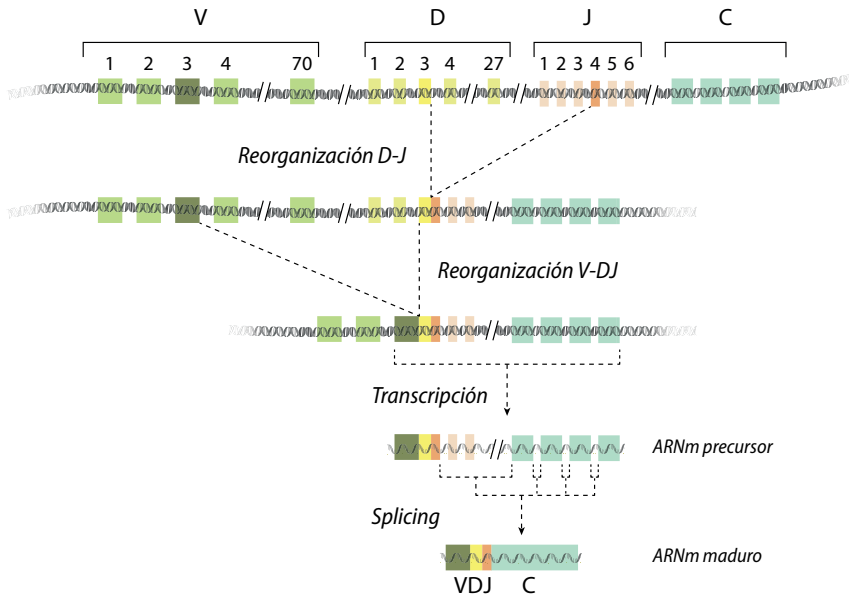


Figura 5. Proceso de recombinación V(D)J. Consiste en la unión y transcripción de múltiples segmentos génicos dispersos en el ADN genómico para producir un TCR funcional. En primer lugar, un segmento D y un segmento J se unen para formar un reordenamiento D-J. A continuación, se selecciona una región V y se une al reordenamiento D-J para formar un exón VDJ completo. C representa el exón de la región constante. Adaptado de Roth (40).

1.3

Círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T (TREC)

1.3.1 Definición y utilidad

Los círculos de escisión del gen del receptor de linfocitos T (*T-cell receptor excision circles*, TREC) son fragmentos circulares de ADN extracromosómico que se originan como subproductos del proceso de recombinación V(D)J del TCR durante el desarrollo y la maduración de los linfocitos T en el timo. Los fragmentos de ADN que no participan en la formación del locus TCR maduro se ligan por sus extremos dando lugar a los TREC (figura 6) y constituyen biomarcadores moleculares característicos de los linfocitos T RTE, por lo que se utilizan como indicadores de la producción y de la función tímica (41, 42).

En la década de 1990 Douek llevó a cabo estudios pioneros que demostraron la utilidad de los TREC como marcadores moleculares de los linfocitos T RTE en el contexto de pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (43). En dicho estudio se describieron varias características fundamentales de los TREC que sustentan su valor como biomarcadores de la función tímica:

1. Estabilidad: los TREC son moléculas estables, lo que permite su detección fiable a lo largo del tiempo (44).
2. Indicadores de la producción tímica de linfocitos T.
3. Ausencia de replicación durante la división celular: a diferencia de otros biomarcadores, los TREC no se replican durante la proliferación celular y se diluyen progresivamente con las divisiones mitóticas de los linfocitos T, lo que permite una estimación más precisa de la producción tímica.

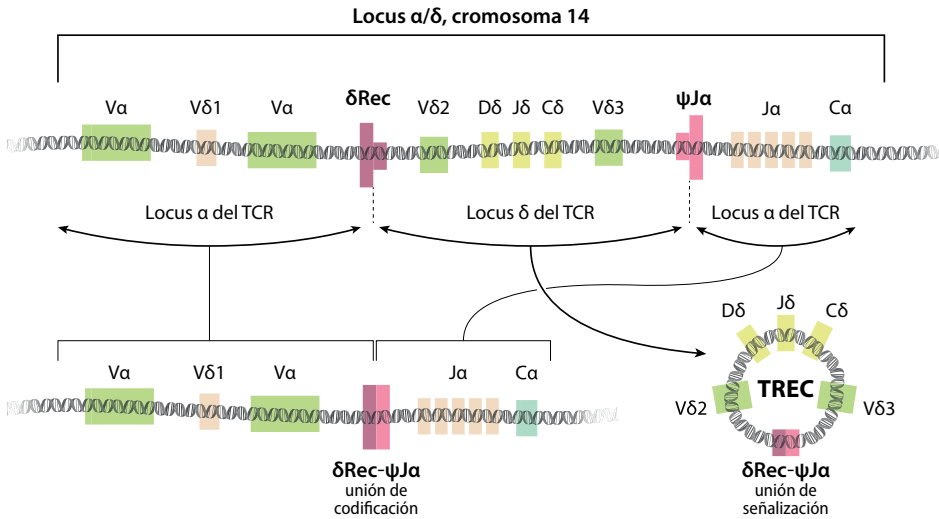


Figura 6. Formación de TREC. Se origina gracias al reordenamiento entre las secuencias de recombinación de los elementos δRec y ψJa durante la escisión del locus delta del TCR, liberándose ADN que forma círculos por la unión de las secuencias «signal joint». Adaptado de Hazenberg *et al.* (41)

1.3.2 Factores que influyen en la concentración de TREC

La concentración de TREC puede estar afectada por una serie de factores que se describen en el siguiente apartado (42):

a. Situaciones fisiológicas y del desarrollo

1. **Edad:** el número de copias de TREC está inversamente relacionado con la edad (45). Es esperable un número elevado en la infancia y una disminución progresiva en la edad adulta ya que la producción de linfocitos T disminuye con la edad, debido a la progresiva involución tímica (46). Este descenso es especialmente significativo a partir de la sexta década de la vida y de forma más pronunciada después de los 90 años según algunos estudios (47). Otros trabajos han demostrado un descenso progresivo en la producción de TREC de aproximadamente un 2 % anual hasta los 40 años, y de alrededor del 1,5 % anual a partir de esa edad (48).

No obstante, se han observado casos de adultos con valores elevados de TREC, indicando que también puede existir una cierta producción activa de linfocitos T en el timo en edades avanzadas de la vida.

2. *Edad gestacional*: durante la época fetal, las células T progenitoras migran al timo entre las 8 y 9 semanas de gestación (SG), aunque se detectan en sangre periférica entre las semanas 15 y 16 por el proceso de maduración. Hay estudios como el de Rechavi y colaboradores (49), donde observaron un aumento progresivo de TREC en fetos a medida que aumenta la edad gestacional y especialmente a partir de las 33 SG (42). Este hecho explica los valores disminuidos de TREC en prematuros comparado con un recién nacido (RN) a término (50).

En este sentido, hay publicaciones que muestran la dificultad de la interpretación del cribado neonatal para la IDCG en prematuros. Estas publicaciones recomiendan repetir los TREC a partir de las 37 SG para alcanzar la edad gestacional de un RN a término y que los resultados sean más fiables (51), aunque no hay que olvidar que unos TREC < 5 copias/ μ L en un paciente prematuro siempre requieren estudios adicionales mediante citometría de flujo para descartar una IDCG.

3. *Peso al nacimiento*: se ha descrito una asociación entre linfopenia T y bajo peso al nacimiento, especialmente en RN con un peso inferior a 800 g (42). En el estudio de Zhao y cols. (45) los RN a término con bajo peso al nacimiento presentaron valores de TREC más bajos en comparación con aquellos con un peso adecuado. Sin embargo, en el caso de los RN prematuros, los valores de TREC en aquellos con bajo peso al nacimiento fueron comparables a los observados en prematuros con peso adecuado, lo que sugiere que la concentración de TREC se relacionan de forma más estrecha con la edad gestacional que con el peso al nacimiento.

b. Alteraciones patológicas

1. ECI:

- *IDCG*: en estos casos es esperable un número de copias de TREC muy disminuido o indetectable debido a una producción menor o ausente de linfocitos T en el timo (52).
- *Otros ECI*: la concentración de TREC puede estar disminuida en aquellas entidades con una disminución de linfocitos T, como por ejemplo la AT (53) o el síndrome de delección 22q11.2 (54).

2. Situaciones adquiridas que afectan a la función tímica:

- *Reconstitución inmunitaria post-TPH*: hay trabajos que muestran que la cuantificación de TREC puede ser útil para comprobar el desarrollo del sistema inmunológico después de un TPH ya que, en fases precoces, los pacientes presentan valores disminuidos que aumentarán progresivamente en caso de una correcta reconstitución inmunológica (55).
- *Timectomía*: en individuos sometidos a una timectomía total o parcial como ocurre tras determinadas cirugías cardíacas, los TREC se encuentran disminuidos debido a la ausencia o reducción del tejido tímico (56).
- *Enfermedades autoinmunes*: se ha observado una disminución del número de TREC en pacientes con artritis reumatoide. Aunque esta disminución sugiere un menor funcionamiento tímico y se postula como una posible causa de la enfermedad, se desconoce por qué estos pacientes, a pesar de tener valores disminuidos de TREC, pueden tener linfocitos T vírgenes dentro del intervalo de referencia (57).
- *Infección por el VIH*: puede provocar una disminución de los TREC mediante la afectación directa del tejido estromal tímico y las células T progenitoras. El uso de la terapia antirretroviral y el control de la replicación viral puede revertir esta situación en algunos pacientes, sobre todo si se inicia de forma precoz, lo que demuestra la posible utilidad de TREC en la monitorización de la respuesta al tratamiento antirretroviral (58).

3. Factores maternos y prenatales:

- *Exposición a fármacos durante la gestación*: Los corticosteroides pueden favorecer la apoptosis de los linfocitos T, disminuyendo la concentración de TREC. Otros fármacos como azatioprina, micofenolato, metotrexato, hidroxiclороquina, infliximab o fingolimod tienen metabolitos activos que pueden afectar la proliferación de los linfocitos T (59, 60) y ser causa de valores disminuidos de TREC.
- *Diabetes durante la gestación*: se describe que puede influir en el desarrollo del timo fetal y originar un fenotipo similar a la delección 22q11.2 (34, 61).

4. Otras condiciones no inmunológicas:

- *Alteraciones anatómicas o tisulares:* se trata de anomalías que causan fuga linfática y pérdida de linfocitos como ocurre en el quilotórax o en el *hydrops fetalis* (44).
- *Patología neonatal no inmunológica:* el teratoma de timo puede originar un fenotipo linfocitario similar a una IDCG, pero se resuelve con la extirpación quirúrgica. En el caso de la leucemia neonatal, la infiltración de la médula ósea puede interrumpir la maduración normal de los linfocitos T y afectar a la concentración de TREC.

Es muy importante tener todos estos factores en consideración al interpretar los resultados de TREC de las pruebas de cribado neonatal, ya que algunos de ellos pueden generar falsos positivos (FP) y requerir evaluaciones adicionales para confirmar o descartar una IDCG.

1.4

Inmunodeficiencia combinada grave (IDCG)

1.4.1 Aspectos generales de la IDCG

La IDCG se clasifica dentro del grupo de las IDC y representa la forma más grave de ECI (62). Tiene un pronóstico muy desfavorable ya que en la mayoría de los casos conduce al fallecimiento del paciente antes del primer año de vida, excepto si se realiza un tratamiento curativo de manera temprana (63). Se caracteriza por una alteración significativa de los linfocitos T, con o sin afectación de los linfocitos B y/o de los linfocitos NK, lo que resulta en una susceptibilidad incrementada a infecciones graves y recurrentes ya sean de origen viral, bacteriano o fúngico, normalmente de manera temprana y antes de los 6 meses de vida, así como fenómenos de autoinmunidad y desregulación inmunológica.

Hay situaciones donde la causa subyacente de linfopenia T profunda no es una IDCG clásica sino una atimia congénita, que es una alteración grave del desarrollo del timo. Ésta es una entidad extremadamente infrecuente y, aunque no se corresponde de manera estricta con una IDCG, sí que comporta una linfopenia muy grave de linfocitos T con un grado de inmunodeficiencia similar (64). Esta entidad se clasifica dentro de las IDC (65) y el enfoque curativo no es el TPH sino un TT (66). Para diferenciar si la linfopenia T que presenta un paciente se debe realmente a una IDCG causada por un defecto intrínseco de las células hematopoyéticas o bien a una alteración en el desarrollo del estroma tímico, existen estudios *ex vivo* disponibles únicamente en centros de referencia altamente especializados. Estos estudios se basan en el co-cultivo de células madre hematopoyéticas CD34+ del paciente con líneas celulares estromales múridas que expresan el ligando *Notch Delta-like* (DLL)-4 en un organoide tímico artificial tridimensional. Si estas células conservan su capacidad *in vitro* para diferenciarse en linfocitos T, debe considerarse que el defecto primario reside en el estroma tímico y no en las propias células hematopoyéticas (67).

1.4.2 Epidemiología

La incidencia de la IDCG varía según el área geográfica y la población estudiada. Se calcula que en lugares como California es de aproximadamente 1:65 000 RN (68), 1:54 000 en Alemania (69) y 1:53 000 en estudios realizados en Taiwán (70).

No obstante, en regiones con elevada consanguinidad, como en algunos países de Oriente Próximo, la incidencia es más elevada debido al mayor número de casos con herencia autosómica recesiva (71) como en el caso de Israel, con una incidencia de 1:29 000-1:35 000 (72-74), Turquía con 1:10 000 (75) o Arabia Saudí con 1:2900 (76).

Otro ejemplo de esta variabilidad se observa en la población de nativos americanos navajo en la que la incidencia de la IDCG es significativamente mayor, con aproximadamente 1:2000 RN, principalmente debido a un efecto fundador asociado a variantes genéticas patogénicas en el gen *DCLRE1C* (77).

1.4.3 Etiología

La base genética de la IDCG radica en la presencia de variantes patogénicas en genes responsables de la maduración y funcionamiento de los linfocitos T que originan una alteración de los mismos, y consecuentemente también se afecta la función del linfocito B y/o del linfocito NK (78).

Hasta el momento, se han identificado al menos 24 defectos genéticos relacionados con IDCG (tabla 2) (12,18) aunque siete de ellos representan el 80% de las causas de IDCG: *IL2RG*, *RAG1*, *RAG2*, *ADA*, *DCLRE1C*, *IL7R*, y *JAK3* (61). A menudo, existe una correlación entre el fenotipo celular y el defecto genético específico y estos son algunos ejemplos:

1. T-B-NK-: este fenotipo se observa, por ejemplo, en la disgenesia reticular (gen *AK2*) y en el déficit de adenosina desaminasa (ADA) por variantes patogénicas en el gen *ADA*.
2. T-B-NK+: este fenotipo se describe en casos de IDCG con variantes patogénicas en los genes *RAG1/RAG2*, *DCLRE1C* y en el gen *LIG4* (deficiencia de DNA ligasa IV).
3. T-B+NK-: este fenotipo se observa en la IDCG ligada al cromosoma X por defecto de la cadena gamma del receptor de IL-2 (gen *IL2RG*), así como en variantes patogénicas en el gen *JAK3*.

4. T-B+NK+: es el fenotipo de la IDCG originada por variantes patogénicas en el gen *IL7RA* que codifica la cadena IL7-RA y también los genes *CD3D*, *E* o *G* que codifican las distintas cadenas CD3.

Tradicionalmente, la IDCG ligada al cromosoma X, causada por variantes patogénicas en el gen *IL2RG*, ha sido la forma más frecuentemente detectada, especialmente en poblaciones no consanguíneas (61). Sin embargo, datos recientes sugieren un cambio significativo en el patrón de prevalencia genética global, con un aumento sostenido en la frecuencia de mutaciones en los genes *RAG1* y *RAG2*.

Diversos estudios multicéntricos y poblacionales han documentado esta transición. En Alemania *IL2RG* sigue siendo la causa más frecuente (24%), seguida por *JAK3* (19%) y *ADA* (15%), aunque *RAG1/RAG2* ya representan un 12 % del total de los casos (69) En Estados Unidos, el trabajo de Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) del 2023 (79) describe un aumento en las variantes *RAG1/RAG2* desde el 1,7% en la década de 1980 hasta el 23,4%

Tabla 2. Genes causantes de IDCG según OMIM* y su correlación con el inmunofenotipo linfocitario.

Inmunofenotipo IDCG			
T-B-NK-	T-B-NK+	T-B+NK-	T-B+NK+
AK2-103020	LIG4-601837	IL2RG(CD132)-308380	CORO1A-605000
ADA-102700	NHEJ1- 611290	JAK3-600173	IL7R/IL7RA-146661
PNP-164050	RAG1-179615		CD3D-186790
RAC2-618986	RAG2-179616		CD3E-186830
	DCLRE1C-605988		CD3G-186740
	PRKDC-600899		PTPRC-151460
	NUDCD3-610296		PAX1-167411
			SLP76-601603
			ITPKB-147522
			LAT-602354
			FOXN1-600838

*OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man): base de datos genómica completa que cataloga genes humanos y rasgos genéticos, proporcionando a cada gen un código numérico único. En esta tabla no están incluidos los genes asociados a defecto de expresión de MHC tipo II ya que no se considera una IDCG clásica sino una IDC grave por defecto de expresión de MHC-II.

después de 2010. Asimismo, Puck y cols. en California demostraron que *IL2RG* pasó de representar el 50% de los casos antes del cribado neonatal al 28% tras su implementación, mientras que *RAG1* y *RAG2* representaron conjuntamente el 22% de los casos (80).

Un estudio reciente en Suiza encontró paridad entre *IL2RG* y *RAG1/RAG2* como causas principales de IDCG (81), lo que refuerza la tendencia observada en otros países europeos.

Este patrón se intensifica en poblaciones con elevados índices de consanguinidad. En Israel, un estudio realizado durante un periodo de cinco años, mostró un claro predominio de mutaciones con herencia autosómica recesiva, destacando *DCLRE1C* (34%) e *IL7RA* (25%), mientras que las variantes ligadas al cromosoma X, como *IL2RG*, representaron solo el 3,1% de los casos de IDCG (72). De manera concordante, un estudio más amplio desarrollado en Israel y Palestina entre 1996 y 2024 identificó a *RAG2* y *RAG1* como los genes más frecuentemente implicados, en probable relación con la elevada consanguinidad de la población, siendo responsables del 24% y el 20% de los casos, respectivamente. Esta prevalencia fue aún mayor en la población palestina, donde alcanzó el 34% y el 23% (73). Asimismo, datos procedentes de Omán refuerzan esta tendencia, situando a *RAG1* como uno de los genes más comunes y presente en el 13,9% de los casos de IDCG descritos (82).

1.4.4 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la IDCG suelen aparecer durante los primeros 3-6 meses de vida. La forma de presentación más frecuente incluye infecciones graves, recurrentes y oportunistas, como neumonía por citomegalovirus (CMV) u otros virus respiratorios o por *Pneumocystis jirovecii*. Los pacientes también pueden presentar retraso ponderoestatural asociado a diarrea crónica e infecciones mucocutáneas persistentes causadas por *Candida* spp., que con frecuencia requieren tratamiento antifúngico sistémico (83).

Asimismo, pueden presentarse otros signos y síntomas derivados de fenómenos de autoinmunidad o desregulación inmunitaria, como las citopenias autoinmunes o el síndrome de Omenn. Este último se caracteriza por una erupción cutánea eritematosa generalizada con afectación de palmas y plantas, acompañada de linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y diarrea. El síndrome de Omenn se atribuye a la presencia de linfocitos T autorreactivos con especial tropismo por la piel y el hígado, y se asocia principalmente a variantes patogénicas en genes implica-

dos en la recombinación V(D)J y la señalización linfocitaria, entre ellos *RAG1* y *RAG2*, *IL7R* y *DCLRE1C* (84-86) entre otros. En este contexto, los linfocitos T pueden estar presentes en número normal, aunque son de origen oligoclonal (CD45RO+), presentan un fenotipo activado (CD25+/HLA-DR+) y muestran una respuesta proliferativa *in vitro* deficiente (84).

Conviene considerar otra entidad clínica denominada IDCG *leaky*, caracterizada por un número reducido de linfocitos T con funcionalidad limitada. Esta entidad debe diferenciarse del injerto materno-fetal, en el que los linfocitos T detectados son de origen materno, distinción que tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas relevantes. La IDCG *leaky* se asocia igualmente a un riesgo elevado de infecciones graves y recurrentes, así como a fenómenos de autoinmunidad y disregulación inmunitaria, con una presentación clínica que puede manifestarse más allá del primer año de vida. Las variantes patogénicas responsables suelen ser hipomórficas, lo que permite el desarrollo parcial de linfocitos T; sin embargo, la enfermedad mantiene un curso clínico grave y por ello estos pacientes también se benefician de un TPH como tratamiento curativo (87).

1.4.5 Diagnóstico inmunológico y genético

Como es lógico, en base a las explicaciones fisiopatológicas comentadas anteriormente, la IDCG tiene como principal indicador diagnóstico la linfopenia global (88) y, de manera más específica, la linfopenia T (44). En base a ello, recientemente se han actualizado los criterios para la definición de la IDCG clásica (61) y se describen en la [tabla 3](#).

Tabla 3. Criterios diagnósticos de la IDCG.

Criterio	Descripción
Criterio 1	Disminución de linfocitos T CD3+ a menos de $0,05 \times 10^9/L$.
Criterio 2	Variante genética patogénica de IDCG.
Criterio 3	Sin explicación alternativa a la disminución de linfocitos T CD3+ y, además, uno de los siguientes: TREC indetectables o linfocitos CD4+ vírgenes <20%.
Criterio 4	Presencia de injerto de linfocitos T de origen materno.

Definición de IDCG clásica: se deben cumplir los criterios 1 y 2, o los criterios 1 y 3, o el criterio 4 (60).

Algunos casos de IDCG pueden no presentar linfopenia global debido a las siguientes condiciones:

1. IDCG por variantes patogénicas en los genes *JAK3* o *IL2RG*: en estos casos, la presencia de linfocitos B dentro del intervalo de referencia puede suponer la ausencia de linfopenia global a pesar de la ausencia de linfocitos T. No obstante, aunque el desarrollo de los linfocitos B se preserva, estos no son funcionales debido a una alteración en la señalización entre el linfocito T y B mediada por IL-7 e IL-21 (89).
2. Síndrome de Omenn: en este síndrome, los pacientes pueden presentar un recuento de linfocitos dentro del intervalo de referencia e incluso aumentado, pero los linfocitos T son oligoclonales y presentan una heterogeneidad de receptores de linfocitos T muy restringida y con una funcionalidad anómala, como se ha mencionado previamente (44, 84).
3. Injerto materno de linfocitos: en algunos casos de pacientes con IDCG, el recuento de linfocitos en el RN puede estar influenciado por la presencia de linfocitos maternos (44). Estos pueden ser identificados mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa fluorescente, del inglés *Quantitative Fluorescent Polymerase Chain Reaction* (QF-PCR) que permite analizar la presencia de microsatélites en el ADN y detectar anomalías como la presencia de más de dos alelos en una muestra, lo que podría indicar injerto de células maternas u otras situaciones de contaminación o transfusión sanguínea.

Por todas estas condiciones descritas queda evidente la complejidad y variabilidad de la presentación clínica y fenotípica de la IDCG, en la que factores como la funcionalidad y la clonalidad de los linfocitos también desempeñan un papel crucial en la evaluación y diagnóstico.

1.4.6 Evolución, pronóstico y tipos de tratamiento

En la IDCG clásica diagnosticada a partir de manifestaciones clínicas, que representa aproximadamente el 40-60% de los pacientes a nivel mundial (90), la mayoría de los afectados presenta un desenlace fatal durante el primer año de vida, principalmente debido a infecciones (80), salvo que se instaure de forma temprana, un tratamiento curativo adecuado.

La supervivencia a largo plazo está significativamente influida por diversos factores, entre los que destacan la realización precoz del tratamiento curativo y pre-

ferentemente en ausencia de infecciones, el adecuado estado clínico del paciente y el genotipo-fenotipo específico de la IDCG (86). En conjunto, estos elementos han permitido alcanzar tasas de supervivencia superiores al 95 % (42).

En el apartado 1.1.3 (pág. 36) se han citado los diferentes tratamientos que se utilizan en los ECI. En el caso de la IDCG se dispone de tratamientos de soporte o profilácticos-preventivos (antivirales, antifúngicos y antibacterianos, Ig sustitutivas y terapia enzimática sustitutiva en el caso del déficit de ADA) (20) que se instauran hasta la realización del tratamiento curativo. Asimismo, es fundamental garantizar la protección del RN desde el momento del diagnóstico mediante un aislamiento adecuado y la prevención de la transmisión potencial de CMV a través de la lactancia materna, la cual está contraindicada en madres seropositivas frente a este virus. Algunos grupos, incluido el nuestro, extienden esta recomendación también a madres seronegativas. En relación con la vacunación, se desaconseja la administración de vacunas vivas atenuadas con el propósito de evitar la diseminación viral.

Un tratamiento específico para la IDCG por déficit de ADA es la terapia enzimática sustitutiva (91), que se ha utilizado desde la década de 1970. Este tratamiento implica la administración intramuscular semanal de ADA pegilado bovino, lo que permite el reemplazo enzimático de manera exógena y evita la acumulación de metabolitos tóxicos. En la actualidad, se prescribe como un tratamiento puente hasta recibir el tratamiento curativo definitivo mediante un TPH o terapia génica (92).

Si nos referimos a los tratamientos potencialmente curativos, la IDCG fue una de las primeras enfermedades en las que se consideró apropiado el TPH como tratamiento curativo desde la década de 1960 (93).

Como se ha citado anteriormente, antes de realizar un TPH es necesario administrar una terapia de acondicionamiento en el donante para poder reconstituir el sistema inmunitario sin la enfermedad y con la menor toxicidad posible para minimizar los efectos secundarios a corto y largo plazo (94). Respecto a este acondicionamiento, en los últimos 15-20 años se ha producido un perfeccionamiento del mismo que ha mejorado los resultados clínicos de estos pacientes. Si inicialmente este acondicionamiento se realizaba con agentes mieloablativos (busulfán y ciclofosfamida), en los últimos años, y con la acumulación de experiencia, se han adoptado pautas menos tóxicas conocidas como regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida (RIR). Estos regímenes permiten un implante progresivo de las células precursoras hematopoyéticas con menor toxicidad y secundariamente menor morbilidad. Un esquema de acondicionamiento RIR

implica principalmente el uso de dosis reducida de fármacos alquilantes, como busulfán con monitorización terapéutica, melfalán, treosulfán, ciclofosfamida o tiotepa. El tipo de régimen de acondicionamiento elegido viene determinado por el tipo de donante, el fenotipo de la IDCG y el genotipo, si se dispone de él, tal y como se recoge en la guía europea de la European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) y ESID (95).

En la última década diversos factores han contribuido a una mejora en los resultados del TPH: avances en la tecnología para el tipado del antígeno leucocitario humano (HLA) —lo que ha mejorado la selección del donante—, la monitorización de infecciones, terapias antimicrobianas más eficaces, los regímenes de acondicionamiento guiados por la farmacocinética, la disponibilidad de terapia celular y, especialmente, la ausencia de infecciones activas en el momento del TPH. Además, se ha avanzado en el abordaje y tratamiento de las complicaciones médicas que pueden surgir durante el procedimiento (94, 95). En 2025 Anchoo y cols. (73) evaluaron la evolución de los pacientes con IDCG trasplantados en el hospital Sheba Medical Center en Israel entre los años 1996 y 2024. Los autores describieron que la mejor supervivencia en su estudio la encontraron si: la fuente de células precursoras hematopoyéticas era la médula ósea, se disponía de un donante emparentado compatible y se aplicaba un régimen de acondicionamiento previo al TPH. Debido a diagnósticos tardíos, los pacientes palestinos de este trabajo presentaron menores tasas de supervivencia global en comparación con otros grupos. Asimismo, los casos detectados mediante cribado neonatal evidenciaron una tasa de supervivencia global superior a la observada en los pacientes diagnosticados por los síntomas clínicos.

Por todo ello, en la actualidad el TPH realizado de forma precoz se considera el tratamiento principal para la IDCG. Existen diversos estudios que han demostrado un mejor pronóstico en los casos de IDCG clásica cuando el trasplante se realiza antes de los 3,5 meses de edad (90). Estos resultados se atribuyeron principalmente a la ausencia de infecciones gracias al diagnóstico precoz, aunque hay otros factores que también influyen. Similares conclusiones se obtuvieron en el estudio realizado por Thakar y cols. (79) que abordó la evolución de 902 pacientes con IDCG a lo largo de casi cuatro décadas y describió una clara mejora en la supervivencia a partir de 2008 ya que es el momento en el cual se implementó la detección de la IDCG a través del cribado neonatal. El análisis multivariante llevado a cabo en este estudio reveló la presencia de diversos factores que afectan la supervivencia del TPH y entre ellos destacan los siguientes: la realización del trasplante antes o después de los 3,5 meses de edad, la presencia o ausencia de infección activa, la población de origen de los pacientes y ciertas variantes pa-

togénicas específicas de la IDCG. Sin embargo, tras ajustar estos factores en el análisis multivariante, la conclusión del estudio destacó que los elementos más directamente vinculados con una mayor supervivencia fueron la temprana edad y la ausencia de infecciones en el momento de la realización del TPH, que vienen determinadas sobre todo por el diagnóstico temprano gracias al cribado neonatal.

En el estudio multicéntrico realizado por Haddad y el consorcio PIDTC (96) se analizaron 662 pacientes con IDCG sometidos a un TPH entre 1982 y 2012 en 33 instituciones de Norteamérica. Los autores demostraron que el genotipo de la IDCG ejercía una influencia significativa en la evolución postrasplante, destacando que los pacientes con variantes patogénicas en *RAG1/RAG2* o *DCLRE1C* presentaban una reconstitución inmunológica más deficiente. Asimismo, se observó que una menor edad en el momento del TPH y la ausencia de infección activa se asociaban con un mejor pronóstico. En particular, la presencia de infección tuvo un impacto negativo en los pacientes trasplantados a partir de los 3 meses de edad, efecto que no se evidenció en aquellos trasplantados a edades más tempranas. De forma concordante, entre los pacientes con infección activa en el momento del trasplante, aquellos que recibieron el TPH antes de los 3,5 meses mostraron una evolución significativamente más favorable. Por otro lado, los pacientes afroamericanos presentaron peores resultados en comparación con otros, mientras que el tipo de régimen de acondicionamiento no se identificó como un factor determinante en la evolución clínica. Finalmente, los recuentos de linfocitos T CD4+ y CD4+CD45RA+ a los 6 y 12 meses postrasplante se identificaron como biomarcadores predictivos tanto de una adecuada reconstitución inmunitaria de linfocitos T a largo plazo como del pronóstico global.

También hay que mencionar los estudios dirigidos por Buckley (97) y el PIDTC (79) que remarcaron de nuevo la importancia del diagnóstico precoz y el TPH temprano en pacientes con IDCG. Ambos estudios demostraron una mayor supervivencia en los pacientes trasplantados antes de los 3,5 meses de edad y sin infección activa en el momento del trasplante, y subrayaron el papel del cribado neonatal en la identificación temprana de la enfermedad.

Diversas revisiones han demostrado que el inicio temprano del tratamiento curativo en pacientes con IDCG se asocia con una mejor evolución neurológica, definida como supervivencia libre de eventos neurológicos. En este contexto, Dvorak y cols. (98) evaluaron los factores relacionados con el daño cerebral en una cohorte de 91 pacientes con IDCG sometidos a un TPH entre 1990 y 2016. Los eventos neurológicos analizados incluyeron parálisis cerebral/hemiplejía, ceguera, retraso neurológico grave y epilepsia. Los resultados mostraron que la realización del trasplante a edades tempranas (antes de los 3,5 meses), la ausencia de infecciones

en el periodo pre y peritrasplante, así como el diagnóstico en fase asintomática, mediante cribado neonatal o por antecedentes familiares, se asociaron con una mayor probabilidad de supervivencia libre de eventos neurológicos. No obstante, en el análisis multivariante, únicamente la presencia de infección pretrasplante se mantuvo como un factor significativamente asociado a un peor pronóstico neurológico. Estos hallazgos subrayan el papel clave del diagnóstico temprano, particularmente a través del cribado neonatal, para permitir la intervención en fases iniciales de la enfermedad y reducir el riesgo de secuelas neurológicas.

En los últimos años, se ha observado un desarrollo notable de tratamientos alternativos para ciertos ECI, y la terapia génica es un ejemplo destacado de estas nuevas opciones terapéuticas (99). Existen dos enfoques principales en la terapia génica: *ex vivo* e *in vivo*, presentando ventajas propias y también desafíos. La elección entre ellos depende de la enfermedad específica que se esté tratando y de la viabilidad técnica y práctica de cada método (100):

- La terapia génica *in vivo* consiste en la administración directa de material genético al paciente, generalmente en forma de ADN y mediante vectores virales, con el objetivo de modificar el repertorio genético de las células diana y obtener un efecto terapéutico. Esta estrategia resulta especialmente útil en aquellas enfermedades en las que el acceso a las células afectadas es limitado. Actualmente hay ensayos clínicos para una amplia variedad de patologías, incluyendo enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas.
- La terapia génica *ex vivo* se aplica actualmente a un número limitado de enfermedades, entre ellas la IDCG, y consiste en la extracción de células del propio paciente, su modificación genética en el laboratorio mediante un vector viral, su expansión *ex vivo* y su posterior reintroducción en el paciente. En el caso de los ECI (99), las células modificadas corresponden a células hematopoyéticas autólogas, lo que previene la aparición de la enfermedad injerto contra receptor. Tras la corrección genética, las células se infunden al paciente previa administración de un régimen de acondicionamiento RIR o incluso de menor toxicidad, que puede incluir exclusivamente busulfán, lo que supone una ventaja en términos de reducción de efectos adversos en comparación con el acondicionamiento convencional utilizado en el TPH.

La opción de disponer de terapia génica *ex vivo* ha sido posible gracias a los avances en biología molecular, la identificación de variantes patogénicas monogénicas como causantes de enfermedades y el progreso tecnológico que ha permitido el uso de retrovirus-lentivirus como vectores para la integración de un transgen en

una célula diana, permitiendo su expresión. A pesar de su menor toxicidad en comparación con el TPH, es importante señalar que la terapia génica no está disponible para todos los tipos de IDCG y, aunque prometedora, presenta ciertos riesgos como la integración semialeatoria de los vectores en el genoma.

El primer ensayo clínico para una terapia génica destinada a la IDGC se llevó a cabo en París en marzo de 1999 (101), en pacientes con una IDCG por variantes patogénicas en el gen *IL2RG* y sin un donante HLA idéntico disponible. Sin embargo, varios años después del tratamiento, se describieron en algunos casos efectos adversos graves en forma de leucemia linfoblástica aguda y con desenlace fatal en algunos pacientes. Esta predisposición al desarrollo de procesos malignos se relacionó con el uso de vectores retrovirales cuya integración genómica en regiones próximas a protooncogenes favorecería su activación (102).

En el contexto de la terapia génica para el déficit de ADA, Strimvelis® (primera que fue comercializada en 2017 (103) aunque ahora se ha retirado del mercado), también se notificó un caso de leucemia linfóide tipo T cinco años después del procedimiento (104).

Estas observaciones pusieron de manifiesto la necesidad de mejorar el perfil de seguridad de los vectores utilizados, lo que condujo al desarrollo de vectores autoinactivantes (*self-inactivating*, SIN), basados en lentivirus y gammaretrovirus. Los estudios posteriores, con seguimientos prolongados, demostraron que los pacientes tratados con estos vectores no desarrollaron complicaciones graves ni leucemia (105-107).

En la actualidad, el tratamiento con terapia génica —dentro de ensayos clínicos— se reserva para los IDCG en los cuales no existe un donante apropiado. Este enfoque terapéutico está disponible para los siguientes tipos de IDCG: ligada al cromosoma X, déficit de ADA y tipo Artemis (33, 106).

En el caso de la terapia génica para la IDCG-*RAG1*, actualmente hay un ensayo clínico abierto (NCT04797260) liderado por la Universidad de Leiden y en el cual nuestra unidad participa como uno de los centros acreditados colaboradores.

Adicionalmente, es importante mencionar la edición génica como una terapia emergente y prometedora para ciertos ECI. Esta técnica permite la corrección de mutaciones genéticas y la inserción de secuencias específicas de ADN en ubicaciones concretas del mismo mediante nucleasas programables, que son enzimas capaces de cortar el ADN en lugares específicos (por ejemplo, sistema CRISPR, nucleasas con dedos de zinc) (108). Esto es especialmente relevante en el caso de genes cuya expresión depende del tipo de célula y/o del estado de activación. De entre todos los ECI parece que la edición génica podría beneficiar a condicio-

nes como la IDCG ligada al cromosoma X, la EGC, el síndrome de hiper-IgM ligado al cromosoma X, el síndrome de Wiskott-Aldrich (109) y la ALX. No obstante, es importante destacar que esta estrategia terapéutica está aún en desarrollo, presenta costes económicos elevados y requiere una plataforma específica y única para cada paciente.

Respecto al TT, este se realiza solo en dos centros en el mundo, Great Ormond Street Hospital (GOSH) en Londres, y Duke University Hospital en EE.UU., con una supervivencia global entre el 75-80% (110, 111). Como se ha comentado anteriormente, este procedimiento implica la implantación de fragmentos de timo de un donante compatible en términos de grupo sanguíneo en uno o ambos músculos cuádriceps. El timo utilizado se obtiene de pacientes sometidos a cirugías cardíacas en las cuales parte de éste es extirpado para facilitar el procedimiento. Tras un procesamiento de linfodepleción y cultivos específicos, el timo se implanta a nivel intramuscular, y después de aproximadamente seis meses y junto la administración de inmunosupresores (principalmente ciclosporina a dosis muy bajas), se inicia la reconstitución inmunológica. No obstante, durante los primeros meses del TT existe la posibilidad de que se desarrollen fenómenos autoinmunes, como citopenias y alteraciones tiroideas, lo que hace necesario un seguimiento muy cercano del paciente.

Durante el periodo comprendido entre 2009 y 2020, el equipo del GOSH realizó 61 TT en 59 pacientes (datos no publicados en el momento de la redacción de este trabajo). En esta cohorte se observó una reconstitución inmune lenta, que se inició entre los 6 y 12 meses postrasplante con una media de 9 meses para alcanzar niveles mínimos de linfocitos T CD4+ vírgenes. En el periodo post-TT se registraron en seis pacientes episodios inflamatorios y en 21 manifestaciones autoinmunes, principalmente citopenias y disfunción tiroidea. Once pacientes fallecieron, mayoritariamente por causas inflamatorias en el contexto del proceso de reconstitución inmune.

Posteriormente, una revisión del mismo centro que abarcó el periodo 2019-2023, incluyó a 26 pacientes con un seguimiento medio de 18 meses. En esta cohorte, tres pacientes fallecieron por causas infecciosas y complicaciones autoinmunes. De forma consistente con los resultados previos, la reconstitución inmune se inició, en promedio, a los 6 meses post-TT, coincidiendo con la aparición de linfocitos T CD4+ vírgenes (112).

1.5

Cribado neonatal

1.5.1 Concepto de cribado

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cribado como «la aplicación sistemática de una prueba para identificar a individuos con un riesgo suficientemente alto de sufrir un determinado problema de salud como para beneficiarse de una investigación más profunda o una acción preventiva, entre una población que no ha buscado atención médica por esa enfermedad» (113). Asimismo, se considera cribado a aquella prueba realizada en personas aparentemente sanas, pero con un riesgo incrementado de tener una enfermedad y cuya finalidad básica es disminuir la incidencia de complicaciones derivadas de esa enfermedad. En otras palabras, el objetivo del cribado no es reducir la incidencia de la enfermedad en sí, sino mejorar su pronóstico, ya sea mediante la curación o limitando la gravedad y las complicaciones asociadas.

1.5.2 Principios de los programas de cribado poblacional

En 1968, los autores Wilson y Jungner publicaron su tratado *Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades* (114), donde se describen los criterios clásicos para la inclusión de enfermedades en los programas de cribado y que en términos generales siguen siendo vigentes, aun habiéndose propuesto algunas adaptaciones. Estos criterios clásicos se describen en la [tabla 4](#).

Tabla 4. Criterios clásicos de Wilson y Jungner* para la inclusión de enfermedades en un programa de cribado.

Criterios	
1	La enfermedad buscada debe suponer un problema de salud importante.
2	Debe existir un tratamiento para los pacientes con la enfermedad identificada.
3	Debe disponerse de los recursos para el diagnóstico y el tratamiento.
4	Debe existir una fase latente o sintomática temprana reconocible.
5	Debe existir una prueba o biomarcador adecuado.
6	La prueba debe ser aceptable para la población.
7	La historia natural del problema de salud, incluida la evolución de enfermedad latente a enfermedad confirmada, debe comprenderse adecuadamente.
8	Debe existir una política consensuada sobre a quién tratar como paciente.
9	El coste de la búsqueda de casos debe estar económicamente equilibrado en relación con el posible gasto en la atención médica en su conjunto.
10	La búsqueda de casos debe ser un proceso continuo.

* Wilson y Jungner. *Principios y métodos del examen colectivo para identificar enfermedades*. Bol Oficina Sanit Panam. 1968;65:281-393. (114)

1.5.3 Principios del cribado neonatal

El cribado neonatal es un caso particular dentro de los programas de cribado poblacional y tiene como objetivo la detección precoz en fase presintomática de ciertas enfermedades congénitas que tienen un tratamiento definido, que implican una afectación grave y en muchos casos mortal en el RN y cuya detección temprana e instauración de tratamientos adecuados puede mejorar de manera significativa su pronóstico. Por lo tanto, su objetivo es la prevención y la reducción de la mortalidad y morbilidad asociada a ciertas enfermedades que tienen un impacto notable y global desde la perspectiva de salud pública, aunque su incidencia sea pequeña.

En 1975 el Comité de Cribado Neonatal para Errores del Metabolismo estableció los principios que debe cumplir una enfermedad para poder ser incluida

dentro de los programas de cribado neonatal (PCN), basándose en los criterios propuestos por Wilson y Jungner (114) y especialmente si su cribado podía prevenir el fallecimiento o complicaciones graves en el individuo afectado (115).

Posteriormente, en el año 2006, se publicó un informe realizado por el American College of Medical Genetics (ACMG) (116) en el que tras realizar un análisis de la literatura científica sobre la efectividad del cribado neonatal y recopilar opiniones de expertos, se establecieron los principios y recomendaciones para su desarrollo, los cuales se resumen en los siguientes puntos:

- El cribado neonatal es esencial para mejorar la salud de los niños y es responsabilidad de los servicios de salud pública.
- Las políticas deben orientarse al beneficio del RN enfermo, sin excluir consideraciones secundarias relacionadas con la familia y los profesionales sanitarios.
- Es necesario un enfoque integral que implica no solo realización de pruebas sino también educación, diagnóstico, tratamiento, seguimiento y evaluación del programa.
- La colaboración intersectorial es esencial para garantizar la confirmación diagnóstica y una atención adecuada tras el proceso.
- Las decisiones sobre las enfermedades a incluir en los PCN deben basarse en evidencia científica y opinión de expertos.
- Los criterios para incorporar una enfermedad deben incluir la identificación temprana, la disponibilidad de biomarcadores con sensibilidad y especificidad adecuadas, y beneficios demostrados de detección precoz y tratamiento.
- Se deben comunicar los resultados clínicamente importantes, además de los relacionados con enfermedades específicas.
- La recopilación sistemática de datos y su análisis a largo plazo resultan prioritarios para valorar la evolución y el impacto de los PCN.
- Es imprescindible mantener estándares elevados de calidad y establecer políticas claras para la manipulación y el almacenamiento de muestras biológicas.
- La concienciación pública, la educación familiar y la capacitación de los profesionales sanitarios constituyen elementos esenciales de los PCN.

1.5.4 Historia de los programas de cribado neonatal

El primer PCN oficial se llevó a cabo en 1958 en Cardiff (Gales), liderado por Gibbs y Woolf (117), y utilizó muestras de orina para la detección precoz de la fenilcetonuria. Previamente, se había demostrado que el inicio temprano del tratamiento dietético de esta enfermedad prevenía la aparición de deterioro cognitivo y neurológico, lo que puso de manifiesto la importancia del diagnóstico precoz. Posteriormente se implementaron distintos PCN en otras regiones del Reino Unido y en Estados Unidos (EE.UU.), también enfocados a la detección de la fenilcetonuria, y se desarrollaron distintas metodologías para el análisis de orina, entre ellas el uso de muestras en papel de filtro con el objetivo de facilitar su recolección y asegurar su estabilidad a lo largo del tiempo (118).

Fue en 1959, cuando Robert Guthrie desarrolló una prueba sencilla de inhibición bacteriana que permitía detectar la presencia de concentraciones elevadas de fenilalanina en sangre utilizando papel de filtro como soporte de la muestra (119). Esta elevación en sangre aparecía de manera más temprana que en orina por lo que fue un excelente método para la detección precoz de la fenilcetonuria. La innovación de Guthrie impulsó los PCN en EE.UU., posibilitando la aplicación generalizada de la prueba y sentando las bases del cribado neonatal actual.

Otro de los hitos relevantes en la historia del cribado neonatal fue la introducción de la detección precoz del hipotiroidismo congénito, una de las causas tratables más frecuentes de discapacidad intelectual. Este avance fue posible gracias a J. Dussault, quien en 1974 puso en marcha el primer PCN para esta enfermedad en Quebec, Canadá, basado en la cuantificación de tiroxina en muestras de sangre en papel de filtro (120).

Posteriormente se fueron introduciendo otras metodologías que siguieron empleando como muestra diana la sangre en papel de filtro lo cual permitió la inclusión de nuevas enfermedades en los programas de cribado como la galactosemia y homocistinuria, entre otras. Paralelamente, la práctica del cribado neonatal se fue extendiendo a otros países y continentes.

Otro momento clave en el desarrollo del cribado neonatal tuvo lugar en la década de 1990, cuando varios investigadores de la Universidad de Duke introdujeron la espectrometría de masas en tándem (MS/MS) en este ámbito (121). Esta tecnología permitió el análisis simultáneo de múltiples metabolitos (aminoácidos y acilcarnitinas) en muestras de sangre impregnadas en papel de filtro, facilitando la detección de diversas enfermedades metabólicas hereditarias. Este avance se ha considerado el hito tecnológico más relevante en la historia del cribado neonatal, ya que posibilitó una ampliación sustancial del número de enfermedades inclui-

das en los PCN que pasaron a denominarse cribado neonatal ampliado, al tiempo que redujo tanto los costes como el tiempo de obtención de los resultados.

Durante ese mismo periodo, comenzaron a incorporarse en los PCN técnicas de biología molecular basadas en la elución y extracción de ADN a partir de las muestras biológicas. En 1989 Jinks y cols. publicaron un estudio en el que lograron extraer ADN de muestras de sangre en papel de filtro procedentes del cribado neonatal con el fin de identificar el gen *HBB*, asociado a la enfermedad de células falciformes (122). En 2008 el PCN de Wisconsin, EE.UU., incorporó la detección de TREC mediante PCR para el diagnóstico de la IDCG (123), lo que supuso la primera utilización de una técnica de biología molecular como marcador de primer nivel en la historia del cribado neonatal.

En los últimos años se ha desarrollado el concepto de cribado genómico que consiste en la secuenciación genómica a partir de ADN obtenido de la muestra de cribado neonatal para detectar de manera precoz ciertas enfermedades. Sin embargo, esto implica importantes desafíos ya que la información que se genere puede no ser siempre relevante o accionable, planteando dilemas éticos, legales y también de privacidad. Por ello, se propone limitar el cribado genómico a genes con alta penetrancia y causantes de enfermedades tratables en la infancia, evitar almacenar datos genómicos a largo plazo y mantener un seguimiento clínico adecuado (124).

1.5.5. Situación del cribado neonatal en España

El PCN se implementó por primera vez en España en el año 1968 en Granada con la detección de la fenilcetonuria y se fue expandiendo gradualmente al resto de comunidades autónomas (CC.AA.), pero de manera asimétrica con respecto al tipo y número de enfermedades cribadas.

El primer paso hacia la armonización de los PCN por parte del Ministerio de Sanidad aconteció en julio de 2013, cuando el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud definió 15 laboratorios de cribado neonatal y aprobó la cartera común básica de servicios asistenciales que posteriormente estableció como obligatoria mediante la orden SSI/2065/2014, la cual regula los programas poblacionales de cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas. La cartera común básica incluyó en ese momento siete enfermedades:

- Hipotiroidismo congénito
- Fenilcetonuria

- Fibrosis quística
- Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
- Deficiencia de 3-hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
- Acidemia glutárica tipo I
- Anemia de células falciformes

En los años siguientes se incorporaron la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la homocistinuria, la deficiencia de biotinidasa, la hiperplasia suprarrenal congénita y la tirosinemia tipo I, las cuales ya están publicadas en el Boletín Oficial del Estado (BOE). En la actualidad, además de estas doce enfermedades obligatorias incluidas en la cartera básica del Sistema Nacional de Salud, las CC.AA. tienen competencias en sanidad para decidir si incorporan más enfermedades a su PCN. Por esta razón el rango de enfermedades cribadas en los diferentes PCN españoles oscila y hay una gran disparidad en el número de enfermedades cribadas por cada CC.AA. En la actualidad, el Consejo Interterritorial de Salud ha aprobado en fase inicial que la cartera común pase de 12 a 22 enfermedades y ha actualizado el nombre a «Enfermedades congénitas en prueba de talón». A fecha de febrero de 2026 aún no está publicado en el BOE.

Actualmente los PCN en España constituyen un sistema integral de asistencia sanitaria que engloba la educación, el cribado, el diagnóstico, el tratamiento, el seguimiento clínico y la evaluación periódica de los indicadores de calidad del programa, y debe garantizar el acceso equitativo a la prueba de forma gratuita y universal, la participación informada de las familias y la protección de la confidencialidad.

1.5.6. Situación del cribado neonatal en Cataluña

El PCN se inició en Cataluña en 1969 con la detección de la fenilcetonuria, gracias a la creación del Instituto Provincial de Bioquímica Clínica (IBC), impulsado por el Dr. Juan Sabater. A lo largo de los años se fueron incorporando diferentes enfermedades, hasta llegar a las 27 que se detectan en la actualidad (tabla 5).

El primer procedimiento para llevar a cabo estos estudios fue la cromatografía en papel, lo que permitió detectar el primer caso de un RN con fenilcetonuria en Barcelona en 1970. En 1982 la gestión sanitaria fue transferida desde el gobierno de España a los gobiernos de las respectivas CC.AA. Ese mismo año, la Direcció

Tabla 5. Cronología de la incorporación de enfermedades en el PCN de Cataluña.

Año	Enfermedad	Unidad Clínica Experta
1969	Fenilcetonuria ¹	HSJD
1982	Hipotiroidismo congénito ²	HUVH
2000	Fibrosis quística	HUVH, HSJD, Hospital Parc Taulí
2013	19 enfermedades metabólicas hereditarias ³	HUVH, HSJD
2015	Enfermedad de células falciformes	HUVH
2017	IDCG	HUVH
2022	Deficiencia de biotinidasa	HUVH, HSJD
2024	Hiperplasia suprarrenal congénita	HUVH, HSJD
2025	Atrofia muscular espinal	HUVH, HSJD

HSJD, Hospital Sant Joan de Déu; HUVH, Hospital Universitari Vall d'Hebron.

¹ Programa limitado a la provincia de Barcelona.

² Expansión del programa a toda Cataluña.

³ Enfermedad de jarabe de arce, tirosinemia tipo I, citrulinemia, homocistinuria, aciduria glutárica tipo I, acidemia isovalérica, acidemia metilmalónica, deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa, deficiencia de β -cetotiolasa, acidemia propiónica, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial, deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas, deficiencia en la captación celular de la carnitina, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1, deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2, deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa.

General de Salut Pública de la Generalitat de Catalunya firmó un convenio con la Diputació de Barcelona para extender el cribado neonatal de la fenilcetonuria a toda Cataluña, añadiendo además el hipotiroidismo congénito al PCN.

En el año 2000 el IBC se incorporó al Hospital Clínic de Barcelona y en 2006 se creó la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC, donde se encuentra ubicado actualmente el Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña, encargado de analizar la totalidad de las muestras.

En el año 2013 se incorporaron en el Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (PCNC) 19 enfermedades metabólicas hereditarias gracias a la introducción de la MS/MS. En el año 2015 la enfermedad de células falciformes y en 2017 la IDCG, convirtiéndose en el primer programa europeo en incluir esta enferme-

dad oficialmente. Finalmente, en 2022 se incorporó la deficiencia de biotinidasa, en 2024 la hiperplasia suprarrenal congénita y en 2025 la atrofia muscular espinal (AME).

1.5.7. Funcionamiento del Programa de Cribado Neonatal de Cataluña (PCNC)

El PCNC es un programa de salud pública que tiene como objetivo proporcionar a todos los RN de la Comunidad la detección, diagnóstico y tratamiento temprano de las enfermedades incluidas en su cartera básica. La prueba de cribado neonatal, coloquialmente conocida como *la prueba del talón*, es una evaluación universal, gratuita y voluntaria que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los RN afectados y sus familias. Adicionalmente, y solicitado desde los servicios de pediatría de los centros de salud de atención primaria, este servicio también se le ofrece a los menores de dos años llegados a Cataluña desde otros lugares.

El programa funciona a través de un circuito establecido por la Agència de Salut Pública de Catalunya, en el cual participan todos los centros maternos del territorio, un único laboratorio de cribado neonatal que se encuentra en la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC del Hospital Clínic de Barcelona, y las diversas Unidades Clínicas Expertas (UCE) ubicadas en los hospitales Vall d'Hebron de Barcelona, San Joan de Déu de Esplugues de Llobregat y Parc Taulí de Sabadell. La Agència de Salut Pública de Catalunya, a través del Servicio de Salud Maternoinfantil, Subdirección General de Promoción de la Salud, es el organismo responsable del desarrollo del Programa.

La muestra utilizada en el laboratorio de cribado consiste en sangre impregnada en un papel absorbente específico, recolectada entre las 24 y 72 horas de vida del RN. La recogida y envío de muestras se realiza a través de un sistema de transporte unificado en todo el territorio, con más de 80 puntos de recogida, que abarcan tanto centros maternos públicos como privados.

El laboratorio de cribado, acreditado según la norma ISO 15189, analiza diariamente un promedio de 250 muestras y en la actualidad, procesa aproximadamente 55 000 muestras anuales. Cada muestra se evalúa para más de 60 biomarcadores. Aunque el panel principal del PCNC, a diciembre de 2025, abarca la detección de 27 enfermedades ([tabla 6](#)), a través de su diagnóstico diferencial se puede llegar a detectar un mayor número de ellas (panel secundario; n = 59).

Tabla 6. Enfermedades incluidas en el PCNC (2025).

Trastornos del metabolismo de los aminoácidos
Hiperfenilalaninemias - fenilcetonuria
Enfermedad del jarabe de arce
Tirosinemia tipo I
Citrulinemia
Homocistinuria
Trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos
Aciduria glutárica tipo I
Acidemia isovalérica
Acidemia metilmalónica (mut, CblA, CblB, CblC, CblD)
Deficiencia de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA liasa
Deficiencia de β-cetotiolasa
Acidemia propiónica
Deficiencia de biotinidasa
Trastornos del metabolismo de los ácidos grasos
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena media
Deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga
Deficiencia de proteína trifuncional mitocondrial
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga
Deficiencia múltiple de acil-CoA deshidrogenasas
Deficiencia en la captación celular de la carnitina
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 1
Deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa 2
Deficiencia de carnitina-acilcarnitina translocasa
Otras enfermedades
Hipotiroidismo congénito
Fibrosis quística
Enfermedad de células falciformes
Inmunodeficiencia combinada grave
Hiperplasia suprarrenal congénita
Atrofia muscular espinal

En los 56 años de existencia del PCNC se han cribado a más de 3 000 000 de RN y se han realizado 3021 diagnósticos (125). Cada año se realizan alrededor de 350 detecciones positivas y las familias de los RN afectados son derivadas a las UCE correspondientes para realizar los estudios complementarios que confirmen o descarten la enfermedad sospechada. En el último año, se confirmaron un total de 188 diagnósticos de enfermedad, lo que supuso un beneficio significativo para las familias gracias a la instauración de un tratamiento precoz y seguimiento adecuado de los RN.

La [tabla 7](#) proporciona un resumen de los diagnósticos de cada enfermedad en Cataluña gracias al cribado neonatal y de su incidencia a 31 de diciembre de 2024. El PCNC ha sido pionero en España y Europa al incluir en 2017 a la IDCG (126). Además, este programa emplea estrategias de detección con pruebas de segundo nivel para mejorar la eficacia diagnóstica de enfermedades relacionadas con el metabolismo del propionato y la homocisteína (127, 128) y acidurias orgánicas (129), entre otros. También se ha implementado la determinación de la proteína asociada a pancreatitis (PAP) y el estudio molecular de mutaciones puntuales para la detección de fibrosis quística (130).

Tabla 7. Resumen de las enfermedades incluidas en el PCNC, año de inicio, diagnósticos confirmados, número de RN cribados e incidencia por enfermedad hasta diciembre de 2024.

Enfermedad	Año de inicio	RN diagnos- ticados	RN cribados	Incidencia a 31/12/24
Fenilcetonuria	1969-1982	381	3 132 312	1:8221
Hipotiroidismo Congénito	1982	1253	2 755 595	1:2199
Fibrosis quística	2000	241	1 802 404	1:7478
Grupo de 19 enfermedades metabólicas*	2013	146	760 140	1:5206
Enfermedad de células falciformes	2015	213	615 526	1:2.889
Inmunodeficiencia combinada grave	2017	10	475 028	1:47 502
Deficiencia de biotinidasa	2022	47	130 544	1:2777
Hiperplasia suprarrenal congénita	2024	4	27 759	1:6939
TOTAL ¹		2295	9 699 308	-
Otros diagnósticos	2013	726	2 610 834	1:3596
TOTAL ²		3021	12 310 142	-

¹ Diagnósticos realizados para las enfermedades incluidas en el panel primario del PCNC.
² Diagnósticos realizados en el PCNC tanto de las enfermedades incluidas en el panel primario como en el panel secundario (las derivadas del diagnóstico diferencial del panel primario).
*Se pueden consultar en la tabla 6.

1.6

Cribado neonatal de la IDCG

1.6.1. Cribado de la IDCG mediante la determinación de TREC

El estudio publicado por Chan y Puck en 2005 [\(131\)](#) fue pionero al proponer la cuantificación de TREC en la muestra de la prueba de talón de los RN como un método de cribado precoz para la IDCG, ya que es un marcador indirecto del número de linfocitos T recién formados y, por lo tanto, constituye un indicador funcional de su correcta maduración tímica. Los autores argumentaron que la mayoría de los tipos de IDCG presentan un bajo número de linfocitos T, por lo cual podrían detectarse de manera temprana mediante la cuantificación de los TREC. Además, señalaron que la realización de un hemograma al nacer, aunque proporciona información sobre el número total de linfocitos, es una prueba invasiva y tiene una baja sensibilidad, ya que algunos casos de IDCG pueden tener linfocitos normales, si son de origen materno o si se componen principalmente de linfocitos B o NK.

En este mismo estudio se cuantificaron los TREC en muestras procedentes de la prueba de talón de 23 pacientes con IDCG. En la mayoría de los casos la concentración de TREC estaba por debajo del *cut-off* establecido, con la excepción de dos pacientes. Uno de ellos presentaba una variante patogénica en el gen *IKBKG* mientras que el otro no contaba con un diagnóstico genético confirmatorio. En ambos casos la explicación es que el defecto celular, no comprometía la producción de linfocitos T vírgenes, sino etapas más tardías de su maduración. Este trabajo sentó las bases para la utilización de la cuantificación de TREC como una herramienta eficaz en el cribado neonatal de la IDCG, poniendo de relieve su utilidad para la detección temprana de la enfermedad.

1.6.2. Otros biomarcadores que complementan el cribado de la IDCG

a. Círculos de escisión de recombinación kappa (KREC)

Los KREC son biomarcadores equivalentes a los TREC pero asociados a los linfocitos B. Al igual que ocurre con los linfocitos T, los linfocitos B requieren procesos de recombinación V(D)J para el desarrollo de receptores específicos, lo que conlleva la generación de KREC (132).

La cuantificación de KREC se realiza mediante técnicas de biología molecular y su identificación posibilita el diagnóstico temprano de la ALX y otros ECI que tengan como principal alteración inmunitaria una disminución significativa de los linfocitos B.

Aunque existen técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) múltiple que permiten cuantificar simultáneamente TREC y KREC en una misma muestra (133, 134), la determinación de KREC no se ha adoptado de manera global en los programas de cribado neonatal para la IDCG. Esto se debe a que los ECI con exclusiva disminución o ausencia completa de linfocitos B, como la ALX, no tienen un riesgo vital inmediato y no se consideran enfermedades similares a la IDCG (42, 135) y, por lo tanto, no cumplen los criterios para incluir esta enfermedad en un PCN; a pesar de ello, cada vez hay más trabajos que apuestan y argumentan el beneficio de la detección precoz de los pacientes afectados de ALX y su relación con una mejor calidad de vida (135).

También hay que considerar que la disminución de KREC puede deberse a otros factores como medicamentos maternos o inmadurez inmunológica del RN (136) y esto supondría un aumento de evaluaciones clínicas de niños sanos que no son el objetivo del PCN.

b. Adenosina y desoxiadenosina

En algunos países se incluye en el cribado neonatal de la IDCG la realización del estudio de metabolitos por MS/MS para el cribado del déficit de ADA de inicio tardío y deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), ya que hay casos de estos ECI en los que se pueden obtener valores de TREC por encima del *cut-off* (137). En la Toscana, por ejemplo, este cribado se inició en 2011 como un estudio piloto y desde 2018 se incorporó por ley en el programa de cribado de

la región que incluye TREC, KREC y MS/MS para detectar déficit de ADA y de PNP (138). En Irlanda el único cribado para la IDCG aprobado actualmente por el gobierno es el de déficit de ADA (MS/MS). Eslovenia y Noruega también tienen incluido en su PCN la determinación de déficit de ADA (MS/MS) (64), al igual que en Cataluña.

1.6.3. Evolución del cribado para la IDCG a nivel mundial

La implementación del cribado neonatal para la IDCG en el estado de Wisconsin en 2008, mediante la cuantificación de TREC, marcó un hito significativo en la detección precoz de esta enfermedad (139). En mayo de 2007 inmunólogos clínicos del Children's Hospital de Wisconsin presentaron al *Wisconsin Newborn Screening Advisory Committee* la propuesta de incluir la IDCG en el PCN del estado y dicho comité concluyó que cumplía los criterios necesarios para su inclusión. Posteriormente, la Universidad de Wisconsin–Madison aprobó el protocolo para el desarrollo y la evaluación del método de cribado, basado en una PCR a tiempo real para la detección de TREC en muestras de sangre impregnadas en papel de filtro, el cual fue validado utilizando muestras de control interno procedentes de pacientes con IDCG y con niveles indetectables de TREC. La financiación y los recursos necesarios para la implementación del programa fueron proporcionados por la JMF, el Children's Hospital de Wisconsin y el Wisconsin State Laboratory of Hygiene. Finalmente, las instituciones públicas del estado aprobaron la inclusión de la IDCG en el PCN, que se puso en marcha como un estudio piloto efectivo el 1 de enero de 2008 (140). Este proceso constituye un ejemplo destacado de colaboración entre instituciones médicas, organismos públicos y organizaciones sin ánimo de lucro para llevar a cabo con éxito la inclusión de la IDCG en el PCN contribuyendo a la detección temprana y al control eficaz de esta enfermedad.

El cribado neonatal para la IDCG ha experimentado desde 2008 una progresiva expansión a nivel mundial (64) (en el sitio web de JMF (141) se puede consultar la actualización de la distribución geográfica del cribado neonatal para la IDCG):

1. Estados Unidos: iniciado en Wisconsin en 2008. Posteriormente se extendió de manera gradual en Massachusetts en 2009, California y Nueva York en 2010, Delaware y Michigan en 2011, Colorado, Connecticut, Florida, Misisipi, Texas, Wyoming y Nación Navaja en 2012, Puerto Rico en 2015

y finalmente se instauró en todos los estados el 10 de diciembre de 2018 (142).

2. Otros países y regiones: Taiwán en 2012 (143), varias regiones de Canadá (Ontario fue la primera en 2013 y Alberta en 2019) (144), Israel en 2015 (72), Cataluña (126, 145), Nueva Zelanda (146) e Islandia en 2017, región de la Toscana (Italia) (138) y Noruega (147) en 2018, Alemania (69), Suecia (148) y Suiza en 2019, Dinamarca en 2020 (149), Países Bajos en 2021, Ucrania en 2022 (150), República Checa en 2024 (136) y Portugal y Finlandia en 2025. De forma global, en Europa el cribado para la IDCG está implementado en 18 países y en dos regiones y, además, otros cuatro países están desarrollando estudios piloto, con lo que en 2024 se evaluaron más de 2 500 000 RN (64).
3. En España, para diciembre de 2025, el cribado neonatal de la IDCG está instaurado en Cataluña desde enero de 2017 (126), Galicia y Canarias desde abril de 2023, Comunidad de Madrid desde 2024 y en Castilla y León, Castilla-La Mancha y Aragón (que incluye La Rioja y Navarra) desde 2025. Es posible un inicio en el resto de CC.AA durante 2026.

1.6.4. Estudios de coste-efectividad del cribado neonatal de la IDCG

Los estudios económicos realizados en Australia (151), Países Bajos (152), Washington (153), Francia (154) y Reino Unido (155) proporcionan una valiosa información sobre los costes y la efectividad del cribado neonatal de la IDCG. En el trabajo de Kubiak y cols. (156) se evaluaron los costes asociados con la atención médica de pacientes con IDCG diagnosticados y tratados antes de los 3,5 meses de edad en comparación con aquellos diagnosticados después de ese período. Estos estudios concluyeron que el coste global de los pacientes diagnosticados más tarde fue significativamente mayor debido a mayores complicaciones y hospitalizaciones más prolongadas, lo que respalda la idea de que el diagnóstico precoz de la IDCG es coste-efectivo.

En el estudio de Bessey y cols. (155) realizado en nombre del Comité Nacional de Cribado en el Reino Unido, se utilizó un modelo predictivo para evaluar la efectividad económica del cribado neonatal de la IDCG. Se tuvieron en cuenta los costes de las pruebas de laboratorio, de los tratamientos requeridos y otros

factores medidos en términos de calidad ajustada a los años de vida. Se concluyó que el cribado neonatal de la IDCG era coste-efectivo, con un coste incremental aproximado de 20 000 libras por año de vida ajustado por calidad, lo que se tradujo en una probabilidad del 65 % de que la intervención fuera considerada coste-efectiva. No obstante, se reconoció como limitación del estudio la ausencia de una evaluación completa del impacto de los casos FP y de los pacientes con linfopenia no IDCG (LnoIDCG).

En Cataluña se realizó también un estudio de coste-efectividad del cribado de la IDCG por parte del Departament de Salut de la Generalitat, que mostró resultados favorables y facilitó su implementación (datos no publicados). Otro estudio de análisis de coste-efectividad realizado en España en el año 2020 por el Servicio de Evaluación Tecnológica del Servicio Canario de la Salud (157), proporcionó información valiosa sobre la viabilidad económica del cribado neonatal de la IDCG. Estos fueron los puntos clave de esta evaluación:

1. Se utilizó un modelo de árbol de decisión que evaluó el cribado neonatal poblacional de la IDCG mediante medición de TREC (con un *cut-off* de 20 copias/ μ L) en comparación con no cribar esta enfermedad. La evaluación se realizó desde una perspectiva horizontal que incluía toda la vida del paciente.
2. A pesar de las limitaciones del estudio, como la falta de datos actualizados sobre la incidencia de la IDCG en España en el momento de su realización, se alcanzaron estas conclusiones:
 - El cribado se consideró coste-efectivo cuando el precio de cada determinación de TREC era de aproximadamente 5 euros por prueba, siempre que la incidencia de la IDCG fuera de 1:50 000.
 - Se estimó que la introducción de la IDCG en el PCN tendría un impacto presupuestario neto en el Sistema Nacional de Salud de 27,9 a 39,1 millones de euros en cinco años, en función de la incidencia de la enfermedad y del coste de la prueba.

Este estudio proporcionó una perspectiva económica relevante, destacando que el cribado neonatal para la IDCG podía ser coste-efectivo en determinados escenarios y condiciones, especialmente si se alcanzaban costes razonables por prueba y se mantenía una incidencia de la enfermedad de 1:50 000.

1.6.5. Estudios piloto del cribado neonatal de la IDCG en España

El estudio piloto llevado a cabo en España en 2014 por Olbrich y cols., en el que participó nuestro grupo, y titulado: *Primer estudio piloto en España sobre el cribado neonatal de las inmunodeficiencias primarias: TRECs y KRECs identifican linfopenias T y B graves* (158), marcó un hito significativo en la implementación del cribado neonatal para la IDCG en España. En este estudio se realizó la cuantificación de TREC y KREC de 1068 RN y demostró la utilidad de estos biomarcadores moleculares para discriminar entre aquellos con IDCG o agammaglobulinemia, respectivamente. La validez de los resultados se reforzó mediante el estudio de muestras de pacientes con diagnóstico confirmado de IDCG y se identificaron dos aspectos críticos a optimizar: 1) la definición de un *cut-off* con adecuada sensibilidad y especificidad, y 2) la estandarización de la recolección y conservación de muestras de sangre de la prueba de talón. En conjunto, estos hallazgos respaldaron la viabilidad del cribado neonatal para la IDCG, resaltando la necesidad de perfeccionar aspectos técnicos para incrementar su precisión diagnóstica.

En el año 2016 se publicó el estudio de De Felipe y cols. en el cual se evaluaron los resultados de TREC y KREC de 5160 RN de tres hospitales (159). Las conclusiones del trabajo fueron que tanto TREC como KREC eran buenos biomarcadores para identificar tanto una linfopenia T como una linfopenia B. Además, incluyeron la recomendación de considerar los casos FP por prematuridad extrema en el caso de TREC, así como de la toma de medicamentos maternos (especialmente azatioprina) en el caso de KREC.

En 2017 el mismo grupo llevó a cabo un estudio de validación de la metodología comercial de Roche®, que incluyó el análisis de 8814 muestras. Para ello se utilizó el kit LightMix® TREC/KREC/SMA Newborn (Roche®-TIB Molbiol, Berlín, Alemania), el cual incorporaba, además de la cuantificación de TREC y KREC, la detección de la delección del exón 7 del gen de supervivencia de las neuronas motoras 1 (*SMN1*) con el objetivo de identificar la AME.

En el año 2019 se realizó otro estudio piloto en la Comunidad de Madrid liderado por la Dra. López-Nevado, en el cual se cuantificaban TREC (DNA Multiplex Master, Roche® Diagnostics, Mannheim, Alemania) en 1500 RN del Hospital 12 de Octubre, incluyendo como controles positivos diez pacientes diagnosticados de IDCG. Con el análisis de curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) se obtuvo un valor de *cut-off* de TREC de 8 copias/ μ L, manteniendo

do una especificidad y sensibilidad de la técnica del 100%. En 2023 se inició un nuevo estudio piloto con la metodología EonisQ de Revvity® (Turku, Finlandia) donde se realizó el cribado universal de todos los RN y en 2024 se comenzó a cribar oficialmente la enfermedad. En abril de 2025 se diagnosticó en la Comunidad de Madrid el primer paciente con IDCG (gen *DCLRE1C*), gracias al cribado neonatal, el cual se trató exitosamente mediante terapia génica.

En enero de 2021 se llevó a cabo un estudio multicéntrico en hospitales de Sevilla, Huelva y Cádiz con el objetivo de evaluar la utilidad de una técnica de RT-PCR basada en un ensayo combinado de TREC/KREC/*SMN1* (Light-Mix® TREC/KREC/SMA Newborn, Roche®-TIB Molbiol). En este estudio se analizaron 14035 RN. Los resultados mostraron que la inclusión de la AME no supuso un incremento significativo del coste del cribado y aportó beneficios clínicos relevantes, lo que sugirió que la incorporación de esta técnica al PCN podría beneficiar tanto a los niños afectados como a sus familias (160).

Ese mismo año se realizó en Cataluña un estudio utilizando la misma metodología en 4369 RN en el que se identificó el 100% de los casos conocidos de IDCG, sin detectarse nuevos casos de AME. No obstante, los autores concluyeron que la metodología no era adecuada para su implementación en la práctica rutinaria, debido a la ausencia de controles internos de calidad.

Durante 2022-2023 se llevó a cabo en Málaga un estudio piloto de cribado neonatal de IDCG y AME, que incluyó a todos los RN de Andalucía Oriental. En total, se analizaron 36000 RN. En seis pacientes se obtuvieron resultados indetectables, de los cuales dos correspondieron a TREC y cuatro a KREC. Los casos con KREC indetectables fueron clasificados como falsos positivos, mientras que, entre los casos con TREC indetectables, uno fue diagnosticado de AT y el otro permanece actualmente en estudio (datos no publicados).

En ese mismo período se realizó en Cataluña otro estudio utilizando el kit EonisQ de Revvity® (Turku, Finlandia), que incluyó la determinación de TREC, KREC y *SMN1*. Se evaluaron 29293 RN y se validó la metodología empleada, con una tasa de detección del 100% de los casos positivos de IDC y la identificación de cuatro casos de AME.

En la [tabla 8](#) se describen todos los estudios piloto de cribado de la IDCG realizados en España por orden cronológico.

Tabla 8. Estudios piloto de la IDCG realizados en España.

Año	CC.AA.	Hospital	RN	Biomarcadores estudiados	Metodología
2013-2016	Andalucía	HUVR (158)	1 068	TREC/KREC	Multiplex real-time PCR (TRECs/ KRECs/ACTB-assay). «Home made»
2014-2015	Andalucía	HUVR (159)	5 60	TREC/KREC	Multiplex real-time PCR (TRECs/ KRECs/ACTB-assay). «Home made»
2017-2018	Andalucía	HUVR*	8 814	TREC/KREC/ SMN1	Roche®
2018-2019	Madrid	H120*	1 500	TREC	Roche®
2021-2022	Andalucía	HUVR (160)	14 035	TREC/KREC/ SMN1	Roche®
2021-2021	Cataluña	HCB*	4 369	TREC/KREC/ SMN1	Roche®
2022-2023	Andalucía Oriental	HRUM*	36 000	TREC/KREC/ SMN1	EonisQ Revvity®
2022-2023	Cataluña	HCB*	29 293	TREC/KREC/ SMN1	EonisQ® Revvity®
2024-2025	Aragón y La Rioja	HMS*	2 796	TREC/KREC/ SMN1	Roche

* Datos no publicados. HUVR: Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. H120: Hospital 12 de Octubre, Madrid. HCB: Hospital Clínic de Barcelona. HRUM: Hospital Regional Universitario de Málaga. HMS: Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

1.6.6. Situación de la IDCG en Cataluña antes de la instauración del cribado neonatal

En 2017 el Grupo de Inmunodeficiencias de la Societat Catalana de Pediatria y la Societat Catalana d'Immunologia llevó a cabo un estudio retrospectivo de los casos de IDCG clásica y síndrome de Omenn diagnosticados en Cataluña entre 2012 y 2016 (datos propios no publicados). En total, se identificaron siete pacientes con IDCG, cinco de ellos de sexo masculino, con una elevada tasa de consanguinidad (4/7). Cinco de los siete pacientes eran de origen no europeo. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 60 días.

En cinco de los siete casos el diagnóstico se realizó en el contexto de infecciones graves u oportunistas, mientras que en los dos restantes se estableció a partir de una historia familiar positiva. El diagnóstico molecular se obtuvo en cinco pacientes, en los que se identificó una variante patogénica para *RAG1*, *ADA* y *RFX5* (déficit de expresión de MHC tipo II) y dos casos de *IL2RG*.

En relación con el tratamiento, tres pacientes fallecieron debido a complicaciones infecciosas antes de poder recibir una intervención terapéutica. Los cuatro pacientes restantes recibieron un TPH a una edad media de 247 días (90-420 días). De ellos, tres evolucionaron favorablemente, mientras que uno falleció en el periodo postrasplante inmediato. La supervivencia global de la cohorte fue del 43 %.

En todos los pacientes se recuperó la muestra correspondiente al cribado neonatal y se cuantificaron los TREC, que fueron inferiores a 5 copias/ μ L, excepto en el paciente con déficit de expresión de MHC de clase II. Por tanto, de haber estado disponible el cribado neonatal para la IDCG en ese período, estos pacientes hubiesen sido identificados de forma precoz y, probablemente, habrían evolucionado más favorablemente en términos de mortalidad y morbilidad. El único caso considerado falso negativo correspondió al paciente con déficit de expresión de MHC tipo II, que presentaba valores de TREC por encima del *cut-off*, en concordancia con lo descrito en la literatura (161), dado que en esta entidad existe una población de linfocitos T con funcionalidad residual y no se observa una disfunción tímica marcada.

1.6.7. Descripción del proceso de instauración del cribado neonatal de la IDCG en Cataluña

Desde el año 2008, cuando se hizo efectiva la incorporación del cribado neonatal para la IDCG en EE.UU. (139), la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría (UPIIP) del Hospital Infantil Vall d'Hebron, junto con la Sección de Errores Congénitos del Metabolismo-IBC del Servicio de Bioquímica y Genética Molecular del Hospital Clínic, han trabajado de manera coordinada para generar evidencia científica que respalde la inclusión de la IDCG en los PCN. Este esfuerzo ha contado con la valiosa colaboración de la Asociación Catalana de Déficits Inmunitarios Primarios (ACADIP) y la Barcelona PID Foundation. Las publicaciones derivadas de este trabajo contribuyeron a la recomendación formal de establecer de manera obligatoria el cribado neonatal de la IDCG en todos los países europeos (162).

En el marco de su puesta en marcha, se designó un laboratorio de cribado específico y se creó una UCE con experiencia en ECI, que incluye una unidad de TPH debidamente acreditada para el tratamiento de los pacientes que lo requieran. De forma complementaria y con el objetivo de garantizar una información clara, rigurosa y accesible a las familias tras un resultado positivo, CatSalut elaboró un material informativo dirigido a padres y madres tras el diagnóstico de IDCG que aborda aspectos clínicos, terapéuticos, preventivos y de apoyo psicosocial (documento A1 en anexos).

1.6.8. Extensión del cribado neonatal de la IDCG al resto de comunidades autónomas

Tal y como se ha comentado anteriormente, España fue en 2014 el primer país en toda Europa en realizar un estudio piloto sobre el cribado neonatal de la IDCG (158), y Cataluña en 2017, la primera región de Europa en implementar este cribado de forma universal (126). Sin embargo, a pesar de esta posición pionera de España, para diciembre de 2025 sigue sin estar publicada en el BOE la aprobación de la inclusión de la IDCG en la cartera común de prestaciones del ministerio y no está implantada de manera global en el Sistema Nacional de Salud.

En diciembre de 2021, la Asociación Española de Déficits Inmunitarios Primarios (AEDIP) impulsó la elaboración de un informe dirigido al Ministerio de Sanidad en el que se proponía la implantación nacional del cribado neonatal de la IDCG. Paralelamente, el Servicio de Evaluación Tecnológica del Servicio

Canario de la Salud llevó a cabo un estudio para valorar el coste-efectividad del programa de cribado (157) tal como se ha expuesto en el apartado 1.6.4.

En abril de 2023, se inició el cribado neonatal de la IDCG en Canarias y Galicia, al mismo tiempo que se desarrollaban estudios piloto en diversos hospitales de Andalucía y la Comunidad de Madrid.

Finalmente, en enero de 2025 la Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud anunció la aprobación de la incorporación de la IDCG en el PCN junto con otras nueve enfermedades: acidemia metilmalónica aislada y combinada con homocistinuria, acidemia propiónica, deficiencia primaria de carnitina, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, acidemia isovalérica, aciduria 3-hidroxi-3-metilglutárica, AME y adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X (163). Con esta ampliación la cartera común de servicios ha pasado de 12 a 22 enfermedades. Gracias a este anuncio, en 2025 se inició de manera oficial el cribado de la IDCG, además de en Galicia, Canarias, Cataluña y Comunidad de Madrid, que donde ya existía, en Castilla-La Mancha, Castilla y León y en Aragón (que incluye La Rioja y Navarra).

Cabe destacar que la experiencia de cribado acumulada en Cataluña, que dispone de una estrategia consolidada de detección, caracterización, diagnóstico y seguimiento de casos positivos, está suponiendo un activo de enorme relevancia y elemento clave para asegurar la eficacia en la implantación de este cribado neonatal en toda España.

No obstante, como ya se ha comentado, sigue pendiente la publicación en el BOE y la puesta en marcha efectiva del cribado de la IDCG en la totalidad de las CC.AA., paso indispensable para alcanzar una cobertura nacional completa y garantizar la equidad sanitaria en todo el territorio.

1.6.9. Importancia del cribado de la IDCG y la atención psicológica a las familias

Los pacientes con IDCG generalmente no presentan síntomas al nacimiento y desarrollan los primeros signos de la enfermedad entre los 3 y 6 meses de vida, con un desenlace fatal antes del primer año en la mayoría de los casos. Por ello se considera fundamental la atención psicológica de estas familias ya que, en el momento de la primera información, se les comunica la necesidad de realizar un estudio urgente ante la sospecha de una enfermedad grave. Al mismo tiempo resulta esencial ofrecer una atención inmediata, un acompañamiento durante todo

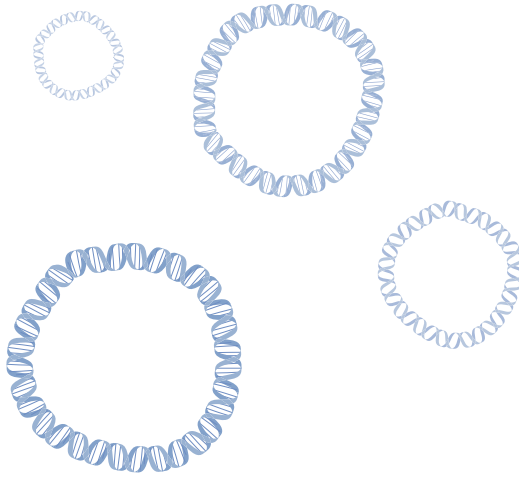
el proceso y una perspectiva de solución terapéutica a pesar de la complejidad. Se ha observado que en ese primer contacto informativo las familias experimentan sentimientos de ansiedad, miedo y desconocimiento. Por este motivo es imprescindible proporcionar un apoyo psicológico desde el primer momento, que permita acompañarlas ante la posibilidad del diagnóstico de una enfermedad grave en un RN aparentemente sano, y hacer frente a la incertidumbre derivada de la ausencia de un diagnóstico inmediato, que en algunos casos puede prolongarse durante meses, años o incluso no llegar a establecerse.

Distintos estudios han documentado la repercusión psicológica que sufren estas familias. El trabajo de Dorsey y cols. (164) describió que los padres y madres de pacientes con IDCG diagnosticados mediante cribado neonatal tenían mayor incidencia de depresión postparto, especialmente si se interrumpía la lactancia materna, y de estrés postraumático. También se destacó la importancia de reconocer estos trastornos de manera rápida para implementar medidas terapéuticas adecuadas y abordajes psicológicos tempranos.

En la investigación de Raspa y cols. (165) se realizó una encuesta a siete padres y madres de pacientes diagnosticados con IDCG a través del cribado neonatal para comprender su experiencia y necesidades. Los testimonios resaltaron la solicitud común de las familias de conocer de manera completa las opciones de tratamiento disponibles en el momento del diagnóstico, así como las expectativas y calidad de vida. Las familias subrayaron también la importancia del apoyo emocional para enfrentar la incertidumbre sobre el futuro. Además, consideraron beneficioso el contacto con otras familias que hubiesen pasado por situaciones similares y la realización de sesiones grupales. El objetivo final de este estudio fue generar información para crear materiales educativos y proporcionar más recursos y apoyo a las familias a lo largo del proceso. Sin embargo, este estudio presentó limitaciones, ya que la información se obtuvo de un número reducido de familias de EE.UU, lo que puede no representar la diversidad sociocultural mundial de estos pacientes.

Otros trabajos que analizaron los aspectos psicosociales de los PCN (166), destacaron de manera consistente el impacto significativo que esta situación provocaba en las familias, generando ansiedad, depresión y miedo, con reacciones variables según los casos (como por ejemplo los falsos positivos). Por todo ello propusieron una serie de recomendaciones para mejorar estas emociones y que las familias continuasen respaldando los beneficios del cribado neonatal, como facilitar información detallada a las familias al final del embarazo, ofrecer acompañamiento por profesionales con habilidades comunicativas adecuadas y abordar aspectos psicológicos específicos con la intervención de un psicólogo o profesional de la

salud mental. Igualmente, en este trabajo se sugirió ofrecer información específica en diversos formatos (*online*, videos, documentos escritos) y comunicar los resultados en persona, con la posibilidad de un contacto inmediato con los profesionales de la salud en el caso de dudas. Estas medidas buscaron minimizar el impacto emocional y fortalecer la efectividad y aceptación continua del cribado neonatal.



2

Justificación, hipótesis y objetivos

2.1

Justificación

Siguiendo los programas iniciados en Wisconsin en 2008 sobre cribado neonatal para la IDCG, el 1 de enero de 2017 se incorporó en el sistema sanitario de Cataluña la realización de este cribado mediante la determinación de TREC, con un único laboratorio de cribado y una única UCE. Este modelo organizativo convirtió a Cataluña en el primer sistema sanitario europeo en incluir la IDCG dentro de su programa de cribado neonatal.

La experiencia acumulada desde su implantación en Cataluña ofrece una oportunidad relevante para analizar su funcionamiento en condiciones reales y generar conocimiento aplicable a otros entornos sanitarios. La evaluación estructurada del PCN de la IDCG puede aportar información sobre su rendimiento, organización y posibles áreas de mejora, facilitando la toma de decisiones en sistemas sanitarios que se planteen su incorporación.

En este contexto, la revisión longitudinal del programa resulta pertinente para aportar evidencia contextualizada y servir como referencia para otros modelos de implantación.

2.2

Hipótesis de trabajo

1. La incidencia de la IDCG en Cataluña es similar a la de otras regiones y países de características demográficas similares y se ajusta a la necesaria para asegurar la relación coste-efectividad del programa.
2. La evolución de los pacientes diagnosticados de una IDCG en fase asintomática gracias al PCNC es mejor que si el diagnóstico se realiza a partir de las manifestaciones clínicas.
3. Es factible identificar alteraciones inmunológicas precoces que orienten el diagnóstico clínico final.
4. La atención ofrecida por el PCNC para la IDCG es bien valorada por las familias que han sido atendidas en este programa.

2.3

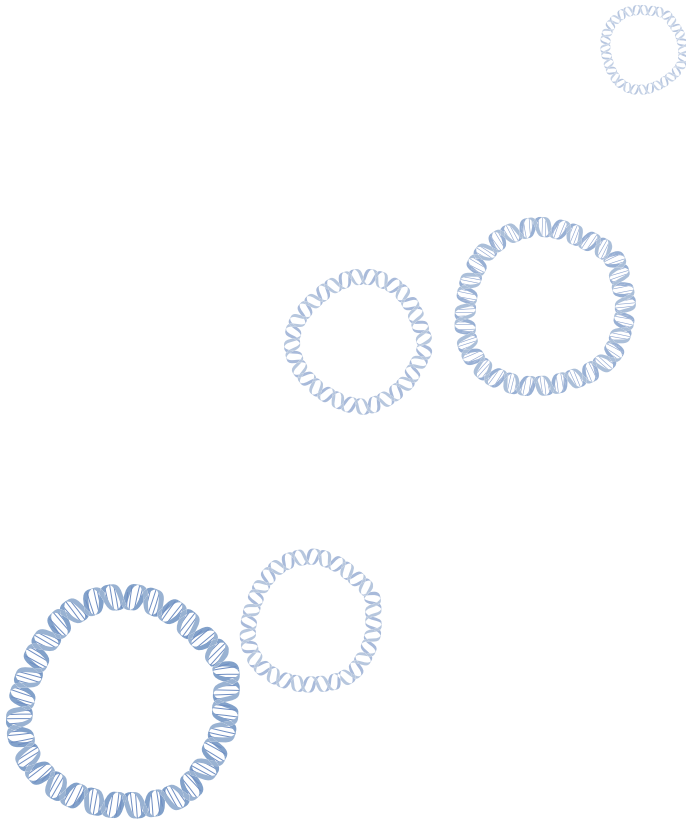
Objetivos

1. Objetivos principales

- *Objetivo 1.* Describir la incidencia de la IDCG en Cataluña después de los 6 primeros años de implantación del PCN de la IDCG.
- *Objetivo 2.* Definir qué biomarcadores analíticos inmunitarios precoces de los pacientes con cribado positivo orientan a los diferentes diagnósticos clínicos finales.

2. Objetivos secundarios

- *Objetivo 1.* Describir la evolución clínica e inmunológica de los pacientes con diagnóstico de IDCG/atimia congénita.
- *Objetivo 2.* Describir la calidad asistencial percibida por las familias atendidas por el PCNC de la IDCG.
- *Objetivo 3.* Identificar puntos de mejora del PCNC de la IDCG.



3

Pacientes y métodos

3.1

Diseño del estudio

3.1.1. Tipo de estudio

En el presente trabajo de tesis se realiza un estudio retrospectivo y observacional.

3.1.2. Población, periodo y ámbito de estudio

Se incluyeron los RN con detección positiva de IDCG del PCN de Cataluña y visitados en la UCE del Hospital Infantil del Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus desde el 1 de enero de 2017 al 31 de diciembre de 2022.

3.1.3. Criterios de inclusión y de exclusión

a. Criterios de inclusión

Todos los RN con detección positiva de IDCG del PCN en Cataluña analizados entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022.

b. Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes casos:

1. Pacientes que llegaron a Cataluña con edad inferior a 24 meses de vida a los que se les realizó el cribado neonatal con un valor de TREC por debajo del *cut-off* pero que no presentaron signos sugestivos de un ECI combinado.

-
2. Pacientes con déficit parcial de ADA no significativo clínicamente y con valores de TREC por encima del *cut-off*.
 3. Pacientes que fallecieron antes de las 48 horas de vida por causa distinta a un ECI combinado.

3.2

Obtención de las muestras

3.2.1. Muestra del cribado neonatal

Se obtuvo gracias a un corte superficial en la cara lateral del talón del RN depositándose la sangre por goteo sobre un papel de filtro. Esta toma de muestra se realizó entre las 24 y las 72 horas de vida del RN.

3.2.2. Muestra de sangre y orina en la primera visita en la Unidad Clínica Experta (UCE)

Mediante una extracción de sangre se obtuvieron todas las muestras necesarias para realizar el estudio analítico que incluyó biomarcadores bioquímicos e inmunológicos, así como genéticos en el caso de considerarse indicado. En nuestro centro a esta extracción se le asignó el nombre de preconfigurado «RAPID» con los siguientes tubos:

1. Un tubo de EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) con 4 mL de sangre para el estudio de poblaciones linfocitarias y la obtención de ADN.
2. Un tubo SST (tubo separador de suero) con 4 mL de sangre para la obtención del suero y el estudio de Ig, calcio y fosfato.
3. Un tubo de heparina sódica con 8 mL de sangre para la obtención de PBMC (células mononucleares de sangre periférica) mediante gradiente de densidad y posterior criopreservación.
4. La recogida de orina permitió obtener la muestra necesaria para el estudio del CMV (volumen mínimo requerido de 750 μ L) y para la determinación de purinas y pirimidinas (volumen mínimo de 1 mL, siendo óptimo un volumen de 25 mL).

3.3

Variables del estudio

3.3.1. Variables demográficas

Se recogieron las siguientes variables demográficas y perinatales: edad (días), sexo y origen geográfico (167) definido según el país de nacimiento del paciente y/o de sus progenitores, así como la pertenencia a población romaní (categorías de carácter geográfico o sociocultural que no implican homogeneidad genética). También se registraron la consanguinidad, las SG, el peso (g), la talla (cm) y el perímetro cefálico (cm) al nacimiento, el tipo de parto, las enfermedades maternas y los medicamentos recibidos durante la gestación, la presencia de fenotipo alterado del RN al nacimiento y los antecedentes familiares de ECI.

La clasificación de los RN según la edad de gestación fue:

- A término ≥ 37 SG
- Prematuro ≥ 32 y < 37 SG
- Muy prematuro: ≥ 28 y < 32 SG
- Prematuro extremo: < 28 SG

Y según el peso al nacimiento:

- Bajo peso para su edad gestacional: peso $<$ percentil 10
- Peso extremadamente bajo al nacer: < 1000 g
- Muy bajo peso al nacer: 1000 - 1499 g
- Bajo peso al nacer: 1500 - 2499 g
- Peso adecuado al nacer: ≥ 2500 g

Desde un punto de vista metodológico, a los pacientes prematuros que presentaban otro motivo que justificase un valor alterado de TREC, se ha considerado esta causa para clasificar el motivo de dicha alteración (por ejemplo, síndrome de Down, delección 22q11.2, quilotórax).

3.3.2. Manifestaciones clínicas y medidas profilácticas

Las manifestaciones clínicas de los RN se recogieron mediante la revisión sistemática de las historias clínicas e incluyeron la presencia de malformaciones cardíacas, vasculares y linfáticas, así como infecciones congénitas. En relación con las medidas preventivas, se registró el uso de profilaxis antiviral, antifúngica y antibacteriana, la administración de Ig sustitutivas y la contraindicación de vacunas vivas atenuadas. Los criterios utilizados por la UCE para la administración de vacunas vivas atenuadas en los pacientes con linfopenia T CD4+ fueron extrapolados de aquellos usados para los pacientes con delección 22q11.2, es decir, CD4+ > 400 células/mm³ con proliferación linfocitaria normal (168). Los criterios para la administración de profilaxis frente a *P. jirovecii* también fueron extrapolados de recomendaciones en pacientes con infección por VIH (169): en < 6 años, linfocitos T CD4+ < 22% o < 500 células/mm³ y, en ≥ 6 años, CD4+ < 14% o < 200 células/mm³.

3.3.3. Diagnósticos genéticos prenatales

Se recogieron los diagnósticos genéticos prenatales por ejemplo, delección 22q11.2 o síndrome de Down a partir de la revisión de las historias clínicas de los RN y sus madres.

3.3.4. Biomarcadores analíticos y metabólicos

Los valores de TREC se obtuvieron a partir de muestras de sangre impregnada en papel de filtro. Las poblaciones linfocitarias T básicas y avanzadas, y la función linfocitaria mediante estímulo con el mitógeno fitohemaglutinina (PHA) se determinaron en muestras de sangre. Por su parte, las Ig (IgG, IgA, IgM e IgE), la alfafetoproteína (AFP) —cuando se dispuso de dicha determinación—, así como los niveles de calcio y fósforo, se analizaron en muestras de suero.

Finalmente se recogió una muestra de orina para el estudio de CMV, purinas y pirimidinas.

a) TREC

La cuantificación de TREC en sangre impregnada en papel de filtro (discos de 1,5 mm de diámetro) se realizó mediante el kit EnLite Neonatal TREC (PerkinElmer, Turku, Finlandia). Esta metodología se basa en la amplificación de ADN mediante PCR, seguida de una lectura fotométrica mediante transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (*time-resolved fluorescence resonance energy transfer*, TR-FRET). La detección se realizó de forma simultánea para TREC y el gen de la β -actina, utilizado como control interno de la reacción en cada muestra para evaluar la calidad del ADN extraído, empleando placas de PCR de 96 pocillos. El procedimiento incluyó una fase inicial de elución del ADN de la muestra y una fase posterior de amplificación de TREC y β -actina mediante PCR, seguida de hibridación con sondas específicas. Finalmente, la lectura de las placas se llevó a cabo en el fluorómetro Victor EnLite (PerkinElmer, Turku, Finlandia), obteniéndose los resultados como concentración expresada en copias/ μ L.

b) Poblaciones linfocitarias

El estudio de poblaciones linfocitarias básicas y avanzadas se realizó en el Servicio de Inmunología del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

En este estudio se incluyó el porcentaje y número absoluto de poblaciones linfocitarias básicas T CD3+, CD4+, CD8+, linfocitos B CD19+ y linfocitos CD56+CD16+. Se realizó también el estudio de fenotipo avanzado T que incluyó la definición de los estadios de diferenciación, activación y polarización de poblaciones T *helper* así como la presencia de RTE y expresión de TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$, CD45RA/RO (ver [tabla A1](#) de anexos).

A partir de sangre total procedente de tubo de EDTA, se tiñeron 50 μ L de sangre con una mezcla de anticuerpos monoclonales conjugados específicos (mAb) de cada panel y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. La composición de mAb, fluorocromos y marcas se especifican en la [tabla A2](#) de anexos. Tras la incubación se procedió a la lisis de eritrocitos, fijación celular y análisis por citometría de flujo en DxFEX (Beckman Coulter, California, EE.UU).

c) Inmunoglobulinas: IgG, IgA, IgM e IgE

La determinación IgG, IgA e IgM se realizó mediante turbidimetría automatizada en muestra de suero con el equipo Atellica™ 930 analyzer (Siemens Healthcare, Erlangen, Alemania). La determinación de la concentración de IgE total circulante se realizó mediante enzimoimmunoensayo en muestra de suero con el equipo ImmunoCAP™ (Thermo-Fisher, Massachusetts, EE.UU.).

d) Función linfocitaria

La proliferación inducida por mitógenos se utilizó para evaluar la inmunidad celular a partir de PBMC aisladas mediante gradiente de densidad con Ficoll-Hypaque. Para ello, la sangre se diluyó en proporción 1:1 con suero fisiológico estéril y se dispensó cuidadosamente sobre medio Lymphoprep (Stemcell Technologies, Vancouver, Canadá) en una proporción 2:1. Posteriormente, las muestras se centrifugaron a $800 \times g$, sin freno, durante 20 minutos, y las PBMC se recuperaron a partir del halo formado entre la capa superior de plasma y la capa inferior de Lymphoprep. Finalmente, las PBMC se lavaron una vez en medio RPMI 1640 completo y se ajustaron a una concentración final de $1,0 \times 10^6$ células/mL.

Para el estudio de la función linfocitaria se emplearon mitógenos, es decir, factores que estimulan la proliferación celular mediante su acción sobre el ciclo celular. En este estudio se utilizaron PHA, forbol 12-miristato 13-acetato (PMA), anticuerpos anti-CD3 y *pokeweed mitogen* (PWM).

La proliferación linfocitaria se evaluó mediante el marcaje con carboxifluoresceína succinimidil éster (CFSE), un compuesto fluorescente capaz de atravesar la membrana celular y formar complejos covalentes con los grupos amino de las proteínas intracelulares. Tras la estimulación, la proliferación celular produjo una dilución progresiva de la intensidad de fluorescencia, lo que permitió cuantificar el porcentaje de linfocitos en cada nivel de fluorescencia y calcular el índice de estimulación. Los resultados obtenidos se compararon con valores de referencia procedentes de donantes sanos. Asimismo, el ensayo se realizó siempre en paralelo con un control sano, con el fin de verificar la correcta ejecución del procedimiento.

e) Alfafetoproteína (AFP)

La concentración de alfafetoproteína en suero se determinó mediante inmunoensayo por quimioluminiscencia en el analizador Atellica™ IM (Siemens

Healthineers, Erlangen, Alemania) y se realizó solo en aquellos pacientes con sospecha o confirmación de ataxia telangiectasia y a partir de los 12 meses de edad. En nuestro laboratorio, el valor de referencia establecido fue de < 7 ng/ml.

f) Purinas y pirimidinas en orina

Se empezó a realizar a partir del segundo semestre de 2020 debido al diagnóstico de un paciente con IDCG por déficit de PNP. El estudio de purinas y pirimidinas en orina se realizó a partir de un volumen mínimo de 1 mL (volumen óptimo de 25 mL) mediante cromatografía líquida de ultra alta resolución con detector ultravioleta en el cromatógrafo UPLC Acquity (Waters Corporation, Milford, Massachusetts, EE.UU). Se evaluaron semicuantitativamente los siguientes metabolitos: inosina, desoxiinosina, guanosina y desoxiguanosina para el déficit de PNP, y adenosina y 2-desoxiadenosina para el déficit de ADA.

g) Calcio y fosfato séricos

La determinación cuantitativa de calcio (volumen de 4 μ l) y fosfato (volumen de 8 μ l) en suero se empezó a realizar a partir enero de 2021, considerándolos marcadores bioquímicos que pueden estar afectados tempranamente en los pacientes con delección 22q11.2. El estudio se realizó mediante un ensayo colorimétrico y un método de química clínica automatizada, respectivamente, gracias al analizador Atellica™ CH (Siemens Healthineers, Erlangen, Alemania).

3.3.5. Biomarcadores microbiológicos

El resultado de la carga viral de CMV en orina se obtuvo en la primera visita o evaluación de los pacientes por la UCE. La determinación se realizó mediante PCR cuantitativa en tiempo real. Para ello se requirió un volumen mínimo de 750 μ L de orina, que fue enviada al laboratorio lo antes posible y conservada entre 2-8°C. A partir de 500 μ L de muestra se realizó la extracción de ADN viral, seguida de la amplificación mediante el kit AltoStar® CMV PCR Kit 1.5 (Altona Diagnostics GmbH, Hamburgo, Alemania). La cuantificación se llevó a cabo utilizando estándares calibrados siguiendo el estándar internacional de la OMS y los resultados se expresaron en unidades internacionales por mililitro (UI/mL).

3.3.6. Estudios genéticos

Se analizaron los resultados de los estudios genéticos realizados en los pacientes utilizando ADN extraído (10-500 ng) de muestras de sangre, previa firma de consentimiento informado.

A continuación, se describen las diferentes aproximaciones genéticas empleadas.

a) *Comparative Genomic Hybridization (Array-CGH)*

En este estudio se utilizó el kit OGT 020045 (CytoSure Constitutional v3 8×60k). Esta técnica permitió la identificación de grandes reordenamientos cromosómicos. No obstante, presentó limitaciones para la detección de micro-deleciones o microduplicaciones, y no permitió identificar de forma robusta reordenamientos cromosómicos balanceados, en los que no existe ganancia ni pérdida de material genético.

b) *Panel de secuenciación dirigida*

El estudio de paneles de secuenciación dirigida permite el análisis simultáneo de múltiples genes de interés. Utilizamos tres versiones de un panel de secuenciación de genes asociados a ECI. El diseño del panel se basa en la metodología Cell3 Target Custom Panel Tier 2 (NONACUS) y la secuenciación se realizó en la plataforma NextSeq de Illumina, California, EE.UU. La primera versión incluyó 323 genes (junio 2017-junio 2021), la segunda 425 genes (julio 2021-enero 2022) y una versión actualizada desde febrero de 2022 que abarcó 461 genes (ver [tabla A3](#) en anexos). Esta técnica resultó especialmente útil para la identificación de variantes puntuales y pequeñas inserciones o deleciones. Sin embargo, su limitación fue el análisis exclusivo de genes previamente seleccionados, lo que impidió la detección de variantes en genes no incluidos en el panel. Esta técnica tampoco resultó adecuada para identificar grandes deleciones o inserciones, ni para el análisis de regiones genómicas complejas con secuencias repetitivas, como los homopolímeros.

c) *Whole-exome sequencing (WES)*

La secuenciación del exoma completo se realizó utilizando el kit de captura HyperExome V2 (Roche, Basilea, Suiza), con generación de bibliotecas *paired-end* y secuenciación (2 × 100 pb) en la plataforma NovaSeq 6000 (Illumina, California, EE.UU.). Esta técnica permitió el análisis de todas las regiones codificantes del

genoma humano (exones), abarcando aproximadamente 20 000 genes, lo que facilitó la identificación de variantes asociadas a enfermedades genéticas complejas o poco frecuentes. No obstante, el WES no cubrió regiones no codificantes, como regiones intrónicas profundas, que en algunos casos pueden albergar variantes patogénicas relevantes. Además, el elevado volumen de datos generado requirió un análisis bioinformático exhaustivo y un proceso de interpretación clínica altamente especializado. A pesar de su complejidad y coste, el WES constituyó una herramienta diagnóstica de alto valor en contextos clínicos seleccionados.

d) *Whole-genome sequencing (WGS)*

En aquellos casos en los que no se alcanzó un diagnóstico concluyente mediante WES, se llevó a cabo la secuenciación del genoma completo. Para ello, se utilizó la plataforma NovaSeq 6000 (Illumina, California, EE.UU.), con preparación de bibliotecas TruSeq DNA PCR-Free. Se obtuvieron lecturas *paired-end* (2×150 pb) y se realizó un análisis bioinformático que incluyó la identificación de variantes de un solo nucleótido, variantes estructurales y variantes en el número de copias. La interpretación se centró principalmente en las regiones codificantes, donde existe una mayor disponibilidad de información y bases de datos. Esta metodología permitió el análisis de la totalidad del genoma, incluidas regiones intrónicas y reguladoras, en las que también pueden encontrarse variantes potencialmente patogénicas. Dada la elevada complejidad asociada al volumen de datos generado, tanto en términos de almacenamiento como de interpretación, esta técnica se aplicó únicamente en casos seleccionados.

e) *Secuenciación de Sanger*

Se empleó como técnica complementaria para la validación de variantes identificadas mediante técnicas de NGS, el análisis de regiones genómicas específicas y la realización de estudios de segregación familiar. Para ello se utilizó el equipo Applied Biosystems 3500 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific, Massachusetts, EE.UU.). El orden de realización de los estudios genéticos siguiendo el protocolo interno de la UCE fue el siguiente:

1. *Panel de secuenciación dirigida:* se solicitó como primera aproximación en la visita inicial a la UCE en pacientes con sospecha elevada de IDCG/atimia congénita por presentar TREC ausentes o muy disminuidos (< 5 copias/ μL), y en aquellos con linfopenia T CD3+ persistente a los 6 meses de vida tras confirmarse un resultado normal en el array-CGH.

2. *Array-CGH*: se solicitó en aquellos pacientes en los que se identificó una alteración fenotípica en la primera visita a la UCE y en aquellos con linfopenia T CD3+ mantenida entre los 3 y 6 meses de vida, independientemente de la presencia de un fenotipo sindrómico, dado que la delección 22q11.2 constituye la causa más frecuente entre las linfopenias no IDCG, tal como se ha descrito en la literatura (72).
3. *WES*: se indicó en pacientes con sospecha de IDCG/atimia congénita y en aquellos con linfopenia T CD3+ persistente, sin resultados concluyentes en el panel de secuenciación dirigida y en el array-CGH, o en pacientes con fenotipo sindrómico y array-CGH sin alteraciones.

Esta estrategia diagnóstica pudo modificarse en función del criterio clínico del facultativo responsable, por lo que en determinados casos estos estudios se realizaron en distintos momentos del seguimiento.

3.3.7. Definiciones

Con el fin de facilitar la comprensión de las tablas y figuras descritas en este trabajo, se establecen las siguientes definiciones.

1. Terminología general

- 1.1. *Cut-off*: se define como el valor discriminante a partir del cual un resultado se considera patológico y es el empleado para la interpretación de los resultados de TREC del cribado. Utilizaremos el término inglés *cut-off*, ampliamente aceptado en la literatura científica y en los programas internacionales de cribaje, por su uso estandarizado y para evitar ambigüedades terminológicas.
- 1.2. *Valores de TREC*: se obtuvieron siguiendo los criterios que se describen a continuación. Dado que los valores empleados en los análisis se calcularon mediante medias aritméticas, los resultados se expresan como valores continuos y pueden presentar decimales.
 - TREC basales (cribado neonatal):
 - Primera muestra: si está compuesta por tres determinaciones, el valor de TREC utilizado corresponde a la media aritmética del segundo y tercer valor (segunda y tercera determinaciones).

- Segunda muestra: si está compuesta por dos determinaciones (realizada únicamente en algunos pacientes), el valor de TREC corresponde a la media aritmética de ambas determinaciones.

En los pacientes en los que se dispone de valores de TREC tanto de la primera como de la segunda muestra, se considera como valor basal de TREC el correspondiente a la segunda muestra, dado que este es el valor empleado para la toma de decisiones clínicas y el que motiva la derivación a la UCE.

- TREC en el seguimiento (3 y 6 meses): en cada uno de estos momentos la concentración de TREC se calcula como la media aritmética de las determinaciones disponibles. En aquellos casos en los que solo se dispone de una única determinación, se utiliza directamente dicho valor.

2. Interpretación de los resultados del cribado neonatal

2.1. Detección positiva: se considera aquel caso en el que el resultado de TREC obtenido no permite descartar la presencia de IDCG/atimia congénita. Teniendo en cuenta que el *cut-off* de repetición es de 24 copias/ μ L y el de detección es de 20 copias/ μ L, y siguiendo las indicaciones del algoritmo de derivación de los pacientes a la UCE desde el laboratorio de referencia (figura 7) se considera detección positiva cualquiera de las siguientes situaciones:

- Dos resultados de TREC ≤ 20 copias/ μ L en segunda muestra en pacientes ≥ 37 SG (nota: se solicita una segunda muestra cuando dos de las tres determinaciones de la primera muestra se sitúan entre 11 y 20 copias/ μ L en RN a término y entre 6 y 20 copias/ μ L en prematuros).
- Dos resultados de TREC ≤ 10 copias/ μ L en la primera muestra en pacientes ≥ 37 SG (detección urgente).
- Dos resultados de TREC ≤ 5 copias/ μ L en la primera muestra en pacientes prematuros < 37 SG (detección urgente).

2.2. Resultado dudoso: es aquel en el que la concentración de TREC no permite descartar la presencia de IDCG/atimia congénita en la primera muestra y es necesario solicitar una segunda. Según el algoritmo de derivación (figura 7), se define como resultado dudoso cuando:

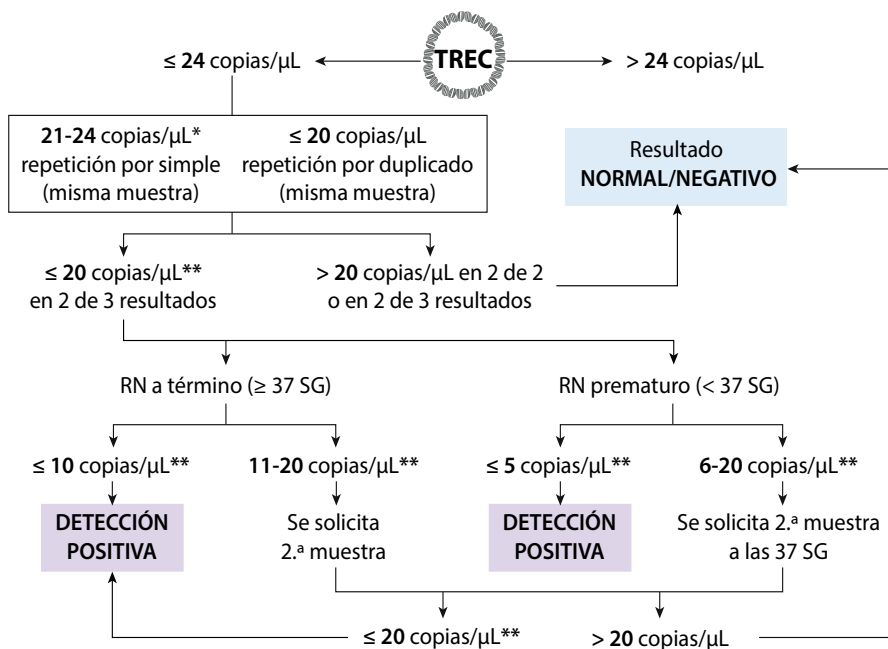


Figura 7. Algoritmo de derivación de los pacientes a la UCE desde el laboratorio de referencia. SG: semanas de gestación

* Si el resultado obtenido en la repetición por simple es ≤ 20 copias/ μL , repetir por simple para tener 3 resultados y tomar una decisión.

** Si el valor de β -actina < 50 copias/ μL se considera resultado no concluyente y se solicita una nueva muestra.

- En RN ≥ 37 SG: al menos dos resultados de TREC están entre 11-20 copias/ μL .
- En RN < 37 SG: al menos dos resultados de TREC están entre 6-20 copias/ μL .

2.3. *Resultado no concluyente*: es aquel compatible con una detección positiva en el que no puede ni confirmarse ni descartarse una IDCG/atimia congénita (170).

2.4. *Falso positivo*: es aquel caso con detección positiva inicial del cribado para IDCG/atimia congénita en el que la enfermedad ha sido descartada tras la realización de estudios complementarios. El criterio aplicado es que en la primera analítica del RN en la UCE no se observen alteraciones en el recuento de linfocitos T CD3+ ni de linfocitos T CD4+ vírgenes (171).

2.5. *Falso negativo*: es aquel caso en el que un RN con una IDCG/atimia congénita no ha sido detectado a través del cribado neonatal.

3. Clasificación clínica de las detecciones positivas

3.1. *Criterios diagnósticos*: la asignación de los casos a los distintos grupos diagnósticos se ha realizado siguiendo los criterios propuestos por Blom y cols. (171), según se muestra en la [figura 8](#).

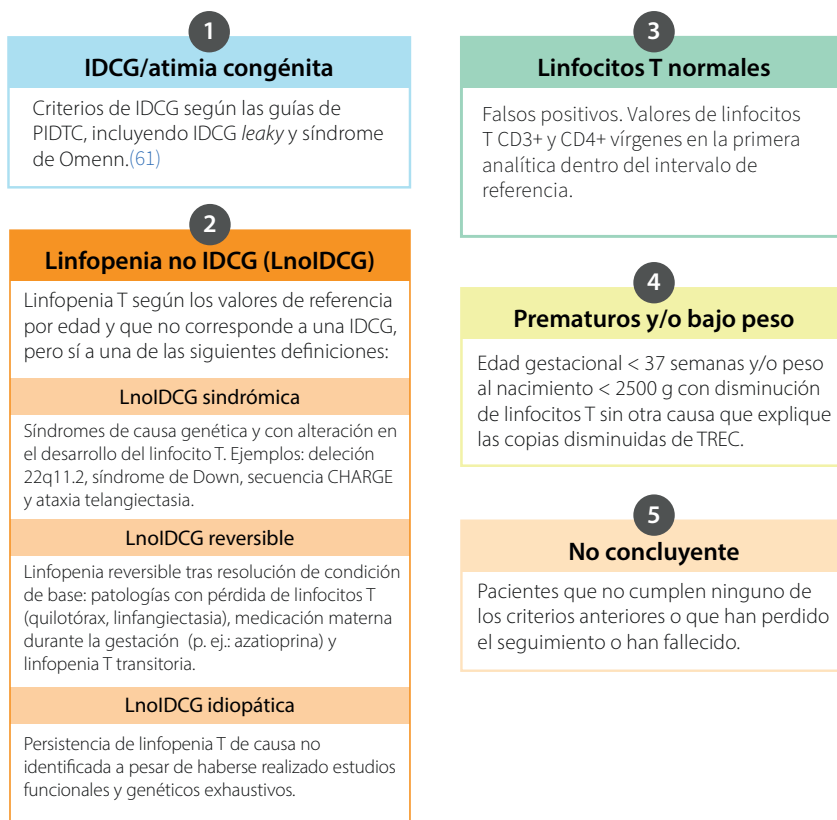


Figura 8. Definición de los grupos diagnósticos del cribado neonatal de la IDCG empleados para clasificar los pacientes de nuestro estudio.

4. Definiciones inmunológicas y analíticas

- 4.1. *Linfopenia global y linfopenia T CD3+*: se definen como aquellos valores por debajo del intervalo de referencia establecido por el laboratorio del HUVH que ha realizado el estudio y de acuerdo con criterios previamente descritos en la literatura (15).
- 4.2. *Valores alterados de biomarcadores inmunitarios*: se consideran alterados aquellos por debajo del intervalo de referencia establecido por el laboratorio del hospital HUVH para todos los biomarcadores excepto para el porcentaje de linfocitos CD4+ y CD8+ que expresan HLA-DR, en el que se consideran alterados si están por encima del intervalo de referencia.
- 4.3. *Linfopenia T transitoria*: linfopenia T CD3+ que se resuelve antes de los 6 meses de vida. Aunque algunos trabajos extienden esta definición hasta el año de vida (172), nosotros optamos por un plazo inferior acorde con la maduración inmunológica y para evitar el retraso de intervenciones terapéuticas.
- 4.4. *Linfopenia T idiopática*: linfopenia T CD3+ que se mantiene más allá de los 6 meses de vida, independientemente de que pueda resolverse en etapas posteriores del seguimiento clínico y en la que no se ha identificado una causa genética.
- 4.5. *Linfocitos T normales*: valores de linfocitos T CD3+ dentro del intervalo de referencia establecido por el laboratorio del HUVH que ha realizado el estudio.
- 4.6. *Fitohemaglutinina*: biomarcador inmunológico tradicionalmente considerado de gran relevancia para el diagnóstico de IDCG, aunque en los últimos años su papel ha sido sustituido parcialmente por otros marcadores más específicos (véase [tabla 3](#)). Hemos considerado los siguientes valores de referencia (porcentaje respecto al control del laboratorio):
 - PHA normal: > 50 %
 - PHA disminuida: < 50 %
 - PHA ausente: < 10 %

3.3.8. Variables de percepción de calidad asistencial recibida (PREM)

Hemos considerado relevante incluir un apartado de biomarcadores de calidad asistencial, *Patient Reported Experience Measurements* (PREM). Los PREM se definen como una medida de la percepción que tiene el paciente sobre su experiencia personal relacionada con la asistencia sanitaria que ha recibido (173) y permiten identificar puntos críticos y áreas de mejora de la calidad asistencial del proceso.

Esta calidad asistencial se evaluó mediante la realización y el posterior análisis de una encuesta dirigida a los progenitores o tutores legales de los pacientes.

Este modelo de evaluación de la calidad también se realiza en otras iniciativas como las desarrolladas por la Organización Europea de Enfermedades Raras (Eurordis) que ha elaborado una encuesta sobre el impacto de las enfermedades raras en la calidad de vida de los pacientes (174).

Las preguntas de la encuesta se diseñaron utilizando una escala tipo Likert, un instrumento psicométrico ampliamente empleado que permite medir actitudes o percepciones mediante opciones de respuesta ordinales graduadas, facilitando la cuantificación y el análisis estadístico de los datos. La encuesta incluyó variables demográficas del paciente y de los progenitores/cuidadores (parentesco, país de origen, edad, lugar de residencia, nivel de estudios y situación laboral). Las 18 preguntas se dividieron en seis apartados que hacían referencia a diferentes aspectos de la atención asistencial del paciente (véase la [tabla 30](#) en la página 172):

1. Notificación del cribado neonatal positivo (3 preguntas)
2. Primera visita al hospital (4 preguntas)
3. Atención por los especialistas de la salud (4 preguntas)
4. Resultados de las pruebas (2 preguntas)
5. Hospitalización (2 preguntas)
6. Seguimiento (3 preguntas)

3.3.9. Procesamiento de las muestras, *cut-off* y criterios de remisión a la Unidad Clínica Experta (UCE)

Se incluyeron en el estudio las muestras de sangre impregnada en papel de filtro recibidas en el laboratorio del PCNC desde el 1 de enero de 2017 hasta el 31 de diciembre de 2022. Para el cálculo de los percentiles (*cut-off*), se excluyeron las muestras con las siguientes características: toma de la primera muestra antes de las 24 horas o después de los siete días de vida, receptores de transfusión, pobre amplificación del ADN, escasa cantidad de muestra y/o mala calidad de la misma.

Desde el 1 de enero de 2017 al 30 de junio de 2017 se llevó a cabo un estudio piloto prospectivo para la validación e implementación de nuestra estrategia con una metodología y un protocolo propios, obteniendo resultados comparables a los descritos por el fabricante (datos no publicados).

En enero de 2018 se actualizó el algoritmo de decisión ([figura 7](#)), disminuyendo el *cut-off* de repetición (análisis por duplicado) de 34 a 24 copias/ μ L de TREC para disminuir el número de repeticiones realizadas en el laboratorio. En enero de 2019 se incorporó un criterio para repetir únicamente por simple los resultados entre 21 y 24 copias/ μ L, manteniendo la repetición por duplicado de los resultados ≤ 20 copias/ μ L, con el mismo objetivo. Las detecciones positivas fueron notificadas a la UCE para iniciar la evaluación clínica e inmunológica. El valor de TREC por el cual un paciente se consideró positivo para su derivación a la UCE fue de ≤ 20 copias/ μ L y se obtuvo de la siguiente manera: en primera muestra de cribado, si dos de los tres resultados obtenidos en el análisis fueron ≤ 10 copias/ μ L en el RN a término y ≤ 5 copias/ μ L en RN prematuros; en segunda muestra si se observaron dos valores de TREC ≤ 20 copias/ μ L (percentil 0,6). Para la validación de los resultados se emplearon los programas informáticos Specimen Gate (Perkin Elmer, Massachusetts, EE.UU.) y Nadons (Limit4, Barcelona, España).

3.3.10. Atención de los pacientes en la Unidad Clínica Experta (UCE)

Todos los casos fueron visitados presencialmente o valorados en la UCE en un periodo máximo de tres días desde la comunicación del resultado desde el laboratorio de referencia, y se siguió el protocolo mostrado en la [figura 9](#) para la evaluación clínica e inmunológica. Se recogieron antecedentes médicos y familiares y se

realizó un meticuloso examen físico en el caso de las visitas presenciales. Además, se ofreció a las familias atención psicológica especializada desde la primera visita. En aquellos casos en los que se indicó un estudio genético, se pidió el consentimiento por escrito a los progenitores o tutores legales.

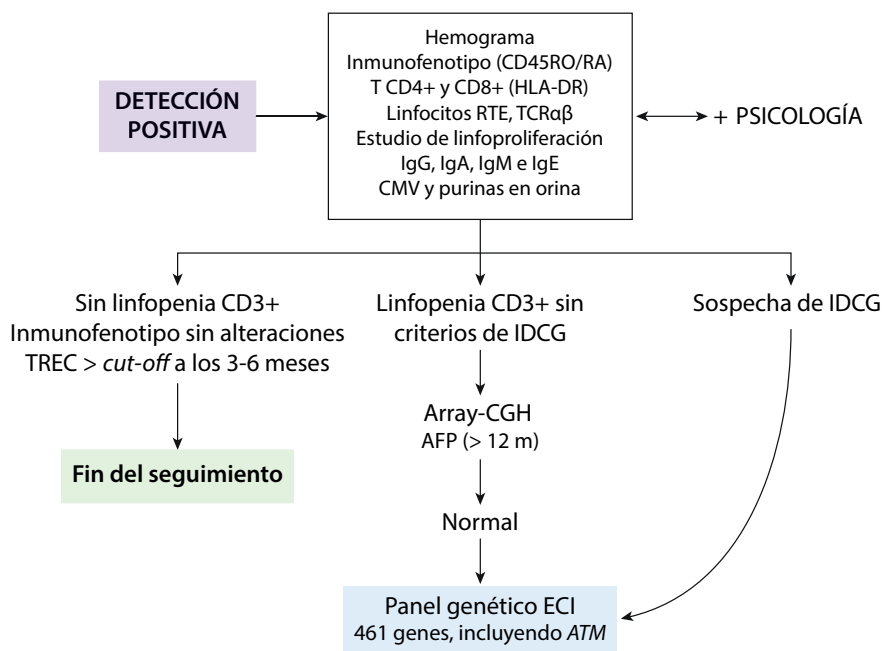


Figura 9. Protocolo interno de diagnóstico y seguimiento de la UCE. AFP: alfafetoproteína. CMV: citomegalovirus. ECI: error congénito de la inmunidad. IDCG: inmunodeficiencia combinada grave. RTE: emigrantes tímicos recientes.

3.4

Base de datos y análisis estadístico

Las bases de datos, que incluyeron variables clínicas y analíticas, se recogieron en formato Excel mediante una hoja de recogida de datos estandarizada en la que se registraron todas las variables del estudio.

A cada paciente se le asignó un código alfanumérico anonimizado (p. ej., NBS_01, NBS_02, etc.), numerado de forma consecutiva según el orden de inclusión en la cohorte, con el fin de garantizar la confidencialidad y facilitar la gestión y el análisis de los datos. La numeración no guarda relación con la gravedad, el diagnóstico ni ninguna otra característica clínica.

La encuesta de calidad asistencial se realizó utilizando la plataforma REDCap.

3.4.1. Análisis de las variables clínicas

Se realizaron análisis bivariados entre el diagnóstico derivado del cribado y el resto de las variables clínicas. Para las variables cuantitativas se emplearon pruebas paramétricas (análisis de la varianza) o no paramétricas (Kruskal–Wallis), según correspondiera, mientras que para las variables categóricas se utilizaron la prueba de χ^2 o la prueba de razón de verosimilitud.

Los resultados se representaron gráficamente mediante diagramas de caja para las variables cuantitativas y gráficos de barras agrupadas para las variables categóricas.

3.4.2. Análisis de las variables analíticas

La evolución de los valores de TREC en cada visita se representó mediante gráficos de líneas, estratificados por grupo diagnóstico. Asimismo, se añadió una línea correspondiente al valor promedio de todos los pacientes en cada visita.

El análisis estadístico incluyó además modelos de regresión logística para evaluar la capacidad discriminativa de determinados biomarcadores basales (linfocitos totales, linfocitos T CD3+ y CD4+, linfocitos B CD19+, TCR $\alpha\beta$, IgG e IgM) entre los distintos grupos diagnósticos, excluyendo los grupos de IDCG/atimia congénita y linfocitos T normales, que ya se definieron por protocolo en la primera visita a la UCE. Estos análisis se complementaron con curvas ROC y el cálculo del área bajo la curva (AUC, *area under the curve*).

Adicionalmente, se realizó un análisis discriminante, evaluando específicamente la capacidad combinada de los linfocitos T CD3+ y la IgG para explorar su capacidad clasificatoria.

3.4.3. Software estadístico

El análisis estadístico se realizó con la colaboración del Grup de Recerca GRASM-UAB (Departament de Matemàtiques) de la Universitat Autònoma de Barcelona, utilizando el software: SAS v9.4, SAS Institute Inc., Cary, NC, EE.UU.). Las decisiones estadísticas se tomaron considerando un nivel de significación de 0,05.

3.5

Aspectos éticos y legales

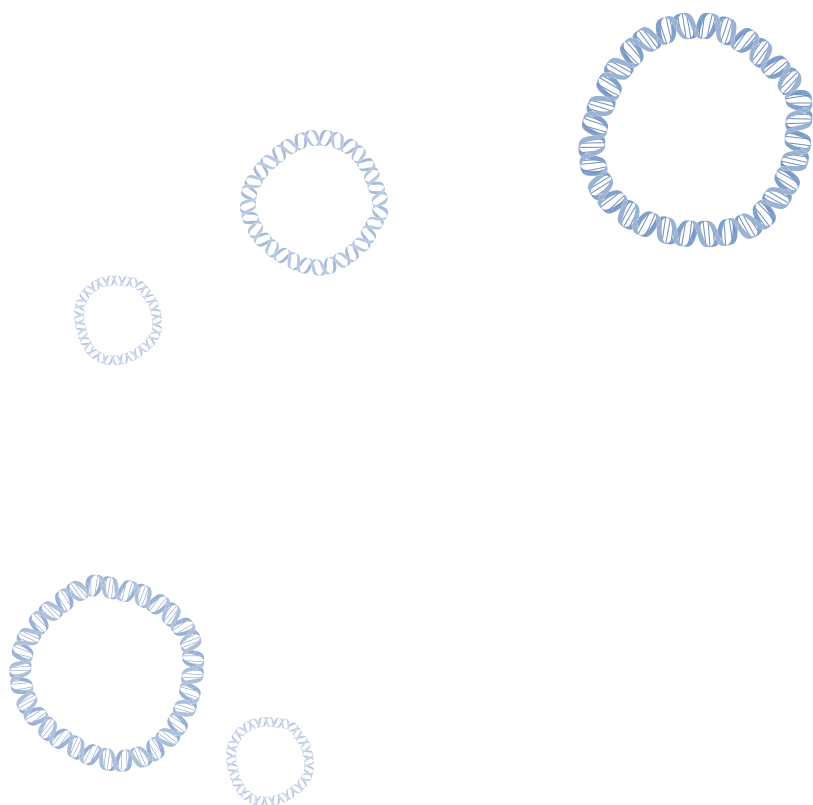
Este estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica (CEIm) del Hospital Universitari Vall d'Hebron, bajo el número de registro PR(AMI)10/2022.

Dado el carácter observacional del mismo y que no supuso cambios en la práctica clínica, se solicitó y se obtuvo del CEIm la dispensa de consentimiento informado a los progenitores o tutores legales de los pacientes. En aquellos casos en los que se indicó un estudio genético se pidió el consentimiento por escrito de los progenitores o tutores legales.

En el caso de las familias que participaron en la encuesta de calidad asistencial, se obtuvo el consentimiento informado a través de la plataforma REDCap, previo a la cumplimentación de la encuesta.

En lo que concierne a la protección de datos, la información que identifica a los pacientes en la base de datos fue codificada, teniendo acceso a esta codificación únicamente la investigadora principal. El registro de datos de la historia clínica se realizó siempre en el entorno hospitalario y sin incluir datos personales.

Todos los procedimientos de este trabajo se realizaron de acuerdo con los principios éticos para las investigaciones médicas con participantes humanos y adoptada por la 18.^a Asamblea Médica Mundial, Helsinki, junio 1964 y enmendada por la 29.^a Asamblea Médica Mundial, Tokio, octubre 1975.



4

Resultados

4.1

Descripción de la cohorte y el circuito asistencial

Durante los 6 años que abarca este trabajo de tesis doctoral, se analizaron un total de 365 831 RN. Según datos del Institut d'Estadística de Catalunya (Idescat) (175) la media anual de nacimientos en Cataluña durante este periodo fue de 60 732, con una tasa estimada de consanguinidad entre el 3-4% (176).

La cohorte de estudio estuvo compuesta por 91 pacientes con cribado neonatal positivo para IDCG/atimia congénita, de los cuales finalmente se incluyeron 89, 49 niños (55,1%) y 40 niñas (44,9%). Siguiendo los criterios de exclusión establecidos, se descartó un niño ucraniano de 12 meses que había sido cribado tras su primer contacto con el sistema sanitario catalán y el cual se evaluó inmunitariamente sin evidenciar linfopenia, así como una niña cuyo cribado neonatal había mostrado un aumento de adenosina y desoxiadenosina detectado por MS/MS, con valores de TREC no alterados. En este segundo caso se realizó un estudio genético mediante un panel de secuenciación dirigida de genes asociados a ECI y se identificaron dos variantes en heterocigosis en el gen *ADA*, una con pérdida de función (c.320T>C / p.Leu107Pro) y otra hipomórfica que mantiene la función residual (c.313C>T / p.His105Tyr) lo que originó un defecto parcial benigno de déficit de ADA, no considerado un ECI de manera estricta.

Respecto al circuito de derivación que siguieron los pacientes, la mediana de los días transcurridos entre la notificación de un cribado positivo desde el laboratorio de referencia y la valoración clínica por parte de la UCE, tanto en forma de visita presencial o como valoración a distancia, fue de dos días, rango intercuartílico (RIC) de 2, y de un día en el caso del grupo de pacientes con IDCG/atimia congénita (RIC: 0). Véase la [tabla 9](#).

Los pacientes tenían una mediana de edad de 24 días en el momento de la primera visita presencial en la UCE (RIC: 19). En el caso de los pacientes con IDCG/atimia congénita, la mediana de edad de esta primera visita fue de 9 días (RIC: 3).

Tabla 9. Tiempo (en días) entre la notificación de un cribado positivo desde el laboratorio de referencia y la valoración clínica en la UCE según el diagnóstico clínico final.

Grupo diagnóstico	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
IDCG/atimia congénita	6	1,00	0,00	1,00	1,00	1,00	0,00	1,00	1,00
Linfocitos T normales	28	2,57	1,23	3,00	2,00	3,50	1,50	0,00	5,00
LnoIDCG reversible	10	4,40	5,62	3,00	2,00	4,00	2,00	1,00	20,00
LnoIDCG idiopática	13	2,69	1,75	2,00	2,00	3,00	1,00	1,00	7,00
LnoIDCG sindrómica	25	5,08	11,63	1,00	1,00	3,00	2,00	1,00	52,00
Prematuros	7	9,57	20,49	2,00	1,00	3,00	2,00	1,00	56,00
Total	89	3,94	8,60	2,00	1,00	3,00	2,00	0,00	56,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo.

La distribución de la edad en la primera visita de los pacientes según su diagnóstico final se muestra en la [figura 10](#).

La población de origen predominante, tanto de forma global como en todos los grupos diagnósticos, fue la europea mediterránea (56,2%); no obstante, los pacientes con IDCG/atimia congénita y LnoIDCG sindrómica presentaron una distribución más heterogénea ([figura 11](#)).

Diez pacientes del total de la cohorte (11,4%), de los cuales tres pertenecían al grupo IDCG/atimia congénita, presentaron antecedente de consanguinidad parental ([figura 12](#)). Además, se identificaron antecedentes familiares de ECI en tres pacientes, uno perteneciente a cada uno de los siguientes grupos diagnósticos: IDCG/atimia congénita, LnoIDCG idiopática y LnoIDCG sindrómica. En el primer caso, el antecedente correspondía a un hermano fallecido en Marruecos por una posible IDCG no diagnosticada; en el segundo, a un hermano portador de una variante patogénica en el gen *AIRE*; y en el tercero, a una tía paterna con diagnóstico de delección 22q11.2.

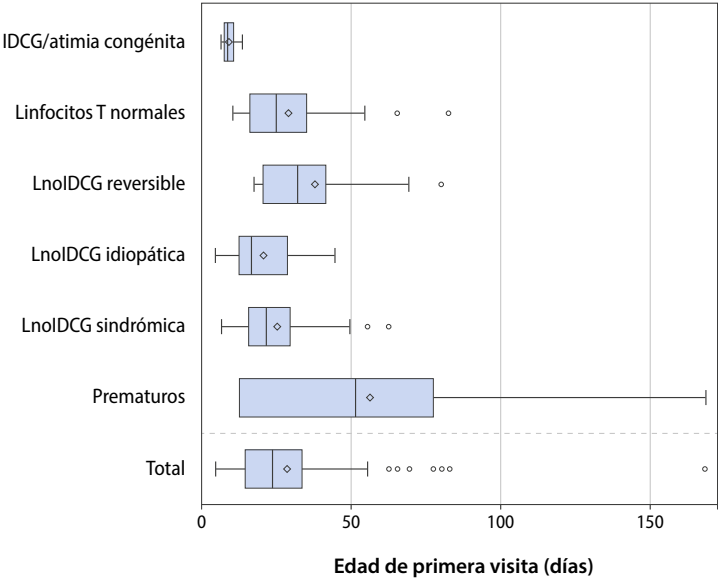


Figura 10. Días de vida de los pacientes en la primera visita en la UCE, según el grupo diagnóstico.

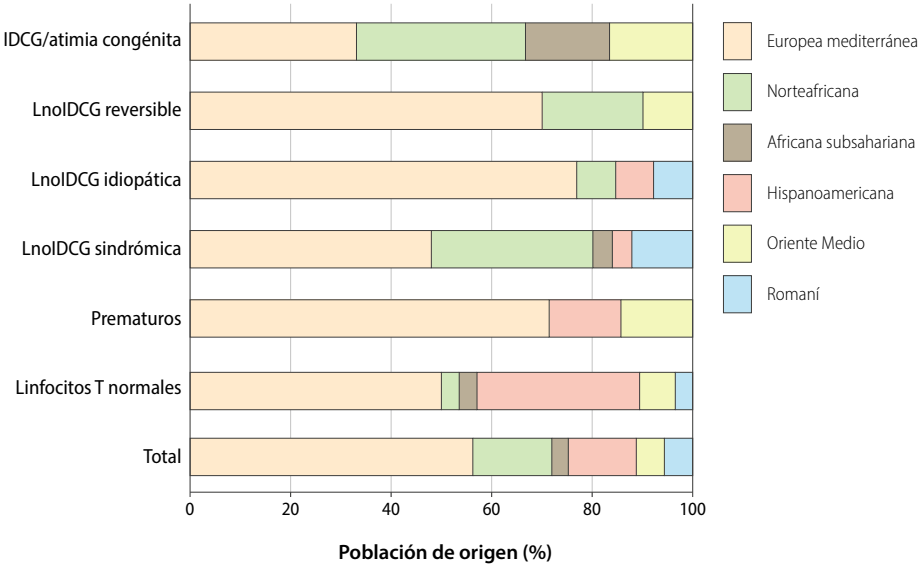


Figura 11. Distribución de las poblaciones de origen de los pacientes según el grupo diagnóstico.

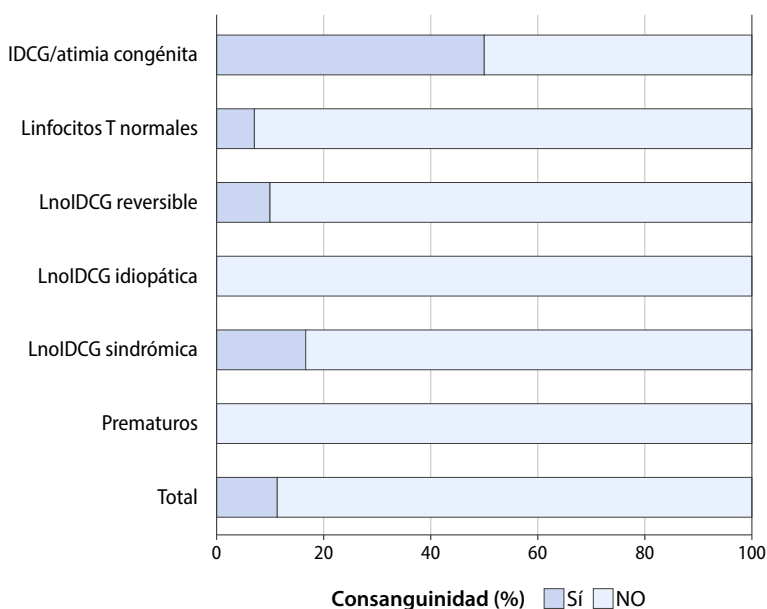


Figura 12. Consanguinidad de los pacientes según el grupo diagnóstico.

La mediana de edad gestacional de la cohorte fue de 39 SG (RIC: 3) siendo de 38,6 SG (RIC: 3) en el grupo IDCG/atimia congénita, y de 35,3 SG (RIC: 4) en el grupo de LnoIDCG reversible (tabla 10). De los siete pacientes prematuros, tres de ellos correspondieron a RN muy prematuro-extremo.

El 75 % de los pacientes de la cohorte global y cinco de los seis pacientes del grupo IDCG/atimia congénita presentaron un peso al nacimiento adecuado para su edad gestacional con una mediana de 3085 g (RIC: 920) y 2890 g (RIC: 205), respectivamente. La mediana de talla al nacimiento de la cohorte fue de 49,5 cm (RIC: 5) y de 34 cm (RIC: 2,5) la de perímetro cefálico.

En relación con la situación vital de los pacientes, ocho (9%) fallecieron durante el periodo de seguimiento. De estos, un paciente perteneciente al grupo de IDCG/atimia congénita (*RAG2*) falleció en los meses posteriores al TPH, como consecuencia de complicaciones asociadas al propio procedimiento. Los siete fallecimientos restantes correspondieron a tres pacientes del grupo LnoIDCG reversible, tres del grupo LnoIDCG sindrómica y un paciente prematuro. En ninguno de estos casos el fallecimiento se debió a complicaciones directas del defecto inmunitario.

Se detectaron enfermedades maternas durante la gestación en ocho casos, sin que ninguno correspondiera al grupo de IDCG/atimia congénita. Cinco de estos pa-

Tabla 10. Edad gestacional de los pacientes según el grupo diagnóstico.

Grupo diagnóstico	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
IDCG/atimia congénita	6	38,30	2,07	38,65	37,00	40,00	3,00	35,00	40,50
Linfocitos T normales	28	39,27	1,18	39,75	38,00	40,00	2,00	37,00	41,00
LnoIDCG reversible	10	35,52	2,92	35,30	34,00	38,00	4,00	30,00	40,60
LnoIDCG idiopática	13	39,39	1,07	39,60	39,00	40,00	1,00	37,50	41,40
LnoIDCG sindrómica	25	37,86	2,65	38,20	37,00	40,00	3,00	31,60	41,00
Prematuros	7	30,30	4,02	32,00	27,00	34,00	7,00	23,50	34,60
Total	89	37,70	3,29	39,00	37,00	40,00	3,00	23,50	41,40

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Min: valor mínimo. Máx: valor máximo.

cientes pertenecieron al grupo de linfocitos T normales e incluyeron: un caso de gripe A en el periodo periparto tratado con oseltamivir; uno de fiebre intraparto con cultivo vaginal positivo para *Streptococcus agalactiae*; dos casos de infección por el virus de la hepatitis B controlada y sin tratamiento farmacológico en el momento del parto o periparto; y una infección por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) a los siete meses de gestación. El sexto caso correspondió a un paciente del grupo LnoIDCG idiopática y se trató de una madre con infección por *Trypanosoma cruzi* y *Toxoplasma gondii* durante el embarazo, que requirió tratamiento con pirimetamina y sulfadiazina. El séptimo caso perteneció al grupo LnoIDCG reversible e incluyó a una madre diagnosticada de lupus eritematoso sistémico (LES) a las 26 SG tras el hallazgo de *hydrops fetalis* secundario a un bloqueo auriculoventricular. Finalmente, el octavo caso correspondió al grupo LnoIDCG sindrómica y se asoció a una madre con diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo MODY 2 durante la gestación.

El estudio materno de serología para CMV se realizó en once casos que presentaban una sospecha inicial muy elevada de IDCG/atimia congénita, y fue positivo para IgG en todos ellos. Así mismo, en el grupo de IDCG/atimia congénita se estudió en todos los casos en que los RN recibían lactancia materna (5/6).

El estudio de CMV en orina en el RN durante la primera visita a la UCE se llevó a cabo en 63 pacientes, de los cuales dos resultaron positivos (asintomáticos). En uno de ellos no fue posible confirmar una infección congénita por CMV ya que el primer resultado positivo se obtuvo a las siete semanas de vida con un resultado negativo del estudio de CMV en la prueba del talón. En el otro caso, sí que se pudo confirmar una infección horizontal por CMV, dado que se disponía de un estudio de orina negativo para CMV en los primeros días de vida y el estudio positivo en orina para CMV se obtuvo a los 30 días de vida. En ningún paciente con IDCG/atimia congénita se identificó infección por CMV.

El estudio de purinas y pirimidinas en orina en la primera visita a la UCE se realizó en 26 pacientes, no encontrando valores elevados en ninguno de los estudios excepto en el paciente con IDCG por déficit de PNP.

Un total de 23 pacientes, 25 % del total, presentaron un fenotipo clínico alterado en la primera visita a la UCE, principalmente a expensas del grupo de LnoIDCG sindrómica (18/23). Ninguno de los pacientes del grupo IDCG/atimia congénita tenía alteraciones fenotípicas ([tabla 11](#)).

Con el objetivo de evaluar el rendimiento del PCN para la IDCG, se analizaron los principales indicadores de validez diagnóstica. Tal como se resume en la [tabla 12](#), el PCN mostró un valor predictivo positivo (VPP) del 6,7% y una tasa de FP del 0,008%. Respecto al VPP, este se situó por debajo del indicador de rendimiento adecuado del 20%, en concordancia con el *cut-off* definido, con el objetivo de maximizar la sensibilidad y minimizar la pérdida de pacientes con IDCG y valores intermedios de TREC (aspecto desarrollado con mayor detalle en la sección de discusión de esta tesis). Por su parte, la tasa de FP se mantuvo por debajo del 0,3% considerado aceptable para el cribado poblacional ([177](#)).

Tabla 11. Porcentajes de fenotipo alterado según el grupo diagnóstico.

Grupo diagnóstico	Fenotipo alterado			
	Sí		No	
	N	%	N	%
IDCG/atimia congénita	0	0	6	100
Linfocitos T normales	2	7,1	26	92,9
LnoIDCG reversible	1	10,0	9	90,0
LnoIDCG idiopática	1	7,7	12	92,3
LnoIDCG sindrómica	18	72,0	7	28,0
Prematuros	1	14,3	6	85,7
Total	23	25,8	66	74,2

Tabla 12. Comparación del rendimiento de los programas de cribado neonatal

Programa	VPP (%)	Tasa de falsos positivos/total RN (%)
IDCG	6,7	0,008
Hipotiroidismo congénito	84,1	0,0129
Fibrosis quística	3,9	0,1213
Fenilcetonuria	94,1	0,0018
Hemoglobinopatías	75,0	0,0018
Errores congénitos del metabolismo	18,0	0,1066
Panel global	31,7	0,2572

VPP: valor predictivo positivo.

4.2

Descripción de los diagnósticos clínicos

La [figura 13](#) muestra la distribución de nuestra cohorte en grupos diagnósticos según la clasificación de Blom y cols. (171) tal y como se ha indicado en el apartado de metodología. Los seis pacientes con IDCG/atimia congénita representaron un 6,7 % del total de la cohorte y no se incluyó a ningún paciente en el grupo de no concluyente ([tabla 13](#)).

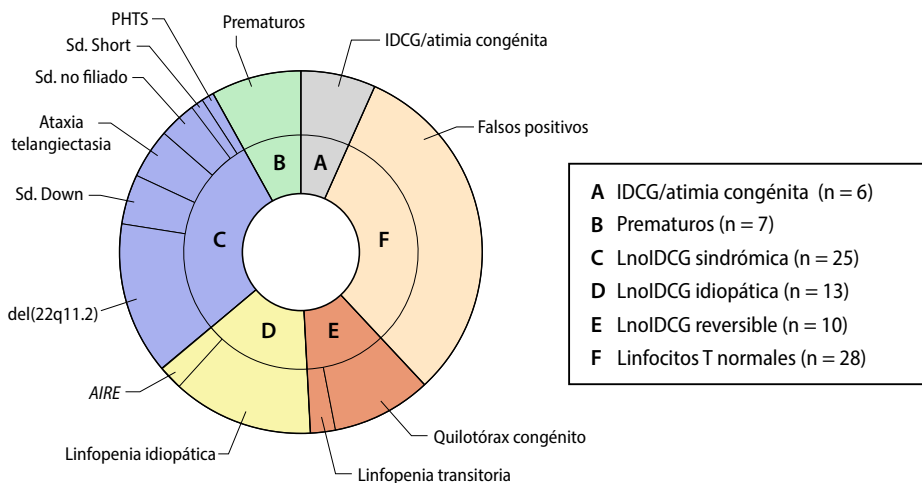


Figura 13. Distribución de los pacientes de la cohorte en los grupos diagnósticos y diagnósticos específicos.

Tabla 13. Distribución de los pacientes de la cohorte en los grupos diagnósticos y diagnósticos específicos.

Grupo diagnóstico	Diagnóstico específico	N	%
IDCG/atimia congénita <i>n</i> =6 (6,7 %)	IDCG/atimia congénita	6	6,7 %
Linfocitos T normales <i>n</i> =28 (31,5 %)	Falso positivo	28	31,5 %
LnoIDCG reversible <i>n</i> =10 (11,2 %)	Quilotórax congénito	8	9,0 %
	Linfopenia transitoria	2	2,2 %
LnoIDCG idiopática <i>n</i> =13 (14,6 %)	Mutación <i>AIRE</i>	2	2,2 %
	Linfopenia idiopática	11	12,4 %
LnoIDCG sindrómica <i>n</i> = 25 (28,1 %)	Deleción 22q11.2	12	13,5 %
	Síndrome de Down	4	4,5 %
	Ataxia telangiectasia	4	4,5 %
	Síndrome de Short	1	1,1 %
	Síndrome no filiado	3	3,4 %
	PHTS	1	1,1 %
Prematuros <i>n</i> =7 (7,9 %)	Prematuros	7	7,9 %

AIRE: gen *autoimmune regulator*; PHTS: síndrome de tumor hamartoma *PTEN*.

4.3

Descripción de los estudios genéticos

En el apartado siguiente se describe por separado cada tipo de estudio genético realizado.

Array-CGH: se realizó en 43 de los 89 pacientes de la cohorte, 10 de forma prenatal y 33 posnatal: en 15 pacientes se detectaron alteraciones y fueron las siguientes: delección 22q11.2 (n = 12), microduplicación 22q11.2 (n = 1), delección 9p23p22.3 (n = 1) y duplicación distal 1q21.1 (n = 1).

A continuación se describe de manera detallada los motivos para solicitar este estudio array-CGH y los resultados obtenidos.

Estudios prenatales (n = 10):

- En 2/43 por cardiopatía congénita: delección 22q11.2 (n = 2).
- En 1/43 por el antecedente familiar de padre con delección 22q11.2, en el que se detectó la misma alteración cromosómica.
- En 7/43 por otras condiciones diferentes: pliegue nuchal redundante (n = 1), hidrotórax (n = 3), retraso de crecimiento intrauterino (n = 1), sospecha de miocarditis (n = 1) y gastrosquisis (n = 1), sin encontrarse alteración en ninguno de ellos.

Estudios posnatales (n = 33):

- En 15/43 por fenotipo compatible con el síndrome de delección 22q11.2 u otro síndrome: delección 22q11.2 (n = 7), sin alteración (n = 7) y duplicación de la banda cromosómica 1q21 asociado al síndrome de duplicación distal 1q21.1 (n = 1).

- En 16/43 por linfopenia T CD3+ persistente sin alteración fenotípica (según protocolo interno de la UCE): sin alteración (n=13), deleción 22q11.2 (n=2) y microduplicación 22q11.2 (n=1).
- En 1/43 por síndrome polimalformativo: deleción 9p23p22.3.
- En 1/43 por un antecedente familiar de deleción 22q11.2, sin encontrarse ninguna alteración.

Panel de secuenciación dirigida: se realizó en 22/89 pacientes de la cohorte y se identificaron nueve resultados positivos (41%).

- Se llevó a cabo en todos los pacientes con IDCG/atimia congénita (n=6), detectándose variantes patogénicas en cuatro casos: genes *RAG2* (n=2), *IL2RG* (n=1) y *PNP* (n=1).
- Se realizó en 12/13 pacientes con LnoIDCG idiopática, identificándose variantes patogénicas en el gen *AIRE* en dos casos.
- Por último, el panel se aplicó en 4/25 pacientes con LnoIDCG sindrómica por persistencia de linfopenia T CD3+ y se detectaron variantes en el gen *ATM* en tres de ellos, compatibles con el diagnóstico de AT.

WES: se realizó en 14/89 pacientes de la cohorte, identificándose cinco resultados positivos (36%).

- IDCG/atimia congénita: se solicitó en los dos pacientes con ausencia de hallazgos concluyentes en el panel de secuenciación dirigida y en el array-CGH. En uno de ellos el resultado fue negativo, mientras que en el otro se identificó una variante heterocigota patogénica en el gen *FOXI3* (c.230del:p.Gly77AlafsTer63) que explicó el fenotipo de atimia congénita del paciente.
- LnoIDCG reversible: se realizó en cinco de los diez pacientes de este grupo, especialmente en aquellos con quilotórax/hidrotórax congénito (cinco de ocho casos). Se obtuvo un resultado positivo en dos casos, en los que se identificaron variantes en los genes *PIK3CA* y *EPHB4* asociadas a malformaciones linfáticas.
- LnoIDCG sindrómica: se indicó en cuatro pacientes, en tres de ellos debido a la presencia de diferentes malformaciones orgánicas, y se identificó en uno una variante patogénica en el gen *PTEN*. En el cuarto paciente, la indicación fue la presencia de alteración de la marcha e inestabilidad y se detectó una variante patogénica en el gen *ATM*, causante de AT. Además, en este mismo paciente se realizó pre-

viamente un estudio array-CGH por una linfopenia T CD3+ persistente (según protocolo interno de la UCE) y se identificó una microduplicación 22q11.2.

- LnoIDCG idiopática: se realizó en 3/13 pacientes de la cohorte sin resultados concluyentes en ninguno de ellos.

WGS: se solicitó en 4/89 pacientes de la cohorte, debido a linfopenia idiopática (n=3) y IDCG/atimia congénita (n=1), tras no alcanzarse un diagnóstico concluyente mediante el panel de secuenciación dirigida ni con el WES; sin embargo, este estudio tampoco permitió identificar una causa genética.

Sanger (1/89): se indicó en el paciente con síndrome de Short (gen *PIK3R1*) por sospecha clínica directa del médico genetista responsable de su evaluación. Asimismo, se empleó en todos los estudios de segregación familiar para determinar si las variantes genéticas identificadas eran heredadas o *de novo*, así como para la validación de las mutaciones detectadas mediante el panel de secuenciación dirigida.

Por último, cabe destacar que cuatro pacientes de la cohorte contaban con un diagnóstico prenatal de síndrome de Down establecido mediante cariotipo fetal.

4.4

Valores de TREC en todos los grupos y evolución en el tiempo

4.4.1. TREC del cribado neonatal (tiempo 0)

La mediana de TREC de toda la cohorte fue de 9 copias/ μ L (RIC: 10), con 0 copias/ μ L (RIC: 1) en el grupo de IDCG/atimia congénita y ≥ 6 copias/ μ L en todos los otros grupos ([figura 14](#)).

Ordenando los valores de la mediana de TREC de todos los grupos de forma creciente (y excluyendo IDCG/atimia congénita), se obtuvo la siguiente distribución, correspondiendo los valores más elevados al grupo de Linfocitos T normales.

- Prematuros y LnoIDCG reversible: 5 copias/ μ L (RIC: 12) y 6 copias/ μ L (RIC: 11) respectivamente.
- LnoIDCG sindrómica y LnoIDCG idiopática: 9 copias/ μ L (RIC: 11 y RIC: 7 respectivamente).
- Linfocitos T normales: 12 copias/ μ L (RIC:6).

4.4.2. TREC a los 3 meses de vida

Los valores de TREC se cuantificaron en un total de 53 de los pacientes de la cohorte ([figura 15](#)). En el caso del grupo IDCG/atimia congénita, no se realizó una determinación de TREC de manera secuencial en los primeros meses de vida porque los resultados podían estar alterados por el TPH u otros tratamientos, pero sí se llevó a cabo como parte del estudio de reconstitución inmune tras el tratamiento curativo ([tabla 18](#)).

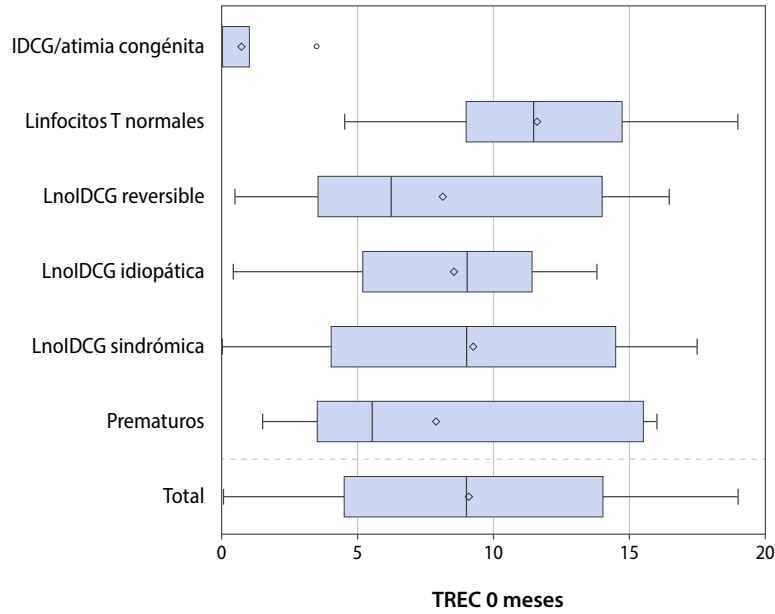


Figura 14. Valores de TREC (copias/μL) obtenidos en la muestra de cribado neonatal de los pacientes según el grupo diagnóstico.

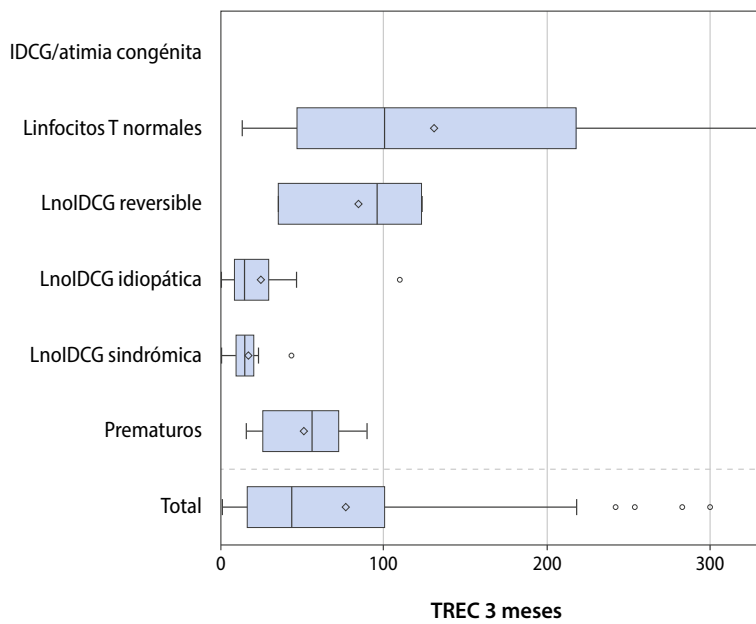


Figura 15. Valores de TREC (copias/μL) obtenidos en la muestra de seguimiento de los 3 meses de vida según el grupo diagnóstico.

Mientras que los grupos de prematuros, LnoIDCG reversible y Linfocitos T normales presentaron una recuperación de los valores de TREC por encima del *cut-off*, este aumento fue mucho menos evidente en los grupos de LnoIDCG idiopática (tabla 19) y LnoIDCG sindrómica (tabla 21) que se mantuvieron por debajo del *cut-off*.

4.4.3. TREC a los 6 meses de vida

Se evaluaron en un total de 13 pacientes (figura 16). Los resultados mostraron el aumento sostenido respecto a los valores de cribado y de los 3 meses en el grupo de prematuros, aunque solo se dispone del resultado de un paciente (ver tabla 26, pág. 159), así como un cierto estancamiento en el grupo de LnoIDCG sindrómica (tabla 21).

La figura 17 muestra la evolución de la concentración de TREC desde el nacimiento hasta los 6 meses de vida en los distintos grupos de pacientes, con excepción del grupo de IDCG/atimia congénita, así como la mediana global. De forma general, se observó un incremento progresivo de los valores de TREC

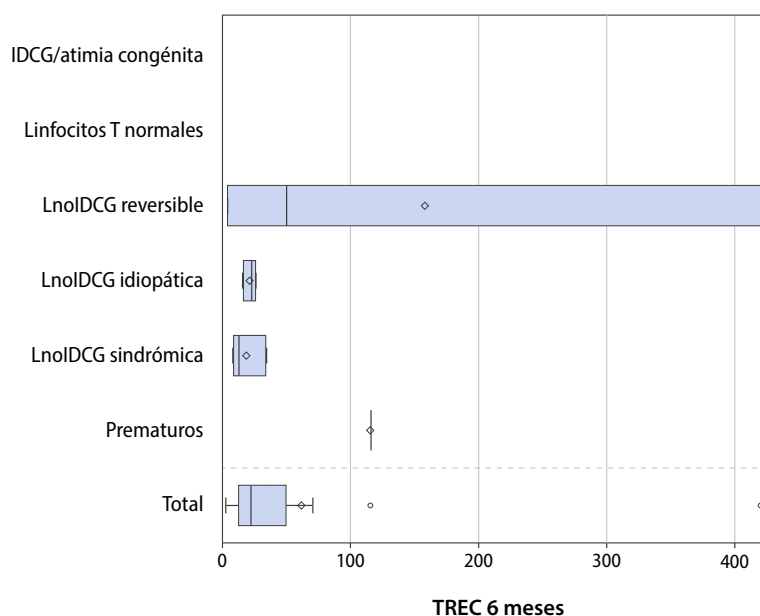


Figura 16. Valores de TREC (copias/μL) obtenidos en la muestra de seguimiento de los 6 meses de vida según el grupo diagnóstico.

en todos los grupos, situándose por encima del *cut-off* establecido. En el grupo de pacientes con linfocitos T normales, la determinación de TREC en el seguimiento se realizó únicamente a los 3 meses de vida, dado que tras esta evaluación los pacientes fueron dados de alta al confirmarse valores de TREC por encima del *cut-off*.

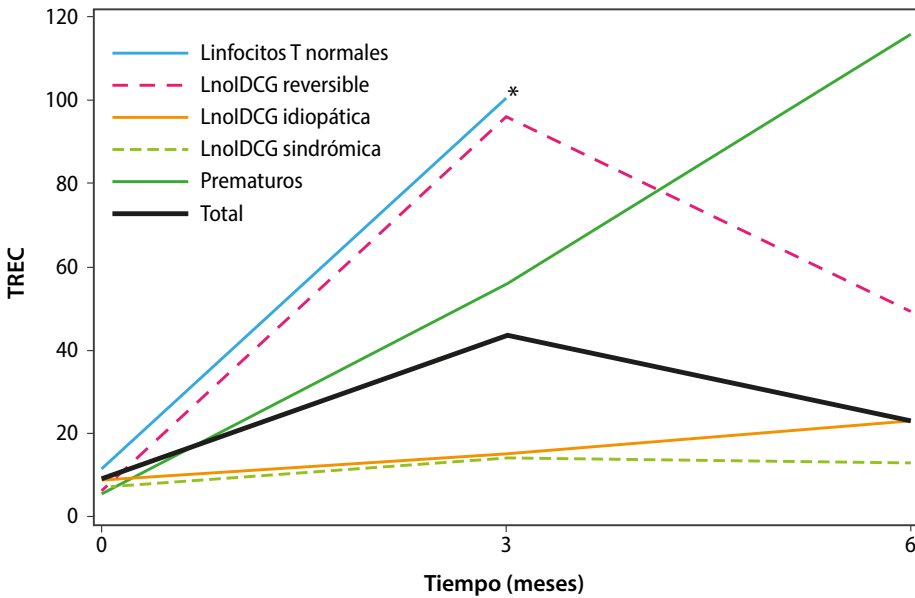


Figura 17. Mediana de TREC (copias/ μ L) —señalada en línea negra— en los tiempos 0, 3 y 6 meses de los grupos diagnósticos (excepto IDCG/atimia congénita) del total.

* El grupo Linfocitos T normales no tiene mediciones de TREC a los 6 meses porque los pacientes se dieron de alta a los 3 meses al alcanzar valores de TREC por encima del *cut-off*.

4.5

Pacientes con IDCG/atimia congénita: incidencia, biomarcadores inmunitarios, descripción clínica y evolución

En nuestra cohorte se identificaron seis pacientes con IDCG/atimia congénita (6,7%), con una mediana de edad al diagnóstico de 9 días (RIC: 3), lo que representó una incidencia de 1:61 078 RN y de 1:14,8 pacientes del total de la cohorte.

Desde la implementación del PCN en 2017, la incidencia de IDCG/atimia congénita en Cataluña ha mostrado variaciones, con un aparente incremento en el número de casos ([tabla 14](#)). Sin embargo, este aumento no refleja una mayor frecuencia real de la enfermedad, sino que está relacionado con el incremento progresivo del número de RN cribados. En este sentido, la variación observada está directamente condicionada por la ampliación de la cohorte incluida en el programa y no por un incremento real de la carga de enfermedad en la población. Así, la incidencia en el año 2025 fue de 1:40 683 RN.

Los resultados de TREC y de otros biomarcadores se presentan en las [tablas 15, 16 y 17](#). Como se puede observar en la [tabla 15](#), la mediana de los valores de TREC obtenidos en el cribado neonatal de los seis pacientes fue de 0 copias/ μ L. En la [tabla 16](#), se observa que todos los pacientes presentaron linfopenia en la primera analítica, junto con una disminución de los linfocitos T (CD3+, CD4+, CD4+ vírgenes y CD8+) y de PHA, con valores inferiores al intervalo de referencia. Respecto a los linfocitos B CD19+, se evidenció una disminución por debajo del intervalo de referencia en todos los casos, excepto en el paciente con una variante patogénica en *IL2RG*. Asimismo, los linfocitos T CD8+ vírgenes y TCR $\alpha\beta$ mostraron valores por debajo del intervalo de referencia en todos los pacientes, salvo en el caso con variante genética patogénica en PNP. Por el contrario, los linfocitos NK CD56+ se mantuvieron dentro del intervalo de referencia en todos los pacientes. La determinación de linfocitos T CD4+ RTE se realizó en 4/6 pacientes y en todos mostró valores por debajo del intervalo de referencia. En relación con las Ig, los valores de IgG se situaron dentro del intervalo de re-

Tabla 14. Incidencia acumulada de IDCG/atimia congénita en Cataluña desde 2017 y hasta 2025.

Año	Casos confirmados	RN por año	Acumulado de RN	Incidencia acumulada
2017	0	66 810	66 810	-
2018	1	64 083	130 893	1:130 893
2019	2	62 061	192 954	1:64 318
2020	0	59 397	252 351	1:84 117
2021	1	57 652	310 003	1:77 501
2022	2	56 466	366 469	1:61 078
2023	3	54 313	420 782	1:46 753
2024	1	53 998	474 293	1:47 429
2025	1	54 591	528 884	1:40 683

En gris los años incluidos en esta tesis.

Tabla 15. Valores de TREC del cribado del grupo IDCG/atimia congénita.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	6	0,75	1,41	0,00	0,00	1,00	1,00	0,00	3,50

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo.

ferencia en todos los casos, al corresponder a Ig de origen materno. Sin embargo, la IgM presentó valores inferiores al intervalo de referencia en los seis pacientes, al igual que la IgA, si bien esta última puede encontrarse fisiológicamente disminuida en función de la edad.

En relación con el seguimiento de determinados biomarcadores, este solo pudo realizarse a los 3 meses de vida en 2/6 pacientes, correspondientes a aquellos con variantes patogénicas en *IL2RG* y *FOXI3*, dado que eran los únicos que no habían recibido aún tratamiento curativo en ese momento. En ambos casos

Tabla 16. Valores iniciales y a los 3 meses de biomarcadores inmunitarios en el grupo IDCG/atimia congénita.

IDCG/atimia congénita N = 6	Meses			
	0		3	
Biomarcador	A	NA	A	NA
Linfocitos totales	6	0	-	2
Linfocitos T CD3+	6	0	2	-
Linfocitos T CD4+	6	0	-	-
Linfocitos T CD8+	6	0	-	-
Linfocitos B CD19+	5	1	-	-
Linfocitos NK CD56+	0	6	-	-
Linfocitos T CD4+ vírgenes	6	0	-	-
Linfocitos T CD8+ vírgenes	5	1	-	-
Linfocitos T CD4+ RTE	4*	-	-	-
TCR αβ	5	1	-	-
PHA	6**	0	1	-
IgG	0	6	-	-
IgM	6	0	-	-
IgA	6	0	-	-

A: valor alterado (por debajo del límite inferior del intervalo de referencia). NA: valor no alterado.
- Muestras no disponibles. * En dos pacientes no se pudo realizar la determinación inicial de linfocitos T CD4+ RTE por problema de laboratorio. ** PHA ausente en 4 de los pacientes.

los valores de los linfocitos T CD3+ permanecieron por debajo del intervalo de referencia (tabla 16). Los cuatro pacientes restantes fueron sometidos a un TPH antes de los 3 meses de vida, por ello no se disponen de los resultados de biomarcadores en ese momento.

Resulta de particular interés conocer en detalle valores de ciertos biomarcadores inmunitarios que consideramos son los más relevantes para la identificación de los pacientes con IDCG/atimia congénita (tabla 17).

Tabla 17. Valores en el cribado de TREC, linfocitos T CD3+, CD4+ vírgenes y PHA en los seis pacientes con IDCG/atimia congénita.

Paciente	Gen	TREC (copias/ μ L)	T CD3+ ($\times 10^9$ /L) IR 1,8-5,9	T CD4+ vírgenes (%) IR 54-80	PHA (%)
NBS_17	NI	0	0,01	ND	2
NBS_43	<i>RAG2</i>	1	0,01	0	5
NBS_46	<i>PNP</i>	3,5	0,46	52	45
NBS_72	<i>RAG2</i>	0	0,02	15	9
NBS_76	<i>IL2RG</i>	0	0,03	28	30
NBS_85	<i>FOXI3</i>	0	0,01	0	7

ND: no disponible; NI: no identificado; IR: intervalo de referencia; PHA: fitohemaglutinina (ausente < 10%, disminuido <50%).

El paciente con diagnóstico de atimia congénita (NBS_85) fue un RN sin alteración en el fenotipo clínico, con TREC de 1 copia/ μ L y un fenotipo linfocitario de IDCG T-B+ NK^+ . En la primera visita en la UCE, y con esta sospecha diagnóstica confirmada por la primera analítica, se implementaron las medidas de aislamiento protector y se inició el estudio genético mediante panel de secuenciación dirigida, así como la búsqueda de un donante para la realización del TPH. A los 30 días de vida el resultado del panel fue negativo, lo que llevó a la realización de un array-CGH y un WES. A los 35 días de vida el paciente presentó crisis comiciales secundarias a hipocalcemia, lo que hizo sospechar un defecto de la línea media y una alteración del estroma tímico. Esta hipótesis fue confirmada mediante estudios de diferenciación de células T *ex vivo* en el Great Ormond Street Hospital (GOSH) en Londres. El resultado del array-CGH descartó una delección 22q11.2 y el WES identificó una variante heterocigota en el gen *FOXI3* (c.230del:p.Gly77AlafsTer63), no incluido en el panel de secuenciación inicial y que explicó la linfopenia grave y la atimia (178). El estudio genético de los progenitores reveló que la madre era portadora de la misma variante, pero era asintomática y sin linfopenia, hallazgo compatible con un posible fenómeno de penetrancia incompleta o expresividad variable. El paciente era hijo único, por lo que no se dispuso de otros familiares de primer grado para ampliar el estudio. A los cuatro meses de edad se realizó un TT en el GOSH y se logró una curación de su inmunodeficiencia y una reconstitución inmunológica completa a los 12 meses.

En ninguno de los pacientes se documentó ninguna infección previa al tratamiento curativo. La media de edad en el momento de realización del TPH fue de 2,5 meses en los 4 pacientes que lo recibieron. La supervivencia global y libre de eventos fue del 83 % (5/6) debido a que uno de ellos falleció a los 9 meses de vida, 6 meses tras el TPH, por una bacteriemia en el contexto de una complicación autoinmune grave en forma de anemia hemolítica (hemoglobina de 3g/dL).

El resto de los pacientes permanecieron asintomáticos y mostraron una adecuada reconstitución inmunitaria, tal como reflejan los biomarcadores analíticos de la [figura 18](#). Durante el seguimiento, se observó un incremento progresivo del recuento total de linfocitos, alcanzando valores dentro del intervalo de referencia a los 24 meses en tres de los cinco pacientes evaluados. Se evidenció un aumento progresivo de valores de linfocitos T CD3+ y CD4+, situándose dentro del intervalo de referencia a los 12 meses en la totalidad de los pacientes analizados (5/5). Por el contrario, los linfocitos T CD8+ mostraron una cinética más lenta, alcanzando valores dentro del intervalo de referencia a los 24 meses en cuatro de los cinco pacientes evaluados. La evolución de los linfocitos B CD19+ fue más heterogénea: tres de los seis pacientes alcanzaron valores dentro del intervalo de referencia a los 3 meses, aumentando a cuatro de cinco a partir de los 12 meses. El paciente que no logró la recuperación de estos linfocitos (NBS_43-RAG2), continúa cinco años después del TPH en tratamiento sustitutivo periódico con Ig subcutáneas. También se observó un incremento progresivo de los linfocitos T CD4+ y CD8+ vírgenes y de los linfocitos TCR $\alpha\beta$ en los pacientes evaluados, el cual fue más evidente a partir del sexto mes de seguimiento.

De forma concordante con esta recuperación inmunitaria, se observó un aumento de los valores de TREC por encima del *cut-off* en cuatro de los cinco casos en los que fue posible realizar la determinación.

En la misma línea, y como indicador adicional de éxito del TPH, cinco de los seis pacientes alcanzaron un quimerismo completo del donante (100 %), mientras que el paciente restante presentó un quimerismo mixto del 86 % ([tabla 18](#)).

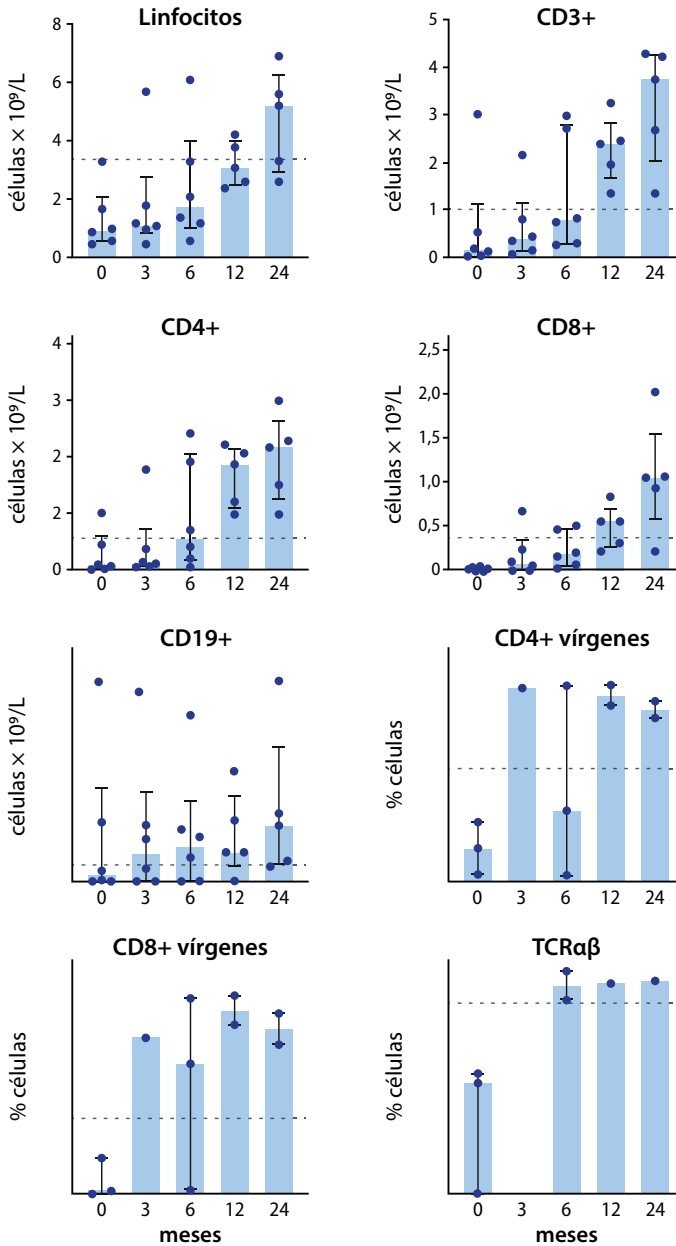


Figura 18. Evolución longitudinal del número de linfocitos totales, linfocitos T CD3+, CD4+ y CD8+, CD4+ y CD8+ vírgenes, linfocitos B CD19+ y TCR αβ en los pacientes con IDCG/atimia congénita tras el tratamiento curativo (TPH, terapia génica o TT). Los datos se muestran como mediana ± RIC. Un paciente falleció a los 6 meses del TPH y fue excluido de los análisis posteriores.

Tabla 18. Características de los 6 pacientes con IDCG/atimia congénita y evolución tras el tratamiento curativo.

Paciente sexo/origen	Gen	Tto. curativo y edad (meses)	Donante	Acondiciona- miento	Complic. pos-tto	Estado vital y evolución	TREC (copias/ μL) / años pos- tto
NBS_17 ♂ / EM	NI	TPH (3)	SCU	ATG 10 mg/kg CF 40 mg/kg FA 160 mg/m ²	No	Vivo 7 años. RI completa Quimera 97% donante	45 / 5 años
NBS_43* ♀ / NA	RAG2	TPH (2)	HLA idéntico (hermano)	ATG 7,5 mg/kg FA 180 mg/m ² BS 60 mg·h/L	No	Vivo 5,5 años Ig sustitutiva Quimera 100% donante	625 / 3 años
NBS_46* ♂ / NA	PNP	TPH (2,5)	Haploidéntico (padre)	ATG 10 mg/kg FA 180 mg/m ² BS 58 mg·h/L	Injerto pobre (DLI y boost CD34+)	Vivo 5,3 años RI completa Quimera 86% donante	18 / 2 años
NBS_72* ♂ / OM	RAG2	TPH (2,5)	HLA idéntico (hermano)	ATG 7,5 mg/kg FA 180 mg/m ² BS 59 mg·h/L	Si	Fallecido a los 6 meses post-TPH. Quimera 100% donante	--
NBS_76 ♂ / AS	IL2RG	TG (5)	--	BS (dosis bajas)	No	Vivo 3,5 años RI completa	396 / 2 años
NBS_85 ♂ / EM	FOXI3	TT (6)	--	ATG 2mg/kg, MP y CS	No	Vivo 2,5 años RI completa	50 / 1 año

* Presencia de consanguinidad. AS: África subsahariana. ATG: globulina antitumócítica. BS: busulfán. CF: ciclofosfamida. CS: ciclosporina. DLI: infusión linfocitos del donante. EM: europeo mediterráneo. FA: fludarabina. HLA: complejo mayor de histocompatibilidad; Ig: inmunoglobulinas. MP: metilprednisolona. NA: norteafricano. NI: no identificado. OM: Oriente Medio. RI: reconstitución inmune. SCU: sangre de cordón umbilical. TG: terapia génica. TPH: trasplante de precursores hematopoyéticos. TT: trasplante de timo. Tto: tratamiento.

4.6

Pacientes con LnoIDCG idiopática: características demográficas, manifestaciones clínicas, evolución y biomarcadores inmunitarios

Los 13 casos de nuestra cohorte con este diagnóstico corresponden a 8 niños y 5 niñas. La mayoría (10/13) fue de origen europeo mediterráneo y en ninguno se notificó consanguinidad. Solo en uno de ellos (NBS_47) se describió una infección, toxoplasmosis congénita, la cual no se consideró causa de la linfopenia al nacimiento. Destacan dos casos con valores de TREC < 5 copias/ μ L, el paciente con toxoplasmosis congénita (NBS_47) y otro con una variante patogénica en el gen *AIRE* (NBS_65). Todos tenían valores de linfocitos T CD3+ por debajo del intervalo de referencia.

Los estudios genéticos se realizaron en 12/13 pacientes: array-CGH en 10/13, panel genético de ECI en 11/13 y WES/WGS en 3/13. En el caso donde no se realizó ningún estudio genético (NBS_56), la decisión fue adoptada por el equipo clínico al observarse un aumento de la concentración de TREC por encima del *cut-off* a los 3 meses de vida, con resolución posterior de la linfopenia a los 3 años.

En cuanto a la evolución clínica, todos los pacientes se encuentran vivos y sin complicaciones clínicas relevantes en el momento del último seguimiento. La linfopenia se resolvió en 4/13 pacientes, con una edad de recuperación variable y una mediana de 2 años (RIC: 3,5). Ninguno presentó complicaciones infecciosas significativas durante el seguimiento; únicamente se registraron infecciones leves en 3/13 casos consistentes en una infección del tracto urinario en un caso y en infecciones por CMV de transmisión horizontal en dos pacientes. Respecto a otras manifestaciones clínicas durante la evolución, solo un paciente fue estudiado por una neutropenia de posible etiología autoinmune, mientras que otro presentó el diagnóstico de trastorno del espectro autista. La profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y la contraindicación de vacunas vivas atenuadas se instauraron únicamente en un paciente, y se mantienen en la actualidad debido a la persistencia de una linfopenia T CD4+.

En la [tabla A4](#) de anexos se describen las características completas de los pacientes con LnoIDCG idiopática.

Las [tablas 19](#) y [20](#) describen los resultados de TREC y de otros biomarcadores inmunitarios en este grupo. Como se puede observar en la [tabla 19](#), la mediana de los valores de TREC en el momento del cribado fue de 9 copias/ μ L y se seguían manteniendo por debajo del *cut-off* a los 3 meses, pero no a los 6 meses, donde en los 3 pacientes estudiados los valores superaron el *cut-off* con una mediana de 23 copias/ μ L. En la [tabla 20](#), se describe el resto de los resultados: linfopenia persistente con afectación preferente de las poblaciones T CD3+ y CD4+ mientras que los linfocitos NK CD56+ y linfocitos T CD4+ vírgenes se encontraron dentro del intervalo de referencia en la mayoría de los pacientes, así como PHA, excepto en el paciente NBS_47 en el cual se encontraba disminuida. Los valores de IgG e IgM se situaron dentro del intervalo de referencia en la mayoría de los casos mientras que la IgA no resultó valorable a estas edades porque fisiológicamente puede encontrarse por debajo del intervalo de referencia durante los primeros meses de vida ([179](#)).

Tabla 19. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG idiopática.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	13	8	4,27	9,00	5,00	11,50	6,50	0,00	14,00
3 meses	12	25	29,74	15,25	8,75	29,50	20,75	0,00	110,00
6 meses	3	21	4,86	23,00	16,50	26,00	9,50	16,50	26,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo.

Tabla 20. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG idiopática.

LnoIDCG idiopática N = 13	Meses							
	0		3		6		12	
Biomarcador	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Linfocitos totales	11	2	9	2	5	2	8	3
Linfocitos T CD3+	13	0	10	-	6	-	8	2
Linfocitos T CD4+	9	4	9	1	6	1	7	4
Linfocitos T CD8+	7	5	7	3	5	2	8	4
Linfocitos B CD19+	7	6	4	6	3	4	4	7
Linfocitos NK CD56+	0	13	-	10	2	5	-	10
Linfocitos T CD4+ vírg.	2*	7	-	3	2	2	2	1
Linfocitos T CD4+ RTE	8**	3	5	1	3	1	5	-
TCR αβ	3	10	2	1	-	1	-	2
PHA	1	12	1	4	-	-	1	2
IgG	0	13	3	3	1	4	-	6
IgM	4	9	2	4	1	4	-	6
IgA	12	1	6	-	1	4	1	5

A: valor alterado (por debajo del límite inferior del intervalo de referencia). NA: valor no alterado.

- Muestras no disponibles. * En cuatro pacientes no se pudo realizar la determinación inicial de linfocitos T CD4+ vírgenes por problema de laboratorio. ** Dos pacientes no presentan la determinación inicial de linfocitos T CD4+ RTE porque durante los primeros meses de instauración del cribado este valor no estaba incorporado en la primera analítica.

4.7

Características inmunológicas del resto de grupos

4.7.1. LnoIDCG sindrómica (n = 25)

Los resultados de TREC y de otros biomarcadores se describen en las [tablas 21](#) y [22](#). Como se observa en la [tabla 21](#), la mediana de TREC del cribado fue de 9 copias/ μ L y se mantuvo por debajo del *cut-off* a los 3 y 6 meses. En la [tabla 22](#) se evidenció desde el inicio una afectación predominante de la población linfocitaria T, con linfopenia global en 18 casos, así como de las subpoblaciones CD3+ CD4+, CD4+ RTE y CD8+ con valores inferiores al intervalo de referencia que persistieron durante el seguimiento. Los linfocitos B CD19+ también mostraron cifras por debajo del intervalo de referencia en más de la mitad de los pacientes, aunque con una mejoría progresiva. En cambio, los linfocitos NK CD56+ se mantuvieron dentro del intervalo de referencia en todos los casos. Los valores de IgG e IgM se situaron dentro del intervalo de referencia en la mayoría de

Tabla 21. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG sindrómica.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	25	9,24	5,41	9,00	4,00	14,50	10,50	0,00	17,50
3 meses*	8	16,81	12,65	15,00	9,50	20,50	11,00	1,00	43,50
6 meses	3	18,67	13,43	13,00	9,00	34,00	25,00	9,00	34,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo. * Las pocas determinaciones de TREC a los 3 meses se explican por *exitus* en alguno de los pacientes y por tener que realizar el seguimiento en otro centro por la distancia del domicilio familiar a nuestro centro.

los casos, mientras que la IgA no fue valorable a estas edades dado que fisiológicamente puede encontrarse por debajo del intervalo de referencia durante los primeros meses de vida (179).

Dentro de este grupo de LnoIDCG sintrónica, destacó el subgrupo con deleción 22q11.2, por ser el más numeroso (n=12). Estos pacientes presentaron una mediana de TREC de 10 copias/μL y, en la mayoría de los casos, mostraron una linfopenia global (7/12), con afectación predominante de la población T. En concreto, se evidenció una disminución por debajo del intervalo de referencia de los linfocitos T CD3+ (10/12) y de los linfocitos T CD4+ (9/12) y, en algunos

Tabla 22. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG sintrónica.

LnoIDCG sintrónica N = 25	Meses							
	0		3		6		12	
Biomarcador	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Linfocitos totales	18	7	8	3	3	2	6	4
Linfocitos T CD3+	20	5	8	3	2	2	8	1
Linfocitos T CD4+	18	7	9	2	3	1	9	-
Linfocitos T CD8+	22	3	8	3	2	2	7	2
Linfocitos B CD19+	15	10	5	6	1	3	-	9
Linfocitos NK CD56+	0	25	1	9	-	4	-	9
Linfocitos T CD4+ vírg.	5*	14	4	2	1	-	1	2
Linfocitos T CD4+ RTE	15**	3	4	1	-	1	1	-
TCR αβ	1	24	1	1	1	-	-	1
PHA	3‡	22	1	4	-	1	-	2
IgG	5	20	2	4	1	2	1	4
IgM	9	16	2	4	-	3	2	3
IgA	20	5	2	4	-	3	1	4

A: valor alterado (por debajo del límite inferior del intervalo de referencia). NA: valor no alterado.
 - Muestras no disponibles. * En seis pacientes no se pudo realizar la determinación basal de linfocitos T CD4+ vírgenes porque esta primera analítica se realizó en el centro donde nació el paciente y no se disponía de este biomarcador. ** Siete pacientes no presentan la determinación basal de linfocitos T CD4+ RTE porque esta primera analítica se realizó en el centro donde nació el paciente y no se disponía de este biomarcador. ‡ PHA ausente en un caso.

Tabla 23. Valores iniciales de TREC y de biomarcadores inmunitarios en los cuatro pacientes con AT, e IgM a los 3, 6 y 12 meses de vida.

Biomarcadores	Pacientes			
	NBS_16	NBS_64	NBS_86	NBS_89
TREC cribado (copias/ μ L)	14	10	3	3
Linfocitos ($\times 10^9$ /L) (IR 3,9-9)	1,7	1,6	2,8	1,6
Linfocitos CD3+ ($\times 10^9$ /L) (IR 1,8-5,9)	1,23	0,79	0,98	0,89
Linfocitos CD4+ ($\times 10^9$ /L) (IR 1,1-3)	0,87	0,34	0,69	0,58
Linfocitos CD4+ vírg. (%) (IR 54-80)	ND	49	62	45
Linfocitos B CD19+ ($\times 10^9$ /L) (IR 0,6-1,9)	0,04	0,08	0,12	0,05
IgG (mg/dL) (IR 196-1045)	603	912	1071	848
IgA (mg/dL) (IR 4,4-73)	<10	<10	<15	<15
IgM (mg/dL) (IR 20-100)	<10	<20	32	20
IgM (mg/dL) a los 3 meses (IR 20-100)	35	488	32	55
IgM (mg/dL) a los 6 meses (IR 20-150)	99	252	218	ND
IgM (mg/dL) a los 12 meses (IR 48-206)	114	201	177	70

IR: intervalo de referencia, ND: no disponible

pacientes, de los linfocitos B CD19+ (7/12). En todos los casos en los que se realizó la cuantificación de linfocitos CD4+ vírgenes (7/12), estos se encontraron dentro del intervalo de referencia.

En el grupo de pacientes con AT, la linfopenia inicial observada presentó poco grado de variabilidad, y algo mayor en los valores de TREC, que en dos casos fueron < 5 copias/ μ L. Sin embargo, estos pacientes mostraron unos linfocitos B CD19+ por debajo del intervalo de referencia de manera marcada y constante junto con un incremento de IgM en alguno de ellos en el seguimiento, a partir de los 3 meses de vida (tabla 23).

4.7.2. LnoIDCG reversible (n = 10)

Los resultados de TREC y de otros biomarcadores para este grupo se resumen en las [tablas 24 y 25](#). Tal y como se refleja en la [tabla 24](#), la mediana de TREC basal fue de 6 copias/ μ L y aumentó progresivamente hasta alcanzar valores por encima del *cut-off*. De la misma manera se constató en la [tabla 25](#) que todos los biomarcadores que se pudieron evaluar alcanzaron de forma progresiva, a partir de los 3 meses, valores dentro del intervalo de referencia. En cuanto a la IgG basal, esta se encontró por debajo del intervalo de referencia en 4/8 pacientes y la IgM en 2/8, mientras que la IgA no fue valorable a estas edades dado que fisiológicamente puede encontrarse por debajo del intervalo de referencia durante los primeros meses de vida.

4.7.3. Prematuros (n = 7)

Los resultados de TREC y de otros biomarcadores de este grupo se resumen en las [tablas 26 y 27](#). De acuerdo con los datos presentados en la [tabla 26](#), la mediana de TREC del cribado fue de 5,5 copias/ μ L y aumentó a los 3 y 6 meses, alcanzando valores por encima del *cut-off*. En la [tabla 27](#) se observa que de manera global los valores de linfocitos totales y linfocitos T CD3+ aumentaron durante el seguimiento. Todos los valores iniciales de PHA resultaron dentro del intervalo de referencia. Tanto la IgG como IgM se encontraron por debajo del intervalo de referencia (4/6) mientras que la IgA no fue valorable a estas edades dado que fisiológicamente puede encontrarse por debajo del intervalo de referencia durante los primeros meses de vida.

Tabla 24. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo LnoIDCG reversible.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	10	8,15	5,77	6,25	3,50	14,00	10,50	0,50	16,50
3 meses	3*	84,83	45,29	96,00	35,00	123,50	88,50	35,00	123,50
6 meses	3	158,17	229,67	49,50	3,00	422,00	419,00	3,00	422,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo. *Las pocas determinaciones que hay de TREC a los 3 meses se explica por el fallecimiento de alguno de los pacientes y por tener que realizar el seguimiento en otro centro por la distancia del domicilio familiar a nuestro centro.

Tabla 25. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo LnoIDCG reversible.

LnoIDCG reversible * N = 10	Meses							
	0		3		6		12	
Biomarcador	A	NA	A	NA	A	NA	A	NA
Linfocitos totales	5	4	-	3	-	1	-	2
Linfocitos T CD3+	6	2	-	3	-	1	-	2
Linfocitos T CD4+	5	2	-	3	-	1	-	2
Linfocitos T CD8+	5	2	-	3	-	1	-	2
Linfocitos B CD19+	2	5	-	3	-	1	-	1
Linfocitos NK CD56+	2	5	-	3	-	1	-	1
Linfocitos T CD4+ vírg.	4	2	-	1	-	-	-	1
Linfocitos T CD4+ RTE	4	1	-	2	-	-	-	1
TCR αβ	-	8	-	2	-	-	-	2
PHA	-	9	-	2	-	-	-	2
IgG	4	4	-	2	-	-	-	1
IgM	2	6	1	1	-	-	-	1
IgA	8	1	2	-	-	-	1	-

A: valor alterado (por debajo del límite inferior del intervalo de referencia). NA: valor no alterado.
 - Muestras no disponibles. * No se dispone de los biomarcadores iniciales de todos los pacientes porque algunos nacieron en otro centro y no se disponen de estos resultados. En el seguimiento tampoco se pudo realizar la determinación de biomarcadores de manera uniforme en todos los casos porque algunos se siguieron en otro centro, tres fallecieron antes de los 5 meses de vida y otros se dieron de alta a los 3 meses tras la resolución de la linfopenia.

Tabla 26. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo de Prematuros.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	7	7,86	5,94	5,50	3,50	15,50	12,00	1,50	16,00
3 meses	7	50,71	26,13	56,00	26,00	72,50	46,50	16,00	90,00
6 meses	1	116,00	.	116,00	116,00	116,00	0,00	116,00	116,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Min: valor mínimo. Máx: valor máximo.

Tabla 27. Valores iniciales y en el tiempo de biomarcadores inmunitarios en el grupo de Prematuros.

Prematuros* N = 7	Meses					
	0		3		6	
Biomarcador	A	NA	A	NA	A	NA
Linfocitos totales	4	3	-	5	-	1
Linfocitos T CD3+	4	3	-	5	-	1
Linfocitos T CD4+	2	4	-	1	-	1
Linfocitos T CD8+	2	4	-	1	-	1
Linfocitos B CD19+	1	5	-	1	-	1
Linfocitos NK CD56+	-	6	-	1	-	1
Linfocitos T CD4+ vírgenes	1**	4	-	-	-	-
Linfocitos T CD4+ RTE	-‡	2	-	-	-	1
TCR αβ	1	5	-	-	-	-
PHA	-	6	-	1	-	-
IgG	4	2	1	1	-	1
IgM	4	2	-	2	-	1
IgA	5	1	1	1	-	1

A: valor alterado (por debajo del límite inferior del intervalo de referencia). NA: valor no alterado. - Muestras no disponibles.

* Se dispone de los biomarcadores iniciales de linfocitos totales y linfocitos T CD3+ de todos los pacientes, pero en un caso el resto de los biomarcadores faltan por haber nacido en otro centro y no disponer de los datos. En cuanto al seguimiento hay pocas determinaciones de los diferentes biomarcadores porque en la mayoría de los casos se comprobó la resolución de la linfopenia con la determinación de TREC sin comprobar la evolución de los biomarcadores inicialmente alterados.

** No se realizó en dos pacientes, uno porque nació en otro centro y en otro por un problema de laboratorio.

‡ Cinco pacientes no presentan la determinación inicial de linfocitos T CD4+ RTE, uno de ellos porque nació en otro centro y no se disponía de este biomarcador y en los otros cuatro por problema de laboratorio y falta de volumen de sangre óptimo para realizar la determinación debido a la prematuridad.

4.7.4. Linfocitos T normales (n = 28)

Los resultados de TREC de estos pacientes se pueden observar en la [tabla 28](#). La mediana de TREC del cribado fue de 11,5 copias/ μ L y a los 3 meses alcanzó valores por encima del *cut-off* en los 23 pacientes evaluados, motivo por el que no se realizó más seguimiento de los valores de TREC.

Tabla 28. Valores de TREC del cribado y en el tiempo del grupo Linfocitos T normales.

TREC	N	Media	DE	Med	Q1	Q3	RIC	Mín	Máx
Cribado	28	11,61	4,00	11,50	9,00	14,75	5,75	4,50	19,00
3 meses	23	131,04	98,91	100,50	47,00	218,00	171,00	13,00	331,00

N: número de casos. DE: desviación estándar. Med: mediana. Q1: primer cuartil. Q3: tercer cuartil. RIC: rango intercuartílico. Mín: valor mínimo. Máx: valor máximo.

4.8

Biomarcadores inmunitarios y valor pronóstico según grupo diagnóstico

En este apartado se analizan diversos biomarcadores inmunitarios con el fin de explorar su comportamiento en los distintos grupos diagnósticos, excepto en IDCG/atimia congénita y linfocitos T normales, que ya estaban definidos por protocolo en la primera visita a la UCE, así como valorar su posible utilidad pronóstica. Para ello, se han considerado representativos los siguientes biomarcadores: linfocitos totales, linfocitos T CD3+ y CD4+, linfocitos B CD19+, TCR $\alpha\beta$, IgG e IgM.

4.8.1 Modelo de regresión logística

El valor de linfocitos totales mostró una AUC cercana a 0,5 en todos los grupos analizados, indicando ausencia de capacidad discriminativa. Además, el contraste de verosimilitud no fue significativo ($p=0,66$), por lo que la variable no aportó valor predictivo en el modelo ([figura 19](#)).

El valor de linfocitos T CD3+ mostró una asociación significativa con los diagnósticos ($p=0,037$), lo que indicó que este valor difería entre los grupos. Sin embargo, la capacidad discriminativa fue baja en los grupos LnoIDCG reversible, idiopática y sindrómica ($AUC \approx 0,60$), mientras que en el grupo de prematuros se observó una capacidad discriminativa aceptable ($AUC=0,75$), lo que sugirió que los linfocitos T CD3+ podrían presentar un valor predictivo especialmente en este grupo ([figura 20](#)).

Los valores de linfocitos T CD4+ no mostraron una asociación significativa con los cuatro grupos diagnósticos en el modelo de regresión logística ($p=0,33$), lo que indicó que dichos valores no diferían de manera relevante entre los grupos. La capacidad discriminativa fue escasa en los grupos LnoIDCG reversible,

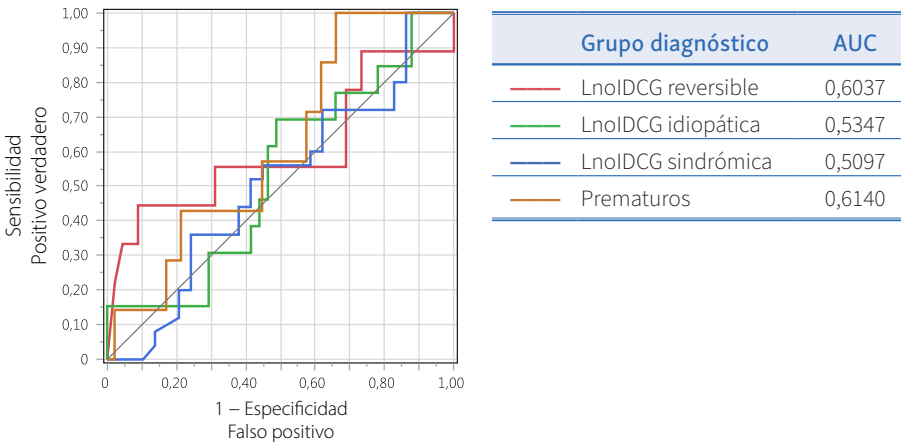


Figura 19. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos totales para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

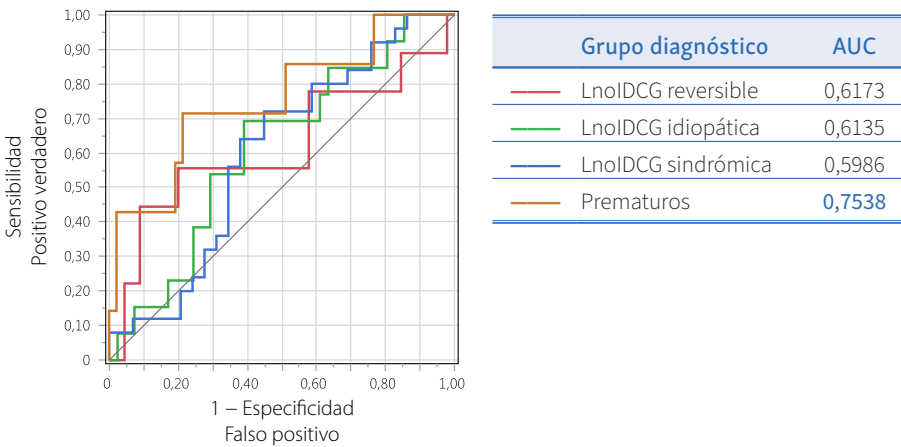


Figura 20. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos T CD3+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

idiopática y sintromica (AUC 0,53-0,64). Sin embargo, en el grupo de prematuros se observó de nuevo una discriminación moderada (AUC = 0,71) lo que sugirió que los linfocitos T CD4+ podrían presentar algún valor predictivo en este grupo (figura 21).

Del mismo modo, los linfocitos B CD19+ mostraron valores de AUC entre 0,55 y 0,66, lo que indicó una capacidad discriminativa muy limitada. Además, el contraste de verosimilitud no fue significativo ($p=0,157$), por lo que esta variable

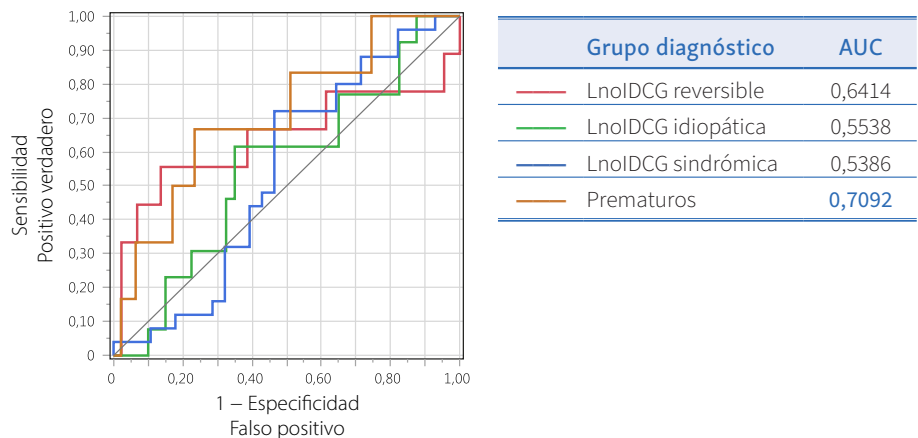


Figura 21. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos T CD4+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

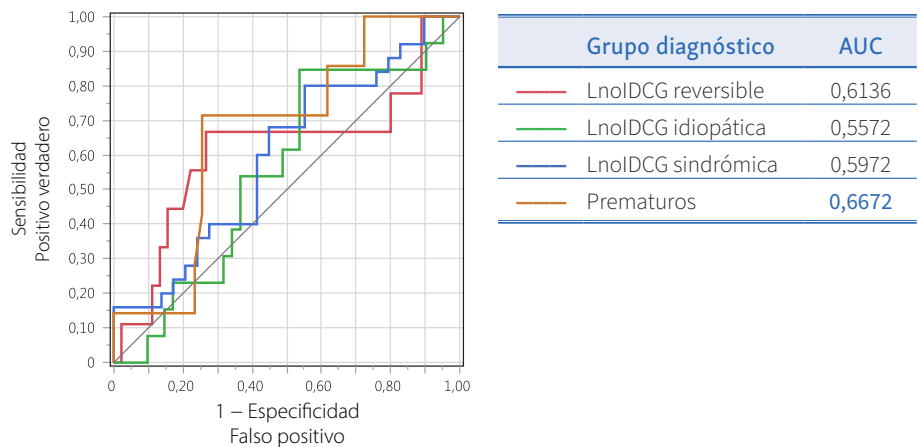


Figura 22. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de linfocitos B CD19+ para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

tampoco aportó valor predictivo al modelo de regresión logística. En el grupo de prematuros, los linfocitos B CD19+ mostraron una AUC=0,67, lo que indicó una capacidad discriminativa débil pero superior al azar y sugirió cierto valor predictivo en este grupo, aunque no suficiente para utilizarlos como único marcador (figura 22).

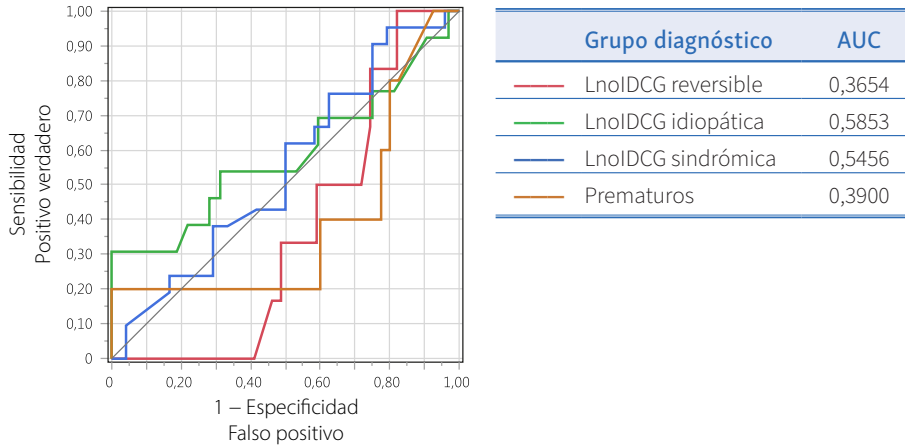


Figura 23. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de TCR $\alpha\beta$ para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

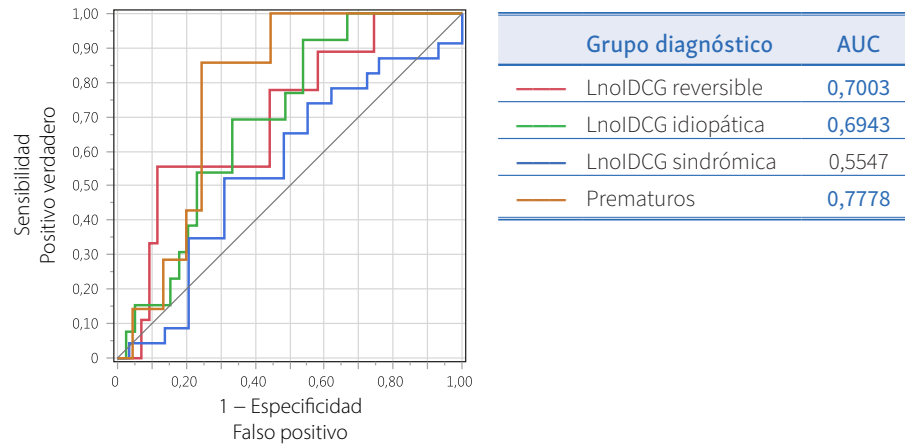


Figura 24. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de IgG para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

El porcentaje de TCR $\alpha\beta$ no mostró asociación significativa con los grupos diagnósticos en el modelo de regresión logística ($p=0,587$). Los valores de la AUC fueron muy bajos (0,36-0,59), es decir, sin capacidad discriminativa (figura 23).

Al evaluar la utilidad de los valores de Ig como biomarcadores predictivos, IgG mostró una asociación significativa con los diagnósticos ($p=0,0041$), lo que indicó que sus valores diferían entre los grupos. El análisis ROC mostró una

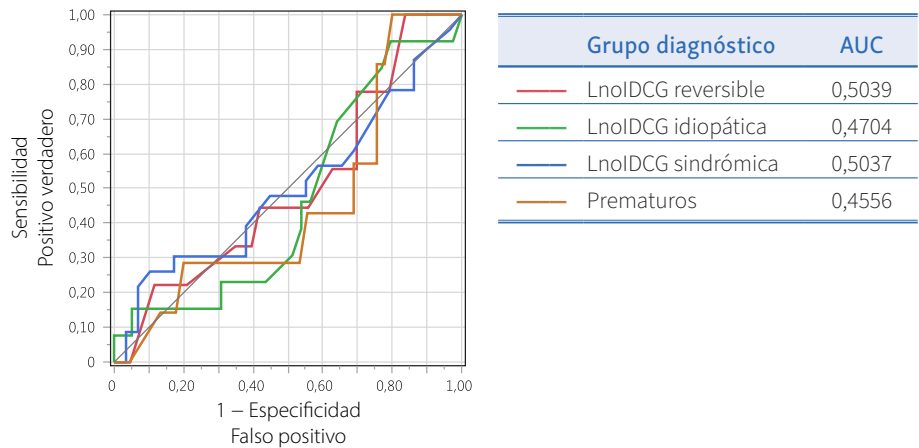


Figura 25. Curvas ROC del modelo de regresión logística basado en el recuento de IgM para la diferenciación de los grupos diagnósticos.

capacidad discriminativa aceptable entre los grupos reversible (AUC = 0,70) e idiopático (AUC = 0,69), baja en el grupo sintromico (AUC = 0,55) y elevada en el grupo de prematuros (AUC = 0,78), según se muestra en la [figura 24](#).

Los valores de IgM no mostraron una asociación significativa con los diagnósticos ($p=0,91$), y la AUC fue muy baja (0,45-0,50) lo que reflejó la ausencia de capacidad discriminativa ([figura 25](#)).

En conjunto estos resultados mostraron que, en nuestra cohorte, los biomarcadores celulares presentaron una capacidad discriminativa limitada entre los distintos grupos diagnósticos. Los linfocitos totales, los linfocitos B CD19+ y TCR $\alpha\beta$ no mostraron utilidad predictiva, mientras que los linfocitos T CD3+ y CD4+ solo alcanzaron un rendimiento moderado en el grupo de prematuros, sin relevancia clínica, dado que este grupo puede identificarse fácilmente por la edad gestacional. En relación con los biomarcadores humorales, la IgM no aportó información diagnóstica, mientras que la IgG mostró cierta capacidad discriminativa, especialmente en el grupo de prematuros y en los grupos reversible e idiopático. No obstante, su utilidad clínica también fue limitada, ya que estos diagnósticos pueden establecerse de forma clara desde la valoración clínica inicial, particularmente en los grupos reversible y prematuros. En conjunto, ninguno de los biomarcadores evaluados presentó un valor predictivo suficientemente robusto para su empleo clínico de manera independiente.

4.8.2 Análisis discriminante entre linfocitos T CD3+ e IgG

Aunque el análisis discriminante mostró un error global elevado (59,6 %), al analizar los resultados por grupos se observó que el modelo clasificó correctamente al 71 % de los prematuros (tabla 29). Esto significa que los linfocitos T CD3+ y la IgG fueron especialmente útiles para identificar a los prematuros, mientras que en el resto de los diagnósticos las diferencias inmunológicas fueron menos marcadas y la clasificación fue menos precisa.

Tabla 29. Proporción de casos clasificados en cada grupo diagnóstico por el modelo discriminante.

Diagnóstico programa de cribado	Tasa estimada			
	LnoIDCG reversible	LnoIDCG idiopática	LnoIDCG sindrómica	Prematuros
LnoIDCG reversible	0,444	0,222	0,222	0,111
LnoIDCG idiopática	0,077	0,538	0,231	0,154
LnoIDCG sindrómica	0,087	0,478	0,217	0,217
Prematuros	0,143	0,000	0,143	0,714

4.8.3 Correlación de linfocitos T CD4+ RTE y TREC iniciales y a los 3 y 6 meses en los grupos LnoIDCG y prematuros

Debido a la disponibilidad limitada de datos de seguimiento, el análisis de correlación entre los linfocitos T CD4+ RTE y TREC solo pudo realizarse en el momento inicial y únicamente en los grupos idiopático y sindrómico, ya que los grupos reversible y prematuros presentaron un número insuficiente de determinaciones. A pesar de esta limitación, se observó una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los linfocitos T CD4+ RTE y TREC en el momento inicial, tanto en los pacientes idiopáticos ($r=0,73$; $p=0,010$) como en

los sindrómicos ($r=0,68$; $p=0,002$). Estos resultados indicaron que valores más elevados de linfocitos T CD4+ RTE se asociaron con valores mayores de TREC, lo que reflejó la concordancia entre ambos marcadores como indicadores de la función tímica en el momento basal.

4.8.4 Correlación entre linfocitos totales y linfocitos T CD4+ vírgenes, RTE y TREC en el grupo LnoIDCG idiopática en el momento inicial y en el seguimiento

En la primera analítica los linfocitos totales mostraron una correlación con los linfocitos T CD4+ vírgenes ($r=0,6$; $p=0,086$) y RTE ($r=0,66$; $p=0,024$), más consistente que la observada con TREC. Después, durante en el seguimiento, no fue posible establecer conclusiones claras, ya que se observó una elevada variabilidad interindividual en los biomarcadores analizados.

4.9

Resultados de la encuesta de evaluación de la calidad asistencial recibida (PREMS)

Se contactó activamente con 79 de las 89 familias (89%). Los motivos de no contacto en las 10 familias restantes fueron el fallecimiento de los pacientes en las primeras semanas de vida ($n=7$) lo que impidió la realización de la primera visita reglada en la UCE, la pérdida de seguimiento ($n=2$) y falta de colaboración ($n=1$). De las 79 familias contactadas, 60 respondieron (76%). El 86 % de las personas que cumplimentaron la encuesta fueron las madres de los pacientes, en su mayoría de nacionalidad española (66 %) y con una media de edad de 35 ± 7 años. En el 57% de los casos al menos uno de los progenitores tenía una nacionalidad diferente a la española.

La [tabla 30](#) detalla las preguntas y los resultados de la encuesta. A continuación, se presentan las respuestas con mayor detalle y estructuradas por apartados.

1. Notificación del cribado neonatal positivo

La llamada de los profesionales médicos a las familias para informar del resultado del cribado neonatal y la necesidad de acudir a la UCE se realizó entre los 7 y 10 días de vida del RN. Este un momento crucial en el que la familia aún se está adaptando a la nueva situación tras el nacimiento de la criatura.

El 95 % de las familias consideraron que la información recibida en la primera llamada para notificarles el resultado del cribado fue adecuada para entender de qué se trataba este resultado. Respecto a si las familias conocían la enfermedad de la IDCG o el denominado «niño burbuja» antes de esta primera llamada, el 73 % respondió que no la conocían. El 91 % de los encuestados consideraron que es beneficioso que la IDCG se incluya dentro de los PCN.

Tabla 30. Respuestas de la encuesta de percepción de calidad asistencial recibida según cada apartado.

APARTADO/Preguntas	1-3	4-5	Ns/Nc
1. Notificación del cribado neonatal positivo			
En la llamada telefónica que recibió para informarle de que la prueba de cribado neonatal salió alterada, ¿la información que se le dio fue adecuada para poder entender de qué se trataba?	3,4%	95%	1,6%
¿Ya conocía antes de la visita en el hospital que la enfermedad llamada inmunodeficiencia combinada grave o «niño burbuja» estaba incluida en el PCN de Cataluña?	73,3%	25%	1,7%
¿Considera que es bueno que la inmunodeficiencia combinada grave o «niño burbuja» esté incluida dentro del cribado neonatal de todos los recién nacidos para poder hacer un diagnóstico precoz?	0%	91,7%	8,3%
2. Primera visita al hospital			
¿La primera visita en el hospital fue lo suficientemente rápida tras la llamada?	1,7%	98,3%	0%
¿En la primera visita en el hospital se le explicaron con claridad los posibles diagnósticos en el recién nacido?	1,7%	96,6%	1,7%
¿En la primera visita en el hospital se le explicó con claridad el plan y los estudios que se iban a realizar al recién nacido?	0%	100%	0%
¿La información que se le dio en esa primera visita se hizo de una manera comprensible?	0%	96,7%	3,3%
3. Atención por los especialistas de la salud			
¿Considera que es bueno que dentro del equipo de profesionales que le atendió en el hospital esté incluido un profesional en enfermería?	5%	93,3%	1,7%
¿Considera que es bueno que dentro del equipo de profesionales que le atendió en el hospital esté incluido un profesional en psicología?	5%	95%	0%
¿Considera que el equipo multidisciplinar que le atendió en la primera visita y en las visitas sucesivas mostraba comprensión ante la situación en la que se encontraban?	0%	100%	0%
¿Considera que en estas visitas en el hospital se debería incorporar una persona especializada en trabajo social?	8,3%	90%	1,7%

Tabla 30. Continuación.

APARTADO/Preguntas	1-3	4-5	Ns/Nc
4. Resultados de las pruebas			
¿Los resultados de la primera analítica para descartar o confirmar la enfermedad del «niño burbuja» los recibió de manera rápida?	0%	98,3%	1,7%
¿Los resultados de la primera analítica se le dieron de manera clara y comprensible?	3,3%	95%	1,7%
5. Hospitalización			
En el caso de haber requerido ingreso hospitalario a raíz del diagnóstico de la primera visita, ¿la información recibida sobre este tema se hizo de una manera adecuada?	16%	33%	51%
En el caso de haber requerido ingreso hospitalario a raíz del diagnóstico de la primera visita, ¿el procedimiento del ingreso se hizo de una manera adecuada?	16%	33%	51%
6. Seguimiento			
¿El seguimiento posterior del recién nacido hasta darle el alta o hasta llegar a un diagnóstico ha sido adecuado?	1,7%	96,6%	1,7%
En el caso de que el recién nacido haya tenido otra enfermedad diferente a la del «niño burbuja», ¿cree que la derivación a los diferentes especialistas se ha hecho adecuadamente?	5%	71,7%	23,3%
¿Ha tenido facilidad para contactar con el equipo de profesionales de la unidad de inmunología pediátrica para resolver dudas?	1,7%	95%	3,3%

1-3: en desacuerdo-neutral; 4-5: de acuerdo-totalmente de acuerdo; Ns/Nc: no sabe/no contesta

2. Primera visita al hospital

En esta primera visita la mayoría de las familias respondieron de manera positiva a diferentes aspectos, tales como: visita rápida presencial en la UCE tras la llamada telefónica (98%), explicación clara de todos los posibles diagnósticos (96%), explicación de los estudio necesarios (100%) e información proporcionada de una manera comprensible (96%).

3. Atención por los especialistas de la salud

Esta primera visita a la UCE siempre se realizó por un equipo multidisciplinar que incluyó al profesional de pediatra especialista en inmunología, enfermería referente y psicología. El acompañamiento psicológico a la familia no solo se realizó en esta primera visita sino en todo el seguimiento, tanto en forma de visitas presenciales como telemáticas, ajustando la periodicidad y la manera de realizarlas a las características individuales de cada familia.

Más del 90% de las familias consideraron que era positivo que entre los profesionales que atendieron al paciente en la UCE se incluyera un profesional de enfermería y de psicología. Asimismo, el 90% consideró beneficiosa la incorporación de un trabajador social al equipo de profesionales. En el 100% de los casos los encuestados respondieron afirmativamente a la pregunta relativa a si los profesionales de la salud mostraban comprensión ante la situación del paciente y la familia.

4. Resultados de las pruebas

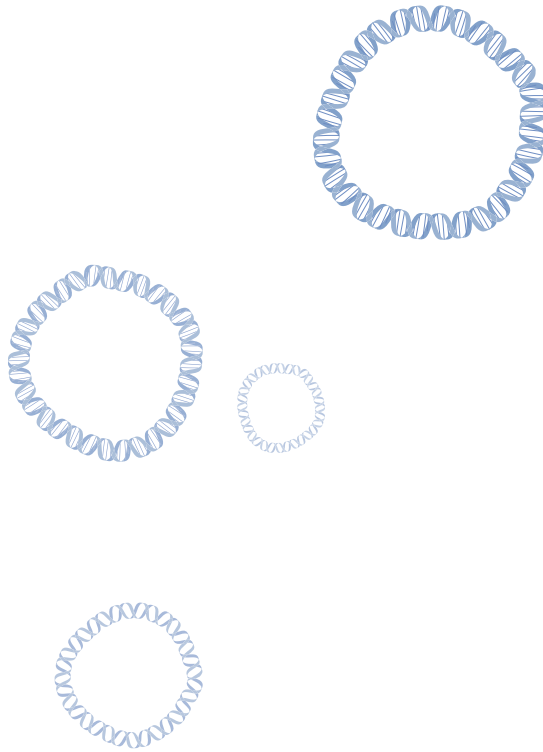
Los encuestados respondieron en el 98% que los resultados se dieron de manera rápida y en un 95% se comunicaron clara y comprensiblemente.

5. Hospitalización

Seis pacientes, todos pertenecientes al grupo de IDCG/atimia congénita, requirieron ingreso, hospitalario en 5/6 casos y domiciliario en 1/6 casos. Acerca de la percepción sobre la idoneidad de la información recibida y del procedimiento de ingreso, un tercio de las familias la percibió adecuadamente, aunque la mitad de ellas no aportaron información al respecto.

6. Seguimiento

El 96% de las familias contestaron que el seguimiento del paciente hasta el alta o un diagnóstico definitivo había sido adecuado. Si hubo que derivar al paciente a otros especialistas, el 71% de las familias consideraron que se había hecho de la mejor manera, dos familias respondieron de manera neutral y una de manera desfavorable. En lo que concierne a la facilidad para contactar con el equipo de la UCE y resolver dudas u otras cuestiones, el 95% respondió favorablemente.



5

Discusión

5.1

Evaluación integral del cribado neonatal de la IDCG en Cataluña

El cribado neonatal universal para la IDCG ha transformado de manera decisiva el abordaje clínico y epidemiológico de esta enfermedad, permitiendo su identificación en los primeros días de vida y modificando de forma sustancial el pronóstico de estos pacientes. El presente trabajo recoge los resultados de la implementación del primer programa universal de cribado neonatal para la IDCG en Europa. Mas allá de la descripción de las características clínicas, la evolución y el tratamiento de los pacientes con IDCG/atimia congénita, nuestro estudio proporciona información detallada sobre el protocolo diagnóstico inicial y el seguimiento clínico de estos pacientes, recogiendo una cohorte bien caracterizada y con datos de alto interés científico. A diferencia de los estudios publicados en otros países, que se centran exclusivamente en los resultados de sus PCN para la IDCG (69, 144, 146, 148, 149), este trabajo ofrece además una oportunidad única para analizar en profundidad una amplia cohorte de RN con LnoIDCG. Este grupo escasamente caracterizado hasta el momento continúa planteando importantes interrogantes clínicos e inmunológicos en relación con su evolución y seguimiento a medio y largo plazo.

5.1.1. Rendimiento del programa

La experiencia en Cataluña con el cribado neonatal para la IDCG se enmarca en un contexto europeo en expansión, en el que cada vez más países incorporan esta enfermedad dentro de sus programas de detección universal. En Europa el cribado para la IDCG está implementado en 18 países y en dos regiones, además de que otros cuatro países están desarrollando estudios piloto. En total, en 2024 se evaluaron más de 2 500 000 RN (64).

En el contexto de esta tesis, durante el periodo estudiado se analizaron 365 831 RN, lo que sitúa esta cohorte entre las más amplias a nivel europeo cuando se compara con programas de cribado de regiones o países con una población similar o menor que la de Cataluña, como Toscana, con 94 319 RN (138), o Dinamarca, con 54 000 RN (149). Además, estos programas llevan menos tiempo de implementación del cribado de la IDCG y, por lo tanto, un menor número de RN evaluados, lo que contextualiza la magnitud de la cohorte analizada en nuestro estudio.

La proporción de RN con cribado positivo fue del 0,02 % (89 de los 365 831 RN analizados), una cifra consistente con la literatura (69). En relación con el rendimiento global del programa, y tal como se ha expuesto en los resultados, el VPP fue del 6,7 %, y aumentó hasta el 60,7 % si se incluían los casos clasificados como LnoIDCG. Aunque este VPP se sitúa por debajo del 20 % recomendado internacionalmente como indicador de rendimiento adecuado de los PCN (177), es necesario contextualizarlo dentro del diseño estratégico del mismo. En este PCN se mantiene un *cut-off* conservador, no solo porque el número absoluto de derivaciones a la UCE es reducido y manejable (15 pacientes/año), sino porque esta estrategia permite detectar casos con valores no indetectables de TREC, clínicamente relevantes y que podrían quedar fuera del cribado con un *cut-off* más restrictivo. El caso NBS_46 (déficit de PNP), con una concentración de TREC de 3,5 copias/ μ L, constituye un claro ejemplo de ello: una reducción del *cut-off* incrementa el VPP, pero a expensas de no identificar este tipo de formas graves y potencialmente tratables. Por su parte, la tasa de FP fue del 0,008 % situándose por debajo del umbral del 0,3 % considerado aceptable en los PCN (68).

Esta eficiencia global resulta particularmente relevante si se compara con otros PCN ya consolidados. La fibrosis quística, por ejemplo, presenta un VPP del 3,9 % y tasas de FP 0,12 % en el mismo periodo, lo que se traduce en un mayor volumen de derivaciones; aun así, se considera una estrategia plenamente justificada desde el punto de vista de la salud pública. En contraste, el cribado de la IDCG en Cataluña mantiene una tasa de FP equiparable a la del hipotiroidismo congénito (0,013 %), situándose entre los programas con mejor rendimiento global. En términos absolutos, se derivaron 89 pacientes de un total de 365 831 RN analizados, lo que corresponde a una media aproximada de 15 pacientes anuales en un contexto de unos 60 000 nacimientos por año. Este volumen configura una carga asistencial asumible para la UCE y compatible con una respuesta clínica rápida y de alta calidad.

En conjunto, estos resultados —ya discutidos parcialmente en apartados previos— refuerzan la idea de que la elevada eficiencia del programa deriva del

enfoque centrado en una única condición minoritaria y del uso de un *cut-off* específicamente optimizado para maximizar la detección de la IDCG, incluso en aquellos casos con TREC no indetectables. Este equilibrio entre sensibilidad, especificidad y viabilidad operativa constituye uno de los pilares que explican la sostenibilidad de este PCN y su alineación con los estándares internacionales de excelencia.

Respecto al circuito asistencial, este demostró una eficiencia singular: la mediana entre la comunicación del cribado positivo y la primera valoración clínica en la UCE (presencial o a distancia) fue de dos días, y se redujo a un día (RIC: 0) para los casos con sospecha de IDCG/atimia congénita. Este tiempo es comparable con programas de referencia como el de California (68) y es significativamente inferior a los 6 días del de Israel (72), lo que resalta la coordinación entre el laboratorio de referencia y la UCE.

5.1.2. Impacto clínico y caracterización demográfica y genética de la cohorte

La incidencia de la IDCG/atimia congénita obtenida, 1:61 078 RN, se situó dentro del rango descrito a nivel internacional, con valores comparables a los comunicados en países como Alemania, Nueva Zelanda, Suecia, Dinamarca y la región de Ontario (69, 144, 146, 148, 149), con excepción de regiones con alta consanguinidad como Israel (72, 180) Palestina (73), Turquía (75) Omán (82) o Arabia Saudí (76), donde la incidencia se incrementa de manera significativa. Este patrón refleja la influencia de factores poblacionales, genéticos y socioculturales en la prevalencia de esta enfermedad.

El origen poblacional de la cohorte es representativo de la realidad demográfica de Cataluña (175). En los pacientes con IDCG/atimia congénita se observó mayor frecuencia de un origen norteafricano o de Oriente Medio, coherente con las tasas más elevadas de consanguinidad descritas en estas regiones en las cuales predominan enfermedades genéticas de herencia autosómica recesiva y entre ellas, la IDCG. La consanguinidad global de la cohorte fue del 11,4%, pero alcanzó el 50% entre los pacientes IDCG/atimia congénita, muy por encima del 3-4% descrito para España (176), lo que refuerza su papel como factor de riesgo (76).

Estos hallazgos respaldan la necesidad de desarrollar estrategias preventivas adaptadas al contexto local, especialmente centradas en la educación sanitaria, programas educativos y el asesoramiento genético dirigido a poblaciones con

mayor prevalencia de consanguinidad (181). En nuestro medio estas intervenciones podrían incluir programas de sensibilización culturalmente adaptados, refuerzo del acceso al consejo genético y la identificación precoz de familias en riesgo social, con el objetivo de reducir el impacto de estas patologías desde una perspectiva de salud pública.

Los antecedentes familiares de ECI se identificaron únicamente en tres RN, de los cuales uno pertenecía al grupo con IDCG/atimia congénita, lo que permitió orientar hacia un diagnóstico precoz. Estos hallazgos confirmaron que el cribado universal es la única vía efectiva para lograr una identificación temprana.

Las variables demográficas de edad gestacional y peso al nacimiento no mostraron variaciones significativas entre grupos, salvo en los casos de linfopenia reversible asociada a quilotórax congénito, donde la media de la edad gestacional fue de 34,6 semanas, concordante con un RN prematuro, y en consonancia con la literatura que describe elevada frecuencia de prematuridad en esta condición (182).

Como se ha señalado previamente, antes de la implantación del cribado neonatal la supervivencia de los pacientes con IDCG en Cataluña se situaba aproximadamente en el 43%, fuertemente condicionada por complicaciones infecciosas que aparecían antes del diagnóstico y del acceso al tratamiento. Tras la implantación del cribado la supervivencia aumentó al 83% (5/6). Esta mejora observada tras la introducción del cribado es notable y sostenida, y muestra el beneficio de la implantación del PCN de la IDCG. Otro aspecto relevante fue la identificación de ciertas condiciones maternas durante el embarazo en algunos RN del grupo de linfocitos T normales y de LnoIDCG: infecciones virales y parasitarias, LES, diabetes *mellitus* tipo MODY 2 y exposición a antimicrobianos. Ninguna de estas condiciones, salvo la diabetes *mellitus* (34), tiene evidencia consolidada sobre su influencia en los valores de TREC. Estos hallazgos sugieren la importancia de la descripción de estas características en otras cohortes, así como futuros estudios que evalúen posibles asociaciones no descritas.

En este contexto, resulta pertinente mencionar el papel emergente de los KREC, otro biomarcador que diversos programas están incorporando de forma complementaria a los TREC, con el objetivo de ampliar la detección hacia ECI humorales o combinados (183). Sin embargo, su interpretación puede ser más compleja, ya que los linfocitos B muestran una mayor susceptibilidad a la apoptosis inducida por determinados fármacos, como azatioprina, en comparación con los linfocitos T (184), lo que podría generar alteraciones transitorias en los valores de KREC y, en consecuencia, aumentar el número de resultados dudosos o falsamente patológicos. Aunque la estrategia dual TREC/KREC incrementa el espectro de

condiciones detectables, también conlleva un aumento en los costes del cribado y en la carga asistencial. Por este motivo, numerosos países continúan optando por mantener TREC como biomarcador principal en los programas universales de cribado neonatal. Igualmente, la tendencia actual sugiere que en los próximos cinco años la mayoría de los PCN para la IDCG, incorporarán técnicas PCR múltiple que incluyan la determinación de TREC, KREC y *SMN1* (185).

En nuestra cohorte, las serologías maternas frente a CMV fueron positivas en todos los casos evaluados, incluidos los cinco pacientes con IDCG/atimia congénita en los que se determinó; el sexto caso no se estudió porque recibía lactancia artificial exclusiva. Este hallazgo subraya la necesidad de incorporar de forma sistemática la serología materna frente a CMV en el proceso diagnóstico, dado que la literatura describe un riesgo significativo de transmisión posnatal de CMV a través de la lactancia materna en estos RN inmunodeprimidos. Por este motivo, en situaciones de seropositividad de la madre se recomienda suspender la lactancia materna como medida preventiva eficaz para evitar una infección especialmente grave en este contexto (186). Esta estrategia complementa las medidas de aislamiento y profilaxis comentadas previamente, constituyendo un pilar esencial en la reducción del riesgo infeccioso antes de la intervención curativa.

Finalmente, se identificaron alteraciones fenotípicas en el 25 % de los RN, principalmente en aquellos con síndromes genéticos como la delección 22q11.2 o síndrome de Down. La detección de estas anomalías estuvo favorecida por la experiencia clínica acumulada de la UCE que actúa como centro de referencia dentro del circuito asistencial y concentra un volumen elevado de casos. Esta centralización constituye una de las fortalezas del programa, ya que permite reconocer de forma temprana signos fenotípicos sutiles, facilitando un diagnóstico más rápido y una derivación adecuada a las especialidades correspondientes. Ninguno de los casos de IDCG/atimia congénita presentó rasgos fenotípicos identificables al nacimiento, lo que subraya aún más la importancia de disponer de un cribado universal independiente del examen físico para identificar a estos pacientes.

Respecto a los estudios genéticos, se empleó un enfoque escalonado basado en array-CGH, paneles de secuenciación dirigida, WES, WGS y confirmación por Sanger lo que implica un algoritmo diagnóstico plenamente alineado con las guías internacionales actuales (64, 187). La elección de cada una de estas técnicas depende tanto de la sospecha clínica como de la disponibilidad de recursos y la infraestructura tecnológica de cada centro.

El panel de secuenciación dirigida mostró un rendimiento diagnóstico elevado en nuestra cohorte (41 %), permitiendo el diagnóstico genético en cuatro de los

seis pacientes del grupo IDCG/atimia congénita. Estos resultados están en consonancia con lo descrito en otros PCN (188), aunque su capacidad diagnóstica está condicionada por la selección de los genes incluidos. Dado que la descripción de nuevos genes asociados a los ECI es continua (2), es frecuente que algunos pacientes permanezcan sin diagnóstico genético tras esta primera aproximación y que el WES proporcione diagnósticos adicionales ante fenotipos complejos o inciertos (189), como ocurrió en el nuestro paciente NBS_85 (*FOXI3*).

En este contexto, cabe destacar que es recomendable un reanálisis periódico experto de los estudios genéticos, tanto WES como WGS, ya que la identificación de nuevos genes y la mejora en la interpretación de variantes permiten resolver casos previamente no diagnosticados. El WGS, pese a su mayor capacidad para identificar variantes intrónicas o estructurales (190), sigue siendo de uso limitado en el cribado y tampoco garantiza la detección de todas las alteraciones genéticas, ya que determinadas variantes intrónicas no estudiadas o mecanismos epigenéticos como la metilación, pueden escapar a su identificación. No obstante, experiencias pioneras como la noruega (191) anticipan nuevas direcciones hacia la integración de la genómica en programas poblacionales y representa un cambio de paradigma hacia un modelo de cribado basado en información genómica primaria. Este enfoque, si bien promete mejorar la precisión diagnóstica y reducir el tiempo hasta el diagnóstico, plantea también desafíos éticos, técnicos y de sostenibilidad que deben ser cuidadosamente evaluados antes de su implementación generalizada.

El array-CGH mantuvo un alto rendimiento para la detección de la delección 22q11.2, en parte atribuible al perfil clínico de los pacientes estudiados, confirmando la sospecha en 7/15 casos, lo que pone de manifiesto su elevada utilidad en contextos clínicos bien seleccionados.

En síntesis, los resultados de este apartado refuerzan que la estrategia diagnóstica genética escalonada constituye el enfoque más eficiente y sostenible en el contexto actual. Sin embargo, la evolución tecnológica y las experiencias de otros países apuntan hacia un futuro en el que el cribado neonatal pueda basarse directamente en técnicas genómicas integrales, redefiniendo los modelos tradicionales de detección precoz de los ECI y otras enfermedades congénitas.

5.2

Caracterización de la cohorte de pacientes con IDCG/atimia congénita

5.2.1. Incidencia, perfil inmunológico y genético

La incidencia observada en nuestra cohorte para la IDCG/atimia congénita durante los seis años de cribado fue de 1:61 078 RN, ligeramente inferior a la descrita en otros programas internacionales de escala comparable. California, con casi un millón de RN cribados, reportó una incidencia de 1:49 700 RN (192) y el programa alemán, con 1,9 millones de nacimientos, estimó una incidencia de 1:41 000 RN (69). Estas diferencias podrían explicarse, al menos en parte, por el tamaño de las poblaciones cribadas y el tiempo de implementación del PCN en cada área geográfica, ya que en zonas con programas aún en expansión o con poblaciones más pequeñas, como es nuestro caso, se puede infraestimar la incidencia real de la enfermedad, especialmente durante las primeras fases de implementación del programa. En nuestro entorno, a medida que ha avanzado la cobertura del cribado, la incidencia estimada se ha ajustado y en el año 2025 fue de 1:40 683 RN. Estos datos respaldan de manera sólida la necesidad de incorporar la detección de la IDCG en todos los PCN de las distintas CC.AA, ya que según el análisis de coste-efectividad del 2020, este cribado resulta una intervención viable desde el punto de vista económico siempre que se mantengan costes razonables por prueba y una incidencia aproximada de 1:50 000. Cabe destacar que durante nuestro periodo de estudio y hasta el 31 de diciembre de 2025, todos los pacientes diagnosticados de IDCG/atimia congénita fueron identificados mediante el cribado neonatal, sin haberse detectado ningún caso falso negativo en dicho periodo.

Todos los pacientes con IDCG/atimia congénita presentaron TREC indetectables, lo que confirma el extraordinario VPP de este biomarcador. Según la literatura, los valores entre 0 y 3 copias/ μ L (44) o entre 0 y 5 copias/ μ L (192) se consideran prácticamente patognomónicos de IDCG. Nuestros resultados se

alinearon con esta evidencia; sin embargo, es importante señalar que TREC muy disminuidos no son exclusivos de la IDCG. En nuestra cohorte, por ejemplo, identificamos un paciente con una delección 22q11.2 y dos con AT que presentaban una concentración de TREC de 3 copias/ μ L. Esta circunstancia subraya la necesidad de interpretar los TREC en el contexto clínico y genético de cada paciente. Aun así, el hallazgo de TREC extremadamente disminuido permitió instaurar de forma precoz medidas de prevención como el aislamiento protector en hospital o domicilio, la suspensión de lactancia materna en el caso de madres seropositivas para CMV y la profilaxis antimicrobiana, desde el primer contacto clínico, sin necesidad de esperar el resto de resultados del protocolo diagnóstico.

En el hemograma basal, todos los pacientes mostraron linfopenia significativa por debajo del intervalo de referencia, con la mediana más baja de toda la cohorte ($0,91 \times 10^9$ células/L, RIC: 1). Este hallazgo reproduce lo descrito previamente en la literatura, donde la linfopenia ($< 1-1,5 \times 10^9$ células/L) está presente en el 90% de los casos de IDCG (88), por lo que es un biomarcador a tener muy en cuenta y que debe hacernos sospechar esta entidad. Los linfocitos T CD4+ vírgenes también se encontraban disminuidos de manera consistente, lo cual es esperable dada la buena correlación que tienen con la producción de linfocitos T por parte del timo (193) y, por lo tanto, con los TREC.

Por el contrario, los linfocitos NK CD56+ se mantuvieron dentro del intervalo de referencia y en discrepancia con los inmunofenotipos T-B+NK- y T-B-NK- asociados a variantes patogénicas en *IL2RG* y *PNP* (194, 195). No obstante, la literatura describe casos de pacientes con IDCG debida a variantes patogénicas en *IL2RG* que presentan un inmunofenotipo T-B+NK+ (196, 197), y ello sugiere que los linfocitos NK CD56+ pueden ser variables en esta entidad. En este contexto, nuestros hallazgos se alinean con dicha variabilidad descrita, reforzando la idea de que algunos defectos moleculares no se ajustan estrictamente a los patrones inmunofenotípicos tradicionales. Esta observación respalda las propuestas de ciertos autores que abogan por una clasificación basada únicamente en los linfocitos T CD3+ y B CD19+ (198).

Resultan relevantes las particularidades del paciente portador de la variante patogénica en *PNP* (NBS_46), dado que constituye el único caso de este tipo dentro de la cohorte. En este paciente los valores de linfocitos T CD8+ vírgenes y TCR $\alpha\beta$ se situaron dentro del intervalo de referencia. Este hallazgo podría explicarse por el carácter progresivo de la toxicidad sobre los linfocitos T debido a la acumulación gradual de metabolitos derivados de las purinas (199).

En cinco de los seis pacientes (83%) se identificó una causa genética, una proporción ligeramente inferior a la descrita en otros programas donde también se describen casos sin confirmación molecular incluso tras el estudio con técnicas genéticas avanzadas (44, 69). Las variantes patogénicas identificadas correspondieron a *RAG2* (n=2), *IL2RG* (n=1), *PNP* (n=1) y *FOXI3* (n=1). La elevada consanguinidad observada en este grupo (50%) justificaría la mayor frecuencia de defectos autosómicos recesivos, como los asociados a *RAG2*. Este patrón coincide con lo descrito en regiones donde la consanguinidad es habitual, como Oriente Próximo y Medio, donde la incidencia de IDCG es notablemente superior: 1:29 000-1:35 000 en Israel-Palestina, 1:10 000 en Turquía, 1:22 000 en Omán y 1:2 900 en Arabia Saudí, debido al predominio de variantes autosómicas recesivas (72-76, 82). También las poblaciones genéticamente aisladas, como los nativos americanos navajos, muestran incidencias extraordinariamente elevadas, alrededor de 1:2 000, asociadas a un claro efecto fundador en el gen *DCLRE1C* (77).

Este patrón epidemiológico se refleja también en la distribución molecular de las causas genéticas de la IDCG. Así, estudios recientes realizados en Israel y Palestina muestran un predominio de defectos autosómicos recesivos, especialmente aquellos relacionados con los genes *RAG1* y *RAG2*, responsables del 20% y 24% de los casos, respectivamente, y alcanzando porcentajes aún más elevados en la población palestina (23% y 34%) (73). Los datos procedentes de Omán, donde el gen *RAG1* se identifica en el 13,9% de los casos, refuerzan esta tendencia (82). A pesar de que las variantes patogénicas en el gen *IL2RG* continúan siendo la causa global más frecuente de IDCG (79, 80), múltiples cohortes europeas y de Oriente Medio están documentando un incremento relativo de las formas autosómicas recesivas, en particular *RAG1/RAG2*. Este cambio puede atribuirse tanto a factores demográficos como al incremento de la proporción de población procedente de áreas con elevada consanguinidad debido a los movimientos migratorios, así como a la mejora en las técnicas diagnósticas, que permiten identificar formas atípicas de IDCG previamente infradiagnosticadas, incluidas aquellas de inicio tardío y con manifestaciones autoinmunes (200). En conjunto, nuestros resultados se alinean con estas tendencias, mostrando una distribución genética influida por el contexto demográfico y por la mayor capacidad para detectar variantes autosómicas recesivas.

5.2.2. Resultados terapéuticos

Desde el punto de vista clínico, la evolución fue favorable en 5 de los 6 pacientes, con una supervivencia global del 83% y un seguimiento que osciló entre 2,5 y 7 años. El único fallecimiento (NBS_72) se produjo a los seis meses post-TPH, como consecuencia de una anemia hemolítica autoinmune grave, una complicación descrita en una proporción del 1-12% según la literatura (201). Los resultados obtenidos son comparables a los descritos en otras series internacionales de pacientes con IDCG (79, 81, 202). Es especialmente relevante que ninguno de los pacientes presentó una infección antes del tratamiento curativo, principal factor de riesgo de mortalidad y morbilidad (42), un hallazgo que contrasta con lo descrito en otros estudios (202) y que pone de manifiesto el impacto directo del cribado en la prevención de estas complicaciones. En 2025, con un total acumulado de 13 pacientes diagnosticados de una IDCG/atimia congénita, la supervivencia fue del 92%; sin embargo, dado que el tiempo medio de seguimiento fue menor que el de la cohorte inicialmente estudiada, estos datos deben interpretarse con cautela.

Aunque el TPH constituyó la primera alternativa curativa en cinco de los seis pacientes, en NBS_76 (portador de una variante patogénica en *IL2RG*), se optó por la terapia génica ante la ausencia de un donante compatible, en consonancia con los avances más recientes en este campo y con resultados altamente satisfactorios (203, 204). Este ejemplo pone de relieve el potencial de esta terapia como una estrategia curativa innovadora y de alta eficacia, cuyo desarrollo requiere un firme apoyo a la investigación traslacional. El caso con atimia congénita (NBS_85), tal y como se ha descrito, previamente, recibió un TT a los seis meses de edad, logrando la curación de su inmunodeficiencia y una reconstitución inmunológica completa a los 12 meses. Dado que estos dos pacientes fueron tratados en hospital GOSH de Londres, resulta importante disponer de circuitos asistenciales ágiles y bien coordinados, integrados en redes nacionales, europeas e internacionales, que garanticen el acceso equitativo de los pacientes a estas terapias avanzadas.

En cuanto a la reconstitución inmunológica, todos los pacientes mostraron una recuperación adecuada de la inmunidad adaptativa, evaluada mediante distintos biomarcadores y evidenciada por el incremento progresivo de los linfocitos totales y la recuperación de valores dentro del intervalo de referencia de los linfocitos T CD3+ y CD4+ a partir de los 12 meses del TPH. La recuperación progresiva de las poblaciones T vírgenes y de TCR $\alpha\beta$ tras el tratamiento, sugiere también una reconstitución eficiente de la linfopoyesis, elemento clave para una inmunidad T funcional a largo plazo. La reconstitución de los linfocitos B CD19+ fue

más heterogénea, algo ya observado en otras series y especialmente en pacientes con defectos profundos de recombinación. En este sentido, el paciente NBS_43-*RAG2* no ha alcanzado valores de linfocitos B CD19+ dentro del intervalo de referencia, lo que ha condicionado una hipogammaglobulinemia secundaria y la necesidad de mantener tratamiento sustitutivo con Ig subcutáneas a los 5,5 años post-TPH (tabla 18). Estos hallazgos son coherentes con lo descrito en las variantes patogénicas en *RAG* que se pueden asociar con más frecuencia a una pobre recuperación de linfocitos B CD19+ postrasplante (205). Del mismo modo, el elevado quimerismo alcanzado en los pacientes trasplantados (4/4) y el aumento de TREC por encima del *cut-off* (5/6), refuerza la adecuada restauración de las poblaciones mieloide y linfoide y la eficacia global del abordaje terapéutico. Solo el paciente NBS_46-*PNP* presentó TREC por debajo del *cut-off* (18 copias/ μ L), que se atribuyó a presentar una quimera mixta de 86% de linfocitos del donante.

En conjunto, estos datos indican una reconstitución inmunológica robusta y sostenida, aunque con variabilidad esperable entre los diferentes subtipos de poblaciones, particularmente los linfocitos B CD19+, lo que subraya la importancia del seguimiento prolongado y de la individualización del control inmunológico.

5.3

Otros grupos diagnósticos: perfil inmunológico y evolución

El grupo de LnoIDCG fue el más numeroso y representó el 54% de los casos con cribado neonatal alterado, en concordancia con lo descrito en otras cohortes como las de California (80) y Alemania (69). En este apartado se incluyen las linfopenias de causa sindrómica, reversible e idiopática.

5.3.1 LnoIDCG sindrómica

Es el grupo diagnóstico más frecuente de LnoIDCG. La delección 22q11.2 fue la entidad más prevalente y consistente con lo comunicado en diferentes series previas (44, 72, 192, 206). El síndrome de delección 22q11.2 constituye una condición relativamente frecuente, con una prevalencia de 1:2150 (207), cuya identificación precoz resulta esencial, incluso en pacientes con manifestaciones fenotípicas sutiles. En este contexto, la experiencia acumulada por la UCE, junto con la detección inicial de una linfopenia global con afectación predominante de la población T —aunque sin un patrón inmunofenotípico específico—, puede facilitar la sospecha clínica y orientar de forma temprana hacia la realización de estudios genéticos dirigidos, como el array-CGH. Esta estrategia diagnóstica permite evitar pruebas innecesarias, como paneles de secuenciación dirigida o estudios de exoma, que pueden retrasar el diagnóstico, incrementar la carga emocional familiar y un mayor consumo de recursos sanitarios. Dado que en esta entidad la detección temprana se asocia a una evolución clínica más favorable, un diagnóstico precoz permite instaurar oportunamente un plan integral de cuidados que incluya la prevención de complicaciones multisistémicas, programas de rehabilitación y apoyo escolar, un calendario vacunal individualizado y un adecuado asesoramiento genético (54, 208).

Desde el punto de vista inmunológico, los pacientes con delección 22q11.2 pueden presentar grados variables de linfopenia, y la literatura describe de forma concordante que la disminución de linfocitos T CD3+ suele correlacionarse con un descenso concomitante de linfocitos CD4+ vírgenes (207). Sin embargo, en nuestra cohorte no se confirmó dicha asociación, ya que todos los pacientes con una delección 22q11.2 en los que se determinaron los linfocitos CD4+ vírgenes, estos se encontraban dentro del intervalo de referencia, a pesar de la disminución de linfocitos T CD3+. Una posible explicación a esta discrepancia es la presencia de una funcionalidad tímica residual, en la que el timo, aunque hipoplásico o ineficiente, sería capaz de generar un número suficiente de linfocitos CD4+ vírgenes para mantener recuentos dentro del intervalo de referencia. No obstante, esta capacidad estaría limitada en cuanto a la producción de linfocitos RTE, lo que justificaría los valores de TREC por debajo del *cut-off*.

El segundo diagnóstico más frecuente en este grupo fue la AT, con una incidencia de 1:91 000 RN cribados, superior a la descrita en otras cohortes como la alemana (69), en la que solo se registró un caso entre 1 878 985 RN cribados. En dicha cohorte, por el contrario, se identificaron otras causas genéticas menos habituales como *CHD7*, *RMRP*, *NRAS* y *EXTL3*, posiblemente debido al mayor tamaño muestral.

En nuestra cohorte los valores iniciales de linfocitos T CD3+ no permitieron establecer una sospecha firme ni de delección 22q11.2 ni de AT. Por ello, la indicación del estudio genético se ajustó al protocolo de seguimiento de la UCE descrito previamente. Sin embargo, al considerar otros biomarcadores, como los linfocitos B CD19+, es importante señalar que su disminución no es exclusiva de la IDCG/atimia congénita, sino que también puede observarse en la AT y en otros grupos diagnósticos. A este respecto, nuestra experiencia aporta un elemento a considerar: aunque los linfocitos B CD19+ por sí solos no permiten una sospecha diagnóstica concluyente de AT, sí que pueden ayudar a orientar este diagnóstico. En nuestros cuatro casos de AT, todos presentaron linfopenia T CD3+ y CD4+ sin cumplir criterios de IDCG, junto con una marcada linfopenia B CD19+ (véase [tabla 23](#)). Este patrón inmunológico puede constituir una señal de alerta que justifique la realización temprana de estudios genéticos incluso en las primeras semanas de vida, especialmente en pacientes sin fenotipo sindrómico, evitando retrasos diagnósticos significativos y sobre todo proporcionando un apropiado y temprano asesoramiento genético. Asimismo, la elevación progresiva de la IgM, descrita hasta en el 60 % de los pacientes con AT (209, 210), puede detectarse durante el seguimiento y servir como un biomarcador adicional, aunque no patognomónico. En nuestra serie, dos de los cuatro pacientes con AT

presentaron valores elevados de IgM entre los 3 y 6 meses de vida (véase [tabla 23](#)). En conjunto, una linfopenia combinada de linfocitos T y B, en ausencia de criterios de IDCG y de rasgos sindrómicos, junto con una eventual elevación de IgM, puede constituir un indicador inmunológico relevante para la identificación temprana de la AT y para la indicación de una confirmación genética precoz. Como se ha señalado previamente, esta detección temprana permitiría instaurar intervenciones individualizadas desde etapas iniciales incluyendo fisioterapia, seguimiento neurológico y oncológico por su mayor riesgo de neoplasias, especialmente linfomas, valoración de la indicación de profilaxis frente a *P. jirovecii*, tratamiento sustitutivo con Ig, contraindicación de vacunas vivas atenuadas, minimización de la exposición a radiación ionizante y asesoramiento genético tanto a la familia como a posibles portadores. En casos muy seleccionados podría considerarse el TPH como potencial opción terapéutica ([211](#)). La percepción de las familias respecto a un diagnóstico precoz de la AT mediante cribado y según los datos publicados por el grupo de Blom y cols., es favorable hacia el diagnóstico presintomático, destacando como aspectos positivos la reducción del periodo de incertidumbre y la posibilidad de garantizar una atención clínica desde la aparición de los primeros síntomas ([212](#)).

5.3.2 LnoIDCG idiopática

Continuando con el grupo LnoIDCG, el segundo subgrupo en frecuencia fue el de LnoIDCG idiopática, que representó un porcentaje similar al de otras series ([44](#), [80](#)), aunque algo superior a lo descrito en Alemania ([69](#)). Hay que matizar que dos de nuestros pacientes no cumplirían estrictamente los criterios propuestos por Blom y cols. ([171](#)). El primero corresponde a una niña en la que no se realizó ningún estudio genético a pesar de la LnoIDCG que presentaba, dado que alcanzó una concentración de TREC por encima del *cut-off* a los 3 meses y resolvió por completo la linfopenia T CD3+ a los 3 años. El segundo caso es el de un niño al que únicamente se le realizó un array-CGH y no se llegaron a realizar más estudios genéticos ya que la linfopenia T CD3+ se resolvió durante el primer año de vida. Además, se identificaron dos portadores heterocigotos de la variante *AIRE* (c.G901A/p.V301M) sin evidencia de asociación directa con linfopenia ([213](#), [214](#)), por lo que se mantuvieron en el grupo de LnoIDCG idiopática.

La evolución clínica de este grupo de pacientes fue, en general, benigna. Solo tres presentaron infecciones leves, sin recurrencias ni complicaciones y uno un cuadro de neutropenia autoinmune leve, lo cual apoya la hipótesis de que muchos casos representan variantes fisiológicas de maduración inmunológica, dato que con-

trasta parcialmente con la cohorte de Nueva York, en la que se documentó una mayor frecuencia de infecciones (172). La linfopenia se resolvió en 4/13 pacientes, con una edad de recuperación variable y una mediana de 2 años (RIC: 3,5). Estos hallazgos son similares a los descritos en otros trabajos, donde la resolución de la linfopenia se alcanza típicamente alrededor de los 2 años (172, 215). Ninguno requirió profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol ni restricciones vacunales, excepto un caso (NBS_65) en el que, debido a la linfopenia persistente, se instauraron ambas medidas. En ningún caso se registraron complicaciones asociadas, lo que respalda la seguridad del uso de vacunas vivas atenuadas en este grupo de pacientes en concordancia con lo descrito en la literatura (172). No obstante, algunos estudios longitudinales han descrito un descenso progresivo de linfocitos T, llegando en algunos casos a considerarse la indicación de un TPH, lo que justifica un seguimiento prolongado de estos pacientes (216).

5.3.3 LnoIDCG reversible

El tercer subgrupo en frecuencia dentro de los pacientes LnoIDCG correspondió al grupo de LnoIDCG reversible, integrado principalmente por RN con quilotórax o hidrotórax congénito (n = 8), en cifras comparables a las descritas en otras series (72). En dos de estos pacientes se identificaron variantes en genes asociados a malformaciones linfáticas (*PIK3CA*, *EPHB4*), mientras que otros dos fueron clasificados como linfopenias transitorias. La evolución inmunológica fue favorable en todos los casos tras la corrección del defecto anatómico, con una normalización completa entre los 3 y 12 meses de edad. En este subgrupo, los linfocitos CD4+ vírgenes se encontraron por debajo del intervalo de referencia en 4 de los 6 pacientes evaluados, hecho atribuible a la pérdida linfática. Por su parte, los linfocitos NK CD56+ se mantuvieron dentro del intervalo de referencia en 5 de los 7 casos evaluados, en consonancia con lo reportado por Orange y cols. (217), dado que la extravasación linfática afecta predominantemente a la población T CD4+, aunque también CD8+. De manera similar, la hipogammaglobulinemia observada en 4 de los 8 pacientes se relacionó con la pérdida de Ig a través de la linfa (218).

En este subgrupo se registraron tres fallecimientos, no directamente relacionados con la alteración inmunológica sino atribuibles a comorbilidades neonatales graves: cardiopatía, enfermedad mitocondrial y neumopatía crónica.

5.3.4 Prematuros

Por lo que respecta al grupo de prematuros, su representación en la cohorte fue reducida (7/89; 8%) probablemente como consecuencia del protocolo específico del PCN. Dicho protocolo contempla la repetición de la determinación de TREC a las 37 SG en caso de alteración de la prueba inicial en RN de edad gestacional < 37 SG y solo la derivación urgente a la UCE en aquellos casos con valores ≤ 5 copias/ μL . Estos datos son inferiores a los descritos en otros programas como el de EE.UU., con un 13% de pacientes con prematuridad (80). Como era de esperar, los linfocitos totales y T CD3+ alcanzaron los valores dentro del intervalo de referencia entre los 3 y 6 meses de edad, datos que concuerdan con la resolución de la linfopenia secundaria a la prematuridad.

5.3.5 Linfocitos T normales

Finalmente, el grupo de linfocitos T normales o FP constituyó el subgrupo diagnóstico más frecuente, representando el 31,5% de los casos remitidos a la UCE. Esto equivale a una incidencia de 1:13 065 RN cribados y a una tasa de FP del 0,008% respecto al total de la cohorte, una cifra similar a la observada en otros PCN, como el hipotiroidismo congénito ($\approx 0,013\%$) y claramente inferior a la descrita para la fibrosis quística ($\approx 0,12\%$), programa que conlleva una carga de derivaciones considerablemente mayor a nivel poblacional. Nuestros resultados son similares a los descritos por el grupo de California en 2021 (80), que notificó un porcentaje de FP del 0,01% con un *cut-off* de TREC de 18 (que era de 25 copias/ μL al inicio) y difieren de la cohorte israelí publicada por Lev y cols. (72), que informó una tasa inferior (0,004%) empleando un *cut-off* de 17 copias/ μL . En conjunto, estos hallazgos apoyan la existencia de una relación directa entre el *cut-off* utilizado en cada programa y el número de FP detectados. En la misma línea, el grupo alemán (69) comunicó una proporción aún más baja de FP (0,001%), si bien no se especifica el *cut-off* aplicado.

Por otra parte, resulta especialmente relevante que 23 de los 28 pacientes evaluados presentaran valores de TREC por encima del *cut-off* a los 3 meses de edad, con una mediana de 100 copias/ μL . Este comportamiento refuerza su clasificación como FP y sugiere la posible utilidad de TREC como biomarcador inmunológico complementario en el seguimiento clínico.

5.4

Valor discriminativo y longitudinal de biomarcadores inmunitarios en la clasificación diagnóstica

Debido a la importancia de ubicar de forma precoz a los pacientes en el grupo diagnóstico clínico adecuado y la repercusión que esta decisión puede tener en el paciente y su familia, se ha evaluado si los datos procedentes de la analítica inicial realizada en la UCE podían orientar de manera temprana el diagnóstico hacia entidades específicas. Para este análisis se consideraron todos los grupos diagnósticos excepto el de IDCG/atimia congénita y el de linfocitos T normales, dado que sus características analíticas iniciales permiten una orientación diagnóstica inmediata. Los resultados obtenidos mostraron que solo algunos biomarcadores presentaron cierta capacidad clasificatoria significativa. En el modelo de regresión logística, los linfocitos T CD3+ y las concentraciones plasmáticas de IgG fueron las únicas variables con significación estadística ($p=0,037$ y $p=0,0041$, respectivamente) que mostraron suficiente capacidad para diferenciar a los prematuros frente al grupo de LnoIDCG. En un segundo análisis, al combinar ambos marcadores en el modelo discriminante, se observó una separación más clara entre los grupos prematuro y reversible. Esto sugiere que, aunque los linfocitos T CD3+ e IgG aportan información parcial de forma individual, su interpretación conjunta mejora el rendimiento diagnóstico en comparaciones específicas.

No obstante, esta capacidad diferenciadora carece de utilidad clínica inmediata, ya que los prematuros se identifican de manera clara por la edad gestacional. Pese a ello, el desarrollo y evaluación de estos modelos resulta relevante, ya que su aplicación en cohortes más amplias permitirá determinar si, con un tamaño muestral suficiente, estos biomarcadores alcanzan un verdadero valor discriminativo. Nuestro análisis aborda específicamente este aspecto, aportando una aproximación inédita al papel potencial de estos biomarcadores en el cribado neonatal.

Otro análisis estadístico tuvo como objetivo evaluar la correlación entre los linfocitos T CD4+ RTE y los valores de TREC iniciales, a los 3 y a los 6 meses

en los grupos LnoIDCG y prematuros. Sin embargo, esta correlación solo pudo realizarse en la determinación basal y exclusivamente en los subgrupos idiopático y sindrómico, debido al número insuficiente de muestras en los grupos reversible y prematuros. Los resultados evidenciaron una correlación positiva significativa entre los linfocitos T CD4+ RTE y los TREC en ambos grupos, lo que sugiere la posibilidad de utilizar los linfocitos T CD4+ RTE como un biomarcador de seguimiento alternativo a los TREC, en consonancia con el protocolo interno de la UCE y con la ventaja de tratarse de una determinación ampliamente disponible en muchos centros. La ausencia de determinaciones adicionales en los otros grupos y también durante el seguimiento constituye una limitación relevante, que subraya la necesidad de estandarizar la recogida sistemática de estas variables para permitir análisis longitudinales más robustos en el futuro.

Por último, se analizó la relación entre el recuento de linfocitos totales y los linfocitos T CD4+ vírgenes, RTE y TREC en el grupo de LnoIDCG idiopática, con el objetivo de evaluar si la linfopenia mantenida en estos pacientes se asociaba a alteraciones en la producción tímica. Este enfoque pretendía identificar la posible existencia de un fenotipo inmunológico más leve en aquellos pacientes que presentaran valores de linfocitos T CD4+ vírgenes, RTE y TREC dentro de los intervalos de referencia, con potenciales implicaciones clínicas en cuanto a la indicación de profilaxis o la intensidad del seguimiento. No obstante, no fue posible extraer datos concluyentes, ya que los valores observados mostraron una marcada heterogeneidad, sin un patrón consistente que permitiera una interpretación clara. Por ello, resulta necesario mantener un seguimiento individualizado y a largo plazo de estos pacientes.

Respecto a los valores de TREC iniciales, los únicos que se correlacionaron de manera directa con el grupo diagnóstico correspondieron a los pacientes con IDCG/atimia congénita. Tal como se ha descrito previamente, estos pacientes presentaron valores indetectables (mediana: 0 copias/ μ L; RIC: 1), en concordancia con la literatura publicada (44, 69, 192).

La evaluación longitudinal de los TREC se integró como parte del protocolo de seguimiento de la UCE, actuando como un biomarcador inmunológico complementario para orientar el diagnóstico y la evolución de los pacientes. Consideramos que esta incorporación representa una aportación relevante de esta tesis, dado que no se han identificado estudios previos que hayan aplicado este enfoque de manera sistemática. Como ya se ha comentado en este apartado, nuestros resultados mostraron una correlación positiva significativa entre los linfocitos T CD4+ RTE y los TREC de los grupos analizados (LnoIDCG y prematuros), lo que sugiere que los linfocitos T CD4+ RTE podrían funcionar como un bio-

marcador de seguimiento alternativo a los TREC. Este hallazgo es especialmente adecuado si se tiene en cuenta que los linfocitos T CD4+ RTE constituyen una determinación ampliamente disponible en la práctica clínica. Esto refuerza su potencial utilidad y confirma que, pese al valor añadido de la determinación de TREC en el protocolo, existen biomarcadores inmunitarios capaces de sustituirlo de forma eficaz en contextos donde su medición no sea accesible.

Un hallazgo de particular interés es el comportamiento de los TREC a los tres meses de vida. En los grupos de prematuros, LnoIDCG reversible y linfocitos T normales se observó un incremento significativo respecto al basal, alcanzando valores por encima del *cut-off* en todos los pacientes evaluados. Este aumento puede atribuirse a la maduración inmunológica propia del prematuro (42, 50), a la resolución de la causa subyacente en el grupo LnoIDCG reversible y a la naturaleza de FP en los pacientes con linfocitos T normales. En contraste, los pacientes de los grupos LnoIDCG idiopática y LnoIDCG sindrómica no mostraron un incremento comparable, manteniéndose los valores de TREC por debajo del *cut-off* a los tres meses (mediana en ambos grupos: 15 copias/ μ L). Este patrón refleja una linfopenia T CD3+ clínicamente más relevante que la observada en los tres grupos anteriores.

5.5

PREM: experiencia familiar e implicaciones para la mejora del circuito asistencial

La incorporación de los PREM en la práctica clínica constituye una herramienta clave para la mejora continua de la calidad asistencial. Estos instrumentos, que recogen de forma sistemática la experiencia y percepción de los pacientes sobre la atención recibida, permiten identificar áreas de mejora, optimizar procesos y avanzar hacia una atención más centrada en la persona (219). Su análisis aporta, además, información complementaria a los indicadores clínicos tradicionales y contribuye a la toma de decisiones basada en datos y a la implementación de estrategias orientadas a aumentar la eficiencia y la satisfacción del paciente.

En este contexto, el presente trabajo ofrece una evaluación sistemática y pionera en nuestro entorno sobre la percepción familiar tras un cribado neonatal positivo para la IDCG. Los resultados obtenidos proporcionan información valiosa tanto para validar el circuito asistencial como para identificar aspectos susceptibles de optimización, especialmente en el ámbito de la comunicación, la educación sanitaria y el abordaje integral.

Uno de los aspectos más relevantes identificados es el escaso conocimiento previo sobre la IDCG/atimia congénita entre las familias, hecho también descrito en estudios similares (220). Este resultado subraya la necesidad de reforzar y mejorar las estrategias de información sobre enfermedades raras incluidas en los programas de cribado. El desarrollo de materiales informativos accesibles y la formación específica de los profesionales responsables de la comunicación inicial podrían contribuir significativamente a reducir la ansiedad generada por el resultado positivo. En este ámbito, las asociaciones de pacientes y fundaciones desempeñan un papel fundamental, al complementar la labor del sistema sanitario mediante la difusión de información, el apoyo psicosocial a las familias y la promoción de la visibilidad de estas enfermedades. Asimismo, el reconocimiento del papel de profesionales no médicos, como enfermería, psicología y trabajo social, refuerza

el concepto de atención multidisciplinar como pilar esencial en el control de enfermedades graves diagnosticadas en el periodo neonatal, como la IDCG/atimia congénita. Este enfoque de soporte emocional durante todo el proceso ha sido también abordado en otros trabajos como el de Raspa y cols. (165), resaltando su importancia tal y como muestran nuestros datos.

La percepción positiva respecto al proceso de comunicación de resultados, basada en la rapidez y claridad del mensaje, coincide con estudios previos que identifican estos elementos como factores esenciales para reducir la ansiedad inicial tras un resultado positivo (221). Este hallazgo refuerza la importancia de una comunicación estructurada, empática y centrada en la familia, en línea con las recomendaciones de iniciativas como el proyecto SCID Compass (222) en EE. UU. No obstante, la menor claridad percibida en situaciones de hospitalización y las respuestas neutras en relación con algunas derivaciones sugieren oportunidades de mejora. La estandarización de protocolos informativos y la coordinación entre servicios podrían contribuir a optimizar la experiencia en estas fases más complejas.

Finalmente, la valoración positiva de la accesibilidad al equipo de la UCE subraya la necesidad de mantener canales de comunicación fluidos y continuos, incluso una vez iniciado el seguimiento ambulatorio. Esta proximidad profesional no solo mejora la satisfacción, sino que puede influir favorablemente en la adherencia terapéutica y en la percepción global del sistema sanitario. En conjunto, los datos de este estudio avalan la eficacia del modelo de cribado y atención precoz implantado, al tiempo que aportan evidencia comparable a la generada en regiones con mayor trayectoria en este ámbito. La integración de la experiencia de las familias como indicador de calidad representa un paso decisivo hacia una atención más centrada en el paciente y constituye un componente esencial para el éxito de los PCN en enfermedades de alto impacto como la IDCG/atimia congénita.

5.6

Limitaciones y puntos de mejora

1. Se trata de un estudio unicéntrico realizado en una región relativamente pequeña, lo que podría limitar el valor estadístico de algunos resultados. No obstante, la muestra obtenida proviene de una cohorte muy homogénea y con información detallada, lo que ha permitido un análisis más profundo de los casos. Además, el disponer de un único laboratorio de cribado centralizado y de una única UCE garantiza una recogida de datos racionalizada, una práctica clínica uniforme y la concentración de conocimientos necesarios para optimizar la evaluación y el tratamiento de estos pacientes.
2. En muchos pacientes, incluso dentro de un mismo grupo diagnóstico, no se ha podido realizar un seguimiento uniforme de determinados biomarcadores inmunológicos en los intervalos de 3, 6 y 12 meses de vida. Las principales razones fueron decisiones clínicas de la UCE, el fallecimiento de algunos de ellos o la continuidad del seguimiento en otros centros. Esta heterogeneidad en la recogida de datos ha limitado la posibilidad de evaluar con mayor solidez el potencial valor discriminativo de dichos biomarcadores. Como potencial punto de mejora, sería deseable el desarrollo y la validación de modelos estadísticos en cohortes más amplias, que permitan determinar si, con un tamaño muestral suficiente, estos biomarcadores alcanzan un verdadero valor discriminativo.
3. El estudio por MS/MS para la detección del déficit de ADA y PNP no se incluyó desde el inicio del PCN y su incorporación fue posible a partir de diciembre de 2019, gracias a la actualización del kit en uso para la detección de enfermedades metabólicas hereditarias. Por este motivo, para aumentar la eficacia de la detección de pacientes con IDCG por déficit de ADA y PNP, a finales de 2020 se incluyó en el protocolo interno de

la UCE el estudio de las purinas y pirimidinas en orina que se recogía en la primera visita. También se incluyó, en enero de 2021, la determinación de calcio y fosfato sérico en la analítica basal para la detección precoz de potenciales defectos de la línea media (p. ej., deleción 22q11.2) con posible hipoparatiroidismo secundario, ya que el número de estos diagnósticos en nuestra cohorte es bastante elevado y, a su vez, concordante con otras series.

5.7

Futuras líneas de investigación

Es evidente que, con la futura implementación progresiva del cribado neonatal de la IDCG en el resto de las CC.AA, se dispondrá de un mayor número de pacientes a evaluar y de pacientes-año de seguimiento para responder a preguntas no resueltas en esta tesis doctoral. Por ello, el mantenimiento de la evaluación de estos datos es un paso clave en la investigación de la IDCG en España.

Es especialmente relevante el conocimiento de la evolución clínica y analítica de los pacientes catalogados en el grupo de LnoIDCG idiopática, por lo que la colaboración con otros grupos a nivel internacional es imprescindible.

La progresiva incorporación de la determinación de los KREC como parte del cribado neonatal combinado de IDCG y AME, supondrá un reto especialmente de cara a la detección inmediata de los falsos positivos y la gestión clínica de otras entidades distintas a la IDCG con predominio de afectación del linfocito B.

Finalmente, es probable que el enfoque del cribado neonatal de la IDCG evolucione en los próximos años mediante la incorporación de técnicas que permitan la detección de otros ECI, así como mediante la aplicación de tecnologías genómicas de alto rendimiento, como WES o WGS, como herramientas de cribado. Esta evolución podría conducir a la identificación precoz tanto de la IDCG como de un amplio espectro de otras enfermedades hereditarias potencialmente mortales. En este contexto, cobra especial relevancia el desarrollo de plataformas de estudios funcionales que permitan clarificar el significado clínico de determinadas alteraciones genéticas detectadas. La implementación de estas aproximaciones debe ir acompañada de un adecuado equilibrio entre el potencial beneficio clínico, el coste económico y la complejidad inherente a la interpretación de ciertos resultados, ya que estos factores pueden dar lugar a exploraciones complementarias innecesarias y generar ansiedad en las familias de los RN con resultados positivos.

La incorporación de pruebas de segundo nivel (*second-tier tests*), entendidas como análisis complementarios realizados tras un resultado positivo inicial para mejorar la especificidad del cribado, se perfila como una estrategia con alto potencial para optimizar el rendimiento diagnóstico del PCN de la IDCG. Se han descrito diversos enfoques, como el uso de NGS en el modelo del grupo noruego (191) o la determinación de TREC mediante metodologías alternativas (223). No obstante, dado que estas aproximaciones no se adaptan plenamente a las características y necesidades del laboratorio de referencia del PCNC, la identificación de marcadores adecuados de segundo nivel permitiría integrar esta estrategia en el flujo diagnóstico, con el consiguiente aumento de la especificidad del cribado, la reducción de la tasa de FP y la optimización tanto de la derivación clínica como de la atención precoz de los RN afectados.

1. El cribado neonatal ha permitido establecer por primera vez la incidencia real de la IDCG en Cataluña, que fue de 1:61078 RN (y de 1:40683 ajustada a 2025), lo que resulta en un valor cercano al umbral de 1:50000 que asegura la viabilidad económica del cribado según el análisis nacional de coste-efectividad de 2020.
2. Pese a la amplia caracterización inmunológica realizada, no se identificaron biomarcadores precoces con capacidad discriminativa suficiente como para orientar de forma fiable el diagnóstico clínico. El tamaño muestral limitado y la ausencia de un seguimiento homogéneo explican en gran medida estos resultados.
3. Los pacientes con IDCG/atimia congénita diagnosticados de forma pre-sintomática a través del cribado demostraron una evolución claramente favorable, con una supervivencia del 83% (y del 92% con los datos acumulados hasta diciembre 2025), significativamente superior al 43% de supervivencia antes de la instauración del cribado, y con una reconstitución inmunológica satisfactoria tras el tratamiento curativo.
4. La cohorte de LnoIDCG idiopática mostró una evolución clínica favorable, con recuperación parcial o completa de los biomarcadores inmunitarios en la mayoría de los casos durante el seguimiento.
5. La evaluación mediante PREM evidenció un alto grado de satisfacción familiar particularmente en relación con la claridad en la comunicación, la rapidez en la atención y el acompañamiento emocional durante el proceso diagnóstico.

6. Estos resultados consolidan el modelo asistencial de la UCE como una estrategia eficaz y centrada en las familias, que refuerza la eficacia del PCN y la necesidad de un enfoque multidisciplinar coordinado entre el laboratorio de cribado y la UCE. La optimización del circuito asistencial y su extensión a nivel nacional favorecerán la colaboración multicéntrica y el avance en el conocimiento de estas entidades.

1. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2020;40(1):24–64.
2. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha AA, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun.* 2025;1(1):e20250003.
3. Boyle JM, Buckley RH. Population prevalence of diagnosed primary immunodeficiency diseases in the United States. *J Clin Immunol.* 2007;27(5):497–502.
4. IJspeert H, Edwards ESJ, O’Hehir RE, Dalm VASH, van Zelm MC. Update on inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(3):740–51.
5. Lewandowsky F, Lutz W. Ein Fall einer bisher nicht beschriebenen Hauterkrankung (Epidermodysplasia verruciformis). *Arch Dermatol Syphilol.* 1922;12:306–16.
6. Ochs HD, Hitzig WH. History of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012;12(6):577–87.
7. Kostmann R. Hereditär reticulos: en ny systemsjukdom? *Lakartidningen.* 1950;47:2861–8..
8. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics.* 1952;9(6):722–8.
9. Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2022 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Clin Immunol.* 2022;42(7):1473–1507.
10. Anderson JT, Cowan J, Condino-Neto A, Levy D, Prusty S. Health-related quality of life in primary immunodeficiencies: impact of delayed diagnosis and treatment burden. *Clin Immunol.* 2022;236:108931.
11. Eldeniz FC, Gul Y, Yorulmaz A, Guner SN, Keles S, Reisli I. Evaluation of the 10 warning signs in primary and secondary immunodeficient patients. *Front Immunol.* 2022;13:884010.
12. Kumrah R, Vignesh P, Patra P, Singh A, Anjani G, Saini P, *et al.* Genetics of severe combined immunodeficiency. *Genes Dis.* 2020;7(1):52–61.
13. Costagliola G, Peroni DG, Consolini R. Beyond infections: new warning signs for inborn errors of immunity in children. *Front Pediatr.* 2022;10:875746.
14. Rivière JG, Carot-Sans G, Piera-Jiménez J, de la Torre S, PIDCAP Expert Group, Cos X, *et al.* Development of an expert-based scoring system for early identification of patients with inborn errors of immunity in primary care settings: the PIDCAP project. *J Clin Immunol.* 2024;45(1):26.
15. Garcia-Prat M, Álvarez-Sierra D, Aguiló-Cucurull A, Salgado-Perandrés S, Briongos-Sebastian S, Franco-Jarava C, *et al.* Extended immunophenotyping reference values in a healthy pediatric population. *Cytometry B Clin Cytom.* 2019;96(3):223–33.

16. Bohn MK, Horn P, League D, Steele P, Hall A, Adeli K. Pediatric reference intervals for 32 routine biochemical markers using the Siemens Healthineers Atellica® CH assays in healthy children and adolescents. *Clin Biochem*. 2022;99:69-77.
17. Meyts I, Bosch B, Bolze A, Boisson B, Itan Y, Belkadi A, *et al*. Exome and genome sequencing for inborn errors of immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(4):957-69.
18. Bousfiha AA, Jeddane L, Moundir A, Poli MC, Aksentijevich I, Cunningham-Rundles C, *et al*. The 2024 update of IUIS phenotypic classification of human inborn errors of immunity. *J Hum Immun*. 2025;1(1):e20250002.
19. Kwon SS, Cho YK, Hahn S, Oh J, Won D, Shin S, *et al*. Genetic diagnosis of inborn errors of immunity using clinical exome sequencing. *Front Immunol*. 2023;14:1181186.
20. Griffith LM, Cowan MJ, Notarangelo LD, Puck JM, Buckley RH, Candotti F, *et al*. Improving cellular therapy for primary immune deficiency diseases: recognition, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1152-60.e12.
21. Yazdani R, Habibi S, Sharifi L, Azizi G, Abolhassani H, Olbrich P, *et al*. Common variable immunodeficiency: epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis, classification, and management. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(1):14-34.
22. Conley ME, Rohrer J, Minegishi Y. X-linked agammaglobulinemia. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2000;19(2):183-204.
23. Hershfield MS. PEG-ADA replacement therapy for adenosine deaminase deficiency: an update after 8.5 years. *Clin Immunol Immunopathol*. 1995;76(3 Pt 2):S228-32.
24. Perez E. Future of therapy for inborn errors of immunity. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2022;63(1):75-89.
25. Lugo-Reyes SO, González-Garay A, González-Bobadilla NY, Rivera-Lizárraga DA, Madrigal-Paz AC, Medina-Torres EA, *et al*. Efficacy and safety of interferon-gamma in chronic granulomatous disease: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Immunol*. 2023;43(3):578-84.
26. Bustamante J, Boisson-Dupuis S, Abel L, Casanova JL. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: genetic, immunological, and clinical features of inborn errors of IFN- γ immunity. *Semin Immunol*. 2014;26(6):454-70.
27. Sacco KA, Stack M, Notarangelo LD. Targeted pharmacologic immunomodulation for inborn errors of immunity. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88(6):2500-8.
28. Hsieh EWY, Bolze A, Hernandez JD. Inborn errors of immunity illuminate mechanisms of human immunology and pave the road to precision medicine. *Immunol Rev*. 2024;319(1):39-53.
29. Bhattacharya S, Marciano BE, Malech HL, Quezado M, Holland SM, De Ravin SS, *et al*. Safety and efficacy of ustekinumab in the inflammatory bowel disease of chronic granulomatous disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):e1-4.
30. Tahuil MN, Bouso C, Llarens A, Urdinez L, Gómez Raccio A, Di Giovanni D, *et al*. Recomendaciones sobre inmunizaciones en pacientes con errores innatos de la inmunidad. *Arch Argent Pediatr*. 2025;123(3):e202310308.
31. Castagnoli R, Delmonte OM, Calzoni E, Notarangelo LD. Hematopoietic stem cell transplantation in primary immunodeficiency diseases: current status and future perspectives. *Front Pediatr*. 2019;7:295.
32. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S182-94.
33. Wijeyesinghe S, Chinen J. Gene therapy for inborn errors of immunity: current clinical progress. *Ann Allergy Asthma Immunol* [Internet]. 2025 Mar 7. doi:10.1016/j.anai.2025.03.004.
34. Kreins AY, Maio S, Dhalla F. Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(12):973-986.
35. Marshall JS, Warrington R, Watson W, Kim HL. An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14(Suppl 2):49.
36. Gameiro J, Nagib P, Verinaud L. The thymus microenvironment in regulating thymocyte differentiation. *Cell Adh Migr*. 2010;4(3):382-90.

37. Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout life. *Immunity*. 2018;48(2):202-13.
38. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
39. García-Mariscal A, del Blanco B, Hernández-Munain C. Generación de diversidad de los receptores de antígeno en linfocitos: validación del «modelo de accesibilidad» en el control de la recombinación V(D)J. *Inmunología*. 2013;32(2):57-69.
40. Roth DB. V(D)J recombination: mechanism, errors, and fidelity. *Microbiol Spectr*. 2014;2(6):MDNA3-0041-2014.
41. Hazenberg MD, Verschuren MC, Hamann D, Miedema F, van Dongen JJM. T cell receptor excision circles as markers for recent thymic emigrants: basic aspects, technical approach, and guidelines for interpretation. *J Mol Med (Berl)*. 2001;79(11):631-40.
42. Currier R, Puck JM. SCID newborn screening: what we've learned. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(2):417-26.
43. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, *et al*. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature*. 1998;396(6712):690-5.
44. Puck JM. Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia. *Immunol Rev*. 2019;287(1):241-52.
45. Zhao Q, Dai R, Li Y, Wang Y, Chen X, Shu Z, *et al*. Trends in TREC values according to age and gender in Chinese children and their clinical applications. *Eur J Pediatr*. 2022;181(2):529-38.
46. Liang Z, Dong X, Zhang Z, Zhang Q, Zhao Y. Age-related thymic involution: mechanisms and functional impact. *Aging Cell*. 2022;21(8):e13671.
47. Mitchell WA, Lang PO, Aspinall R. Tracing thymic output in older individuals. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(3):497-503.
48. Xu Y, Xu L, Chen C, Zhang Y, Zeng C, Jin Z, *et al*. Age-related immune profile of the T cell receptor repertoire, thymic recent output function, and miRNAs. *Biomed Res Int*. 2020;2020:5910823.
49. Rechavi E, Lev A, Lee YN, Simon AJ, Yinon Y, Lipitz S, *et al*. Timely and spatially regulated maturation of B and T cell repertoire during human fetal development. *Sci Transl Med*. 2015;7(276):276ra25.
50. Cheremokhin DA, Shinwari K, Deryabina SS, Bolkov MA, Tuzankina IA, Kudlay DA. Analysis of the TREC and KREC levels in the dried blood spots of healthy newborns with different gestational ages and weights. *Acta Naturae*. 2022;14(1):101-8.
51. Ward CE, Baptist AP. Challenges of newborn severe combined immunodeficiency screening among premature infants. *Pediatrics*. 2013;131(4):e1298-303.
52. van der Burg M, Mahlaoui N, Gaspar HB, Pai SY. Universal newborn screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Front Pediatr*. 2019;7:373.
53. Mallott J, Kwan A, Church J, Gonzalez-Espinosa D, Lorey F, Tang LF, *et al*. Newborn screening for SCID identifies patients with ataxia telangiectasia. *J Clin Immunol*. 2013;33(3):540-9.
54. Martín-Nalda A, Cueto-González AM, Argudo-Ramírez A, Marin-Soria JL, Martínez-Gallo M, Colobran R, *et al*. Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain). *Mol Genet Genomic Med*. 2019;7(12):e1016.
55. Ogonek J, Juric MK, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, *et al*. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:507.
56. Madhok AB, Chandrasekran A, Parnell V, Gandhi M, Chowdhury D, Pahwa S. Levels of recent thymic emigrant cells decrease in children undergoing partial thymectomy during cardiac surgery. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2005;12(5):563-5.
57. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(16):9203-8.

58. Touloumi G, Pantazis N, Karafoulidou A, Mandalaki T, Goedert JJ, Kostrikis LG, *et al.* Changes in T cell receptor excision DNA circle (TREC) levels in HIV type 1-infected subjects pre- and post-highly active antiretroviral therapy. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(7):747-54.
59. Kuo CY, Garcia-Lloret MI, Slev P, Bohnsack JF, Chen K. Profound T-cell lymphopenia associated with prenatal exposure to purine antagonists detected by TREC newborn screening. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(1):198-200.
60. Carol HA, Ochfeld EN, Ahmed A. In-utero exposure to immunosuppressive medications resulting in abnormal newborn screening for severe combined immunodeficiency: a case series on natural history and management. *Immunol Res*. 2022;70(5):561-5.
61. Dvorak CC, Haddad E, Heimall J, Dunn E, Buckley RH, Kohn DB, *et al.* The diagnosis of severe combined immunodeficiency (SCID): the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium (PIDTC) 2022 definitions. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;151(2):539-46.
62. Cirillo E, Giardino G, Gallo V, D'Assante R, Grasso F, Romano R, *et al.* Severe combined immunodeficiency--an update. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1356:90-106.
63. Slatter MA, Gennery AR. Advances in the treatment of severe combined immunodeficiency. *Clin Immunol*. 2022;242:109084.
64. Blom M, Soomann M, Soler-Palacín P, Šedivá A, Stray-Pedersen A, Zetterström R, *et al.* Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe. *J Allergy Clin Immunol*. 2024;153(4):1232-45.
65. Poli MC, Aksentijevich I, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Hambleton S, Klein C, *et al.* Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *J Hum Immun*. 2025;1(1):e20250001.
66. Kreins AY, Bonfanti P, Davies EG. Current and future therapeutic approaches for thymic stromal cell defects. *Front Immunol*. 2021;12:646382.
67. Howley E, Graham Davies E, Kreins AY. Congenital athymia: unmet needs and practical guidance. *Ther Clin Risk Manag*. 2023;19:239-54.
68. Amatuni GS, Currier RJ, Church JA, Bishop T, Grimbacher E, Nguyen AAC, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20182300.
69. Speckmann C, Nennstiel U, Hönig M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C, *et al.* Prospective newborn screening for SCID in Germany: a first analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *J Clin Immunol*. 2023;43(6):1231-40.
70. 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.
71. Al-Herz W, Al-Mousa H. Combined immunodeficiency: the Middle East experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):658-60.
72. Lev A, Sharir I, Simon AJ, Levy S, Lee YN, Frizinsky S, *et al.* Lessons learned from five years of newborn screening for severe combined immunodeficiency in Israel. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2722-2731.e9.
73. Anchoo C, Lev A, Simon AJ, Levy S, Mandola A, Frizinsky S, *et al.* Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency and impact of newborn screening on overall survival: a single referral center study. *J Allergy Clin Immunol*. 2025;155(6):1800-12.
74. Puck JM. A spot of good news: Israeli experience with SCID newborn screening. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(10):2732-3.
75. Haskologlu S, Kocak S, Tufan LS, Aksoy FE, Oner DA, Bastug D, *et al.* Newborn screening for SCID: the very first prospective pilot study from Türkiye. *Front Immunol*. 2024;15:1351803.
76. Al-Mousa H, Al-Dakheel G, Jabr A, Elbadaoui F, Abouelhoda M, Baig M, *et al.* High incidence of severe combined immunodeficiency disease in Saudi Arabia detected through combined T cell receptor excision circle and next generation sequencing of newborn dried blood spots. *Front Immunol*. 2018;9:782.

77. 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.
78. Tasher D, Dalal I. The genetic basis of severe combined immunodeficiency and its variants. *Appl Clin Genet.* 2012;5:67-80.
79. Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, *et al.* Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet.* 2023;402(10396):129-40.
80. Puck JM, Gennery AR. Establishing newborn screening for SCID in the USA: experience in California. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(2):36.
81. Soomann M, Prader S, Pinto Monteiro A, Zeilhofer U, Hauri-Hohl M, Güngör T, *et al.* Reducing mortality and morbidity in children with severe combined immunodeficiency in Switzerland: the role of newborn screening. *J Clin Immunol.* 2024;44(1):8.
82. Al Sukaiti N, Ahmed K, Alshekaili J, Al Kindi M, Cook MC, Al Farsi T, *et al.* A decade experience on severe combined immunodeficiency phenotype in Oman, bridging to newborn screening. *Front Immunol.* 2021;11:618764.
83. Rivers L, Gaspar HB. Severe combined immunodeficiency: recent developments and guidance on clinical management. *Arch Dis Child.* 2015;100(7):667-72.
84. Aleman K, Noordzij JG, de Groot R, van Dongen JJM, Hartwig NG. Reviewing Omenn syndrome. *Eur J Pediatr.* 2001;160(12):718-25.
85. Zago CA, Jacob CMA, de Albuquerque Diniz EM, Lovisolo SM, Zerbini MCN, Dorna M, *et al.* Autoimmune manifestations in SCID due to IL7R mutations: Omenn syndrome and cytopenias. *Hum Immunol.* 2014;75(7):662-6.
86. Ege M, Ma Y, Manfras B, Kalwak K, Lu H, Lieber MR, *et al.* Omenn syndrome due to ARTEMIS mutations. *Blood.* 2005;105(11):4179-86.
87. Heimall J, Cowan MJ. Long term outcomes of severe combined immunodeficiency: therapy implications. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(11):1029-40.
88. Gossage DL, Buckley RH. Prevalence of lymphocytopenia in severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 1990 Nov 15;323(20):1422-3.
89. Miggelbrink AM, Logan BR, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, *et al.* B-cell differentiation and IL-21 response in IL2RG/JAK3 SCID patients after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2018;131(26):2967-77.
90. 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.
91. Chan B, Wara D, Bastian J, Hershfield MS, Bohnsack J, Azen CG, *et al.* Long-term efficacy of enzyme replacement therapy for adenosine deaminase (ADA)-deficient severe combined immunodeficiency (SCID). *Clin Immunol.* 2005;117(2):133-43.
92. Flinn AM, Gennery AR. Adenosine deaminase deficiency: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:65.
93. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968;2:1366-9.
94. Lum SH, Hoenig M, Gennery AR, Slatter MA. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation in primary immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19(6):28.
95. Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Güngör T, Hönig M, *et al.* EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(9):2052-62.
96. Haddad E, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Prockop SE, *et al.* SCID genotype and 6-month posttransplant CD4 count predict survival and immune recovery. *Blood.* 2018;132(17):1737-49.
97. Buckley RH. Transplantation of hematopoietic stem cells in human severe combined immunodeficiency: longterm outcomes. *Immunol Res.* 2011;49(1-3):25-43.

98. Dvorak CC, Puck JM, Wahlstrom JT, Dorsey M, Melton A, Cowan MJ. Neurologic event-free survival demonstrates a benefit for SCID patients diagnosed by newborn screening. *Blood Adv.* 2017 Sep 5;1(20):1694-8.
99. Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Front Immunol.* 2021;12:648951.
100. Soofiyani SR, Baradaran B, Lotfipour F, Kazemi T, Mohammadnejad L. Gene therapy, early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Adv Pharm Bull.* 2013;3(2):249-55.
101. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, de Saint Basile G, Gross F, Yvon E, Nusbaum P, *et al.* Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science.* 2000;288(5466):669-72.
102. Hacein-Bey-Abina S, von Kalle C, Schmidt M, McCormack MP, Wulffraat N, Leboulch P, *et al.* LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. *Science.* 2003;302(5644):415-9.
103. Aiuti A, Roncarolo MG, Naldini L. Gene therapy for ADA-SCID, the first marketing approval of an ex vivo gene therapy in Europe: paving the road for the next generation of advanced therapy medicinal products. *EMBO Mol Med.* 2017;9(6):737-40.
104. Secord E, Hartog NL. Review of treatment for adenosine deaminase deficiency (ADA) severe combined immunodeficiency (SCID). *Ther Clin Risk Manag.* 2022;18:939-44.
105. Hacein-Bey-Abina S, Pai SY, Gaspar HB, Armant M, Berry CC, Blanche S, *et al.* A modified γ -retrovirus vector for X-linked severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med.* 2014;371(15):1407-17.
106. Fischer A, Hacein-Bey-Abina S. Gene therapy for severe combined immunodeficiencies and beyond. *J Exp Med.* 2020;217(2):e20190607.
107. Booth C, Masiuk K, Vazouras K, Fernandes A, Xu-Bayford J, Campo Fernandez B, *et al.* Long-term safety and efficacy of gene therapy for adenosine deaminase deficiency. *N Engl J Med.* 2025;393(15):1486-97.
108. Meng Q, Sun H, Liu J. Precise somatic genome editing for treatment of inborn errors of immunity. *Front Immunol.* 2022;13:1020502.
109. Naseem A, Steinberg Z, Cavazza A. Genome editing for primary immunodeficiencies: a therapeutic perspective on Wiskott-Aldrich syndrome. *Front Immunol.* 2022;13:897931.
110. Markert ML, Gupton SE, McCarthy EA. Experience with cultured thymus tissue in 105 children. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(2):747-57.
111. Davies EG, Cheung M, Gilmour K, Maimaris J, Curry J, Furmanski A, *et al.* Thymus transplantation for complete DiGeorge syndrome: European experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(6):1660-1670.e16.
112. Howley E, Golwala Z, Buckland M, Barzaghi F, Ghosh S, Hackett S, *et al.* Impact of newborn screening for SCID on the management of congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):198-205.
113. Wald NJ. The definition of screening. *J Med Screen.* 2001;8(1):1.
114. Wilson JM, Jungner YG. Principios y metodos del examen colectivo para identificar enfermedades. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1968;65(4):281-393.
115. Committee for the Study of Inborn Errors of Metabolism, National Academy of Sciences. Genetic screening: programs, principles, and research. Washington (DC): National Academy of Sciences; 1975.
116. American College of Medical Genetics Newborn Screening Expert Group. Newborn screening: toward a uniform screening panel and system. *Genet Med.* 2006;8(Suppl 1):1S-252S.
117. Gibbs NK, Woolf LI. Tests for phenylketonuria: results of a one-year programme for its detection in infancy and among mental defectives. *Br Med J.* 1959;2(5151):532-5.
118. Alonso-Fernández JR. Dr. Louis Isaac Woolf: at the forefront of newborn screening and the diet to treat phenylketonuria—biography to mark his 100th birthday. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(3):61.

119. Guthrie R, Susi A. A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963;32(3):338-43.
120. Dussault JH. The anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(12):4332-4.
121. Millington DS, Kodo N, Norwood DL, Roe CR. Tandem mass spectrometry: a new method for acylcarnitine profiling with potential for neonatal screening for inborn errors of metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1990;13(3):321-4.
122. Jinks DC, Minter M, Tarver DA, Vanderford M, Hejtmancik JF, McCabe ER. Molecular genetic diagnosis of sickle cell disease using dried blood specimens on blotters used for newborn screening. *Hum Genet*. 1989;81(4):363-6.
123. Verbsky J, Thakar M, Routes J. The Wisconsin approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(3):622-7.
124. Friedman JM. Implementing genomic newborn screening as an effective public health intervention: sidestepping the hype and criticism. *NPJ Genom Med*. 2024;9(1):70.
125. Marín Soria JL, López Galera RM, Argudo Ramírez A, González de Aledo JM, Pajares García S, Navarro Sastre A, *et al*. 50 años del programa de cribado neonatal en Cataluña. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e202012184.
126. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González de Aledo-Castillo JM, *et al*. First universal newborn screening program for severe combined immunodeficiency in Europe: two-years' experience in Catalonia (Spain). *Front Immunol*. 2019;10:2406.
127. Pajares García S, López Galera RM, Marín Soria JL, Argudo Ramírez A, González de Aledo-Castillo JM, Ribes Rubió A, *et al*. Impacto de la inclusión de pruebas de segundo nivel en el programa de cribado neonatal de Cataluña y en otros programas internacionales. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e202012185.
128. Pajares S, Arranz JA, Ormazabal A, Del Toro M, García-Cazorla Á, Navarro-Sastre A, *et al*. Implementation of second-tier tests in newborn screening for the detection of vitamin B12 related acquired and genetic disorders: results on 258,637 newborns. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):364.
129. Pajares-García S, González de Aledo-Castillo JM, Flores-Jiménez JE, Collado T, Pérez J, Paredes-Fuentes AJ, *et al*. Analysis of a second-tier test panel in dried blood spot samples using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in Catalonia's newborn screening programme. *Clin Chem Lab Med*. 2024;62(3):493-505.
130. Argudo Ramírez A, González de Aledo Castillo JM, Marín Soria JL, López Galera RM, Pajares García S, Richard S, *et al*. Respuesta del laboratorio de cribado neonatal de Cataluña ante la pandemia de SARS-CoV-2. *Rev Esp Salud Publica*. 2020;94:e202012188.
131. Chan K, Puck JM. Development of population-based newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(2):391-8.
132. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, *et al*. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(1):223-225.e2.
133. Korsunskiy I, Blyuss O, Gordukova M, Davydova N, Zaikin A, Zinovieva N, *et al*. Expanding TREC and KREC utility in primary immunodeficiency diseases diagnosis. *Front Immunol*. 2020;11:320.
134. Nourizadeh M, Shakerian L, Borte S, Fazlollahi M, Badalzadeh M, Houshmand M, *et al*. Newborn screening using TREC/KREC assay for severe T and B cell lymphopenia in Iran. *Scand J Immunol*. 2018;88(2):e12699.
135. Blom M, Duintjer AJ, Jamee M, de Gier M, Bloomfield M, Klocperk A, *et al*. Self-reported clinical outcomes and quality of life in agammaglobulinemia: the importance of an early diagnosis. *J Clin Immunol*. 2025;45(1):125.

136. Bloomfield M, Hlaváčková E, Schneiderová H, Turnovec M, Tichý L, Čech Z, *et al.* Beyond TREC: pivotal role of tandem TREC/KREC assay in Czech SCID NBS pilot programme. *Pediatr Allergy Immunol.* 2025;36(5):e14371.
137. Hartog N, Hershfield M, Michniacki T, Moloney S, Holsworth A, Hurden I, *et al.* Newborn tandem mass spectroscopy screening for adenosine deaminase deficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;129(6):776-783.e2.
138. Ricci S, Guarnieri V, Capitanini F, Pelosi C, Astorino V, Boscia S, *et al.* Expanded newborn screening for inborn errors of immunity: the experience of Tuscany. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(6):1622-1630.e4.
139. Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, Laessig RH, Hoffman GL, Brokopp CD, *et al.* Statewide newborn screening for severe T-cell lymphopenia. *JAMA.* 2009;302(22):2465-70.
140. Baker MW, Laessig RH, Katcher ML, Routes JM, Grossman WJ, Verbsky J, *et al.* Implementing routine testing for severe combined immunodeficiency within Wisconsin's newborn screening program. *Public Health Rep.* 2010;125(Suppl 2):88-97.
141. Immune Deficiency Foundation. Newborn screening [Internet]. Towson (MD): Immune Deficiency Foundation; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: <https://info4pi.org/town-hall/newborn-screening/>
142. Routes J, Verbsky J. Newborn screening for severe combined immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018;18(6):34.
143. Chien YH, Yu HH, Lee NC, Ho HC, Kao SM, Lu MY, *et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency in Taiwan. *Int J Neonatal Screen.* 2017;3(3):16.
144. Cross C. Ontario newborns now screened for SCID. *CMAJ.* 2013;185(4):E201.
145. Argudo-Ramírez A, Martín-Nalda A, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera R, Marín-Soria JL, Pajares-García S, *et al.* Newborn screening for SCID: experience in Spain (Catalonia). *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):46.
146. Heather N, de Hora M, Brothers S, Grainger P, Knoll D, Webster D. Introducing newborn screening for severe combined immunodeficiency—the New Zealand experience. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(2):33.
147. Tangeraas T, Sæves I, Klingenberg C, Jørgensen J, Kristensen E, Gunnarsdottir G, *et al.* Performance of expanded newborn screening in Norway supported by post-analytical bioinformatics tools and rapid second-tier DNA analyses. *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(3):51.
148. Göngrich C, Ekwall O, Sundin M, Brodzski N, Fasth A, Marits P, *et al.* First year of TREC-based national SCID screening in Sweden. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):47.
149. Bækvad-Hansen M, Adamsen D, Bybjerg-Grauholm J, Hougaard DM. Implementation of SCID screening in Denmark. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):54.
150. Boyarchuk O, Makukh H, Volokha A, Bondarenko A, Mytsyk N, Barvinska O, *et al.* Newborn screening for SCID and severe T- and B-cell lymphopenia in Ukraine: the first analysis of the results, 2022-2025. *Front Immunol.* 2025;16: 1709657.
151. Shih STF, Keller E, Wiley V, Farrar MA, Wong M, Chambers GM. Modelling the cost-effectiveness and budget impact of a newborn screening program for spinal muscular atrophy and severe combined immunodeficiency. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(3):45.
152. Rana R, Keramat SA, Ahmed M. Cost-effectiveness of newborn screening for severe combined immunodeficiency: a systematic review. *Clin Exp Pediatr.* 2025;68(9):628-40.
153. 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.
154. Audrain M, Thomas C. Neonatal screening for SCID: The French experience. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):42.
155. Bessey A, Chilcott J, Leaviss J, de la Cruz C, Wong R. A cost-effectiveness analysis of newborn screening for severe combined immunodeficiency in the UK. *Int J Neonatal Screen.* 2019;5(3):28.

156. Kubiak C, Jyonouchi S, Kuo C, Garcia-Lloret M, Dorsey MJ, Sleasman J, *et al.* Fiscal implications of newborn screening in the diagnosis of severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(6):697-702.
157. García Pérez L, Cantero Muñoz P, Guirado Fuentes C, Toledo Chávarri A, de Pascual y Medina AM, Labrador Cañadas MV, *et al.* Cribado neonatal de la inmunodeficiencia combinada grave: análisis coste-efectividad. Madrid: Ministerio de Sanidad; Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud; 2020. 209 p. (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).
158. Olbrich P, de 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. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):310-7.
159. De Felipe B, Olbrich P, Lucenas JM, Delgado-Pecellin C, Pavón-Delgado A, Márquez J, *et al.* Prospective neonatal screening for severe T- and B-lymphocyte deficiencies in Seville. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(1):70-7.
160. De Felipe B, Delgado-Pecellin C, Lopez-Lobato M, Olbrich P, Blanco-Lobo P, Marquez-Fernandez J, *et al.* Neonatal screening for spinal muscular atrophy and severe T- and B-cell lymphopenias in Andalusia: a prospective study. *Int J Neonatal Screen.* 2025;11(1):11.
161. Lev A, Simon AJ, Broides A, Levi J, Garty BZ, Rosenthal E, *et al.* Thymic function in MHC class II-deficient patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):831-9.
162. Alsina L, Llobet-Agulló P, Soler-Palacín P. Ampliación del cribado neonatal a la detección de inmunodeficiencias combinadas graves. Un imperativo moral. *An Pediatr (Barc).* 2014;81(5):273-4.
163. Ministerio de Sanidad. Cribado neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/cribadoNeonatal/enfermedadesEndocrinoMetabolicas/home.htm>
164. Dorsey MJ, Dvorak CC, Cowan MJ, Puck JM. Treatment of infants identified as having severe combined immunodeficiency by means of newborn screening. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;139(3):733-42.
165. Raspa M, Lynch M, Squiers L, Gwaltney A, Porter K, Peay H, *et al.* Information and emotional support needs of Families whose infant was diagnosed with SCID through newborn screening. *Front Immunol.* 2020;11:885.
166. Tluczek A, Ersig AL, Lee S. Psychosocial issues related to newborn screening: a systematic review and synthesis. *Int J Neonatal Screen.* 2022;8(4):53.
167. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Division of Behavioral and Social Sciences and Education; Health and Medicine Division; Committee on Population; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Use of Race, Ethnicity, and Ancestry as Population Descriptors in Genomics Research. Using Population Descriptors in Genetics and Genomics Research: A New Framework for an Evolving Field. Washington (DC): National Academies Press (US); 2023.
168. Óskarsdóttir S, Boot E, Crowley TB, Loo JCY, Arganbright JM, Armando M, *et al.* Updated clinical practice recommendations for managing children with 22q11.2 deletion syndrome. *Genet Med.* 2023;25(3):100338.
169. U.S. Department of Health and Human Services. What's new in the guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in children with and perinatal HIV infection [Internet]. Clinicalinfo HIV.gov; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunistic-infections/whats-new>
170. Hannon WH. Newborn blood spot screening for severe combined immunodeficiency by measurement of T-cell receptor excision circles: approved guideline. Wayne (PA): Clinical and Laboratory Standards Institute; 2013. 75 p.
171. Blom M, Zetterström RH, Stray-Pedersen A, Gilmour K, Gennery AR, Puck JM, *et al.* Recommendations for uniform definitions used in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149(4):1428-36

172. Jongco AM 3rd, Sporter R, Hon E, Elshaigi O, Zhang S, Daian F, *et al.* Characterization of infants with idiopathic transient and persistent T-cell lymphopenia identified by newborn screening: a single-center experience in New York State. *J Clin Immunol.* 2021;41(3):610-20.
173. Shunmuga Sundaram C, Campbell R, Ju A, King MT, Rutherford C. Patient and healthcare provider perceptions on using patient-reported experience measures (PREMs) in routine clinical care: a systematic review of qualitative studies. *J Patient Rep Outcomes.* 2022;6(1):122.
174. EURORDIS. Rare Barometer launches survey on social dimensions [Internet]. Paris: EURORDIS; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: <https://www.eurordis.org/rare-barometer-launches-survey-social-dimensions/>
175. Institut d'Estadística de Catalunya. Estadísticas oficiales [Internet]. Barcelona: Idescat; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: <https://www.idescat.cat>
176. Fuster V, Colantonio SE. Inbreeding coefficients and degree of consanguineous marriages in Spain: a review. *Am J Hum Biol.* 2003;15(5):709-16.
177. Rinaldo P, Zafari S, Tortorelli S, Matern D. Making the case for objective performance metrics in newborn screening by tandem mass spectrometry. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(4):255-61.
178. Ghosh R, Bosticardo M, Singh S, Similuk M, Delmonte OM, Pala F, *et al.* FOXP3 haploinsufficiency contributes to low T-cell receptor excision circles and T-cell lymphopenia. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(6):1556-62.
179. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30(1):10-6.
180. 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.
181. Temaj G, Nuhii N, Sayer JA. The impact of consanguinity on human health and disease with an emphasis on rare diseases. *J Rare Dis.* 2022;1(1):2.
182. Kelly EN, Seaward G, Ye XY, Windrim R, Van Mieghem T, Keunen J, *et al.* Short- and long-term outcome following thoracoamniotic shunting for fetal hydrothorax. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(4):624-30.
183. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström 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.
184. Dimitriu A, Fauci AS. Activation of human B lymphocytes. XI. Differential effects of azathioprine on B lymphocytes and lymphocyte subpopulations regulating B cell function. *J Immunol.* 1978;121(6):2335-9.
185. Kimizu T, Nozaki M, Okada Y, Sawada A, Morisaki M, Fujita H, *et al.* Multiplex Real-Time PCR-based newborn screening for severe primary immunodeficiency and spinal muscular atrophy in Osaka, Japan: our results after 3 years. *Genes (Basel).* 2024;15(3):314.
186. Bateman CM, Kesson A, Powys M, Wong M, Blyth E. Cytomegalovirus infections in children with primary and secondary immune deficiencies. *Viruses.* 2021;13(10):2001.
187. Klangkalya N, Fleisher TA, Rosenzweig SD. Diagnostic tests for primary immunodeficiency disorders: classic and genetic testing. *Allergy Asthma Proc.* 2024;45(5):355-63.
188. Yska HAF, Elsink K, Kuijpers TW, Frederix GWJ, van Gijn ME, van Montfrans JM. Diagnostic yield of next generation sequencing in genetically undiagnosed patients with primary immunodeficiencies: a systematic review. *J Clin Immunol.* 2019;39(6):577-91.
189. Platt CD, Zaman F, Bainter W, Stafstrom K, Almutairi A, Reigle M, *et al.* Efficacy and economics of targeted panel versus whole-exome sequencing in 878 patients with suspected primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(2):723-26.
190. Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, *et al.* Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature.* 2020;583(7814):90-95.

191. Strand J, Gul KA, Erichsen HC, Lundman E, Berge MC, Trømborg AK, *et al.* Second-Tier Next Generation Sequencing Integrated in Nationwide Newborn Screening Provides Rapid Molecular Diagnostics of Severe Combined Immunodeficiency. *Front Immunol.* 2020;11:1417.
192. 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.
193. Ravkov E, Slev P, Heikal N. Thymic output: Assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-Cell receptor excision circles in infants. *Cytometry B Clin Cytom.* 2017;92(4):249-57.
194. Lim CK, Abolhassani H, Appelberg SK, Sundin M, Hammarström L. IL2RG hypomorphic mutation: Identification of a novel pathogenic mutation in exon 8 and a review of the literature. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:2.
195. Torun B, Bilgin A, Orhan D, Gocmen R, Kilic SS, Kuskonmaz B, *et al.* Combined immunodeficiency due to purine nucleoside phosphorylase deficiency: Outcome of three patients. *Eur J Med Genet.* 2022;65(3):104428.
196. Goldberg L, Simon AJ, Lev A, Barel O, Stauber T, Kunik V, *et al.* Atypical immune phenotype in severe combined immunodeficiency patients with novel mutations in IL2RG and JAK3. *Genes Immun.* 2020;21(5):326-34.
197. Qian W, Wu M, Wang G. Case of T-B+NK+ X-Linked Severe Combined Immunodeficiency Disease. *Case Rep Med.* 2024;2024:4278595.
198. Maggina P, Gennery AR. Severe combined immunodeficiency in the newborn. *Infant.* 2013;9(2):52-5.
199. Papinazath T, Min W, Sujiththa S, Cohen A, Ackerley C, Roifman CM, *et al.* Effects of purine nucleoside phosphorylase deficiency on thymocyte development. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2011;128(4): 854-863.e1.
200. Lee YN, Frugoni F, Dobbs K, Tirosh I, Du L, Ververs FA, *et al.* Characterization of T and B cell repertoire diversity in patients with RAG deficiency. *Sci Immunol.* 2016;1(6):eaah6109.
201. 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.
202. Heimall J, Logan BR, Cowan MJ, Notarangelo LD, Griffith LM, Puck JM, *et al.* Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood.* 2017;130(25):2718-27.
203. Blanco E, Izotova N, Booth C, Thrasher AJ. Immune reconstitution after gene therapy approaches in patients with X-linked severe combined immunodeficiency disease. *Front Immunol.* 2020;11:608653.
204. Pai SY, Thrasher AJ. Gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency: historical outcomes and current status. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(2):258-61.
205. Buckley RH, Win CM, Moser BK, Parrott RE, Sagaroff E, Sarzotti-Kelsoe M. Post-transplantation B cell function in different molecular types of SCID. *J Clin Immunol.* 2013;33(1):96-110.
206. 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.
207. Van Oers NSC, Sullivan KE. The systemic effects of 22q11.2 deletion syndrome on immunity. *J Hum Immun.* 2025;2(1):e20250190.
208. Barry JC, Crowley TB, Jyonouchi S, Heimall J, Zackai EH, Sullivan KE, *et al.* Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2017;37(5):476-85.
209. Mandola AB, Reid B, Sirror R, Brager R, Dent P, Chakroborty P, *et al.* Ataxia telangiectasia diagnosed on newborn screening-case cohort of 5 years' experience. *Front Immunol.* 2019;10:2940.

210. Noordzij JG, Wulffraat NM, Haraldsson Á, Meyts I, Van't Veer LJ, Hogervorst FBL, *et al.* Ataxia-telangiectasia patients presenting with hyper-IgM syndrome. *Arch Dis Child.* 2009;94(6):448–9.
211. Weiering TJ, Berghuis D, Blom M, Willemsen MAAP, van der Burg M. Clinical challenges following early detection of ataxia telangiectasia through SCID newborn screening. *J Hum Immun.* 2025;1(4): e20250052.
212. Blom M, Schoenaker MHD, Hulst M, de Vries MC, Weemaes CMR, Willemsen MAAP, *et al.* Dilemma of Reporting Incidental Findings in Newborn Screening Programs for SCID: Parents' Perspective on Ataxia Telangiectasia. *Front Immunol.* 2019;10:2438.
213. Anderson MS, Su MA. Aire and T cell development. *Curr Opin Immunol.* 2011;23(2):198–206.
214. Goldfarb Y, Givony T, Kadouri N, Dobeš J, Peligero-Cruz C, Zelayat I, *et al.* Mechanistic dissection of dominant AIRE mutations in mouse models reveals AIRE autoregulation. *J Exp Med.* 2021;218(11):e20201076.
215. Soomann M, Prader S, Agyeman PKA, Blanchard-Rohner G, Buettcher M, Kahlert CR, *et al.* Natural history of Swiss infants with non-SCID T-cell lymphopenia detected by newborn screening: a cohort study. *J Clin Immunol.* 2025;45(1):166.
216. Thakar MS, Hintermeyer MK, Gries MG, Routes JM, Verbsky JW. A practical approach to newborn screening for severe combined immunodeficiency using the T cell receptor excision circle assay. *Front Immunol.* 2017;8:1470.
217. Orange JS, Geha RS, Bonilla FA. Acute chylothorax in children: Selective retention of memory T cells and natural killer cells. *J Pediatr.* 2003;143(2):243–9.
218. McGuigan JE, Purkerson ML, Trudeau WL, Peterson ML. Studies of the immunologic defects associated with intestinal lymphangiectasia, with some observations on dietary control of chylous ascites. *Ann Intern Med.* 1968;68(2):398–404.
219. Benson T. Why it is hard to use PROMs and PREMs in routine health and care. *BMJ Open Qual.* 2023;12(4):e002516.
220. Raspa M, Kutsa O, Andrews SM, Gwaltney AY, Mallonee E, Creamer A, *et al.* Uncertainties experienced by parents of children diagnosed with severe combined immunodeficiency through newborn screening. *Eur J Hum Genet.* 2024;32(4):392–8.
221. Sheller R, Ojodu J, Griffin E, Edelman S, Yusuf C, Pigg T, *et al.* The landscape of severe combined immunodeficiency newborn screening in the United States in 2020: a review of screening methodologies and targets, communication pathways, and long-term follow-up practices. *Front Immunol.* 2020;11:577853.
222. Immune Deficiency Foundation. SCID Compass toolkit [Internet]. Towson (MD): Immune Deficiency Foundation; [citado 14 feb 2026]. Disponible en: https://scidcompass.org/sites/default/files/SCID_Compass_Toolkit.pdf
223. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Imholz S, Vissers L, Schulze J, Werner J, *et al.* Second tier testing to reduce the number of non-actionable secondary findings and false-positive referrals in newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2021;41(8):1762–73.

Producción científica relacionada

Artículos publicados o en proceso editorial en los que la doctoranda participa como primera autora o coautora:

1. Aluri J, Gaviglio A, Kistler I, Webster D, (...), **Martín-Nalda A**, *et al.* «Assessment of TREC-based NBS SCID reporting practices for harmonization of results an interpretation: a global survey». *J Allergy Clin Immunol Pract.* [Aceptado para publicación, 24 de febrero de 2026.]
2. Blom M, Duintjer AJ, Jamee M, de Gier M, Bloomfield M, Klocperk A, Kralickova P, Karaca NE, Boyarchuk O, Čižnár P, Jeseňák M, Sharapova S, Skopovets E, Gonzalez-Granado LI, Palmeri S, Volpi S, **Martín-Nalda A**, Tello SR, Soler-Palacín P, Abolhassani H, Pulvirenti F, Cinicola B, Wintergerst U, de Bree GJ, van den Berg JM, Leavis HL, Vermont C, Dalm VASH, van Aerde K, Henriët S, Jolink H, Potjewijd J, Lankester A, Mukherjee CR, Berghuis D, Pac M, Shillito BMJ, Gennery AR, van der Burg M. «Self-reported Clinical Outcomes and Quality of Life in Agammaglobulinemia: the Importance of an Early Diagnosis». *J Clin Immunol.* 2025;45(1):125. doi: 10.1007/s10875-025-01904-z.
3. **Martín-Nalda A**, Rivière JG, Català-Besa M, García-Prat M, Parra-Martínez A, Martínez-Gallo M, Colobran R, Argudo-Ramírez A, Marín-Soria JL, García-Villoria J, Alonso L, Arranz-Amo JA, la Marca G, Soler-Palacín P. «Early Diagnosis and Treatment of Purine Nucleoside Phosphorylase (PNP) Deficiency through TREC-Based Newborn Screening». *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(4):62. doi: 10.3390/ijns7040062.
4. Argudo-Ramírez A, **Martín-Nalda A**, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera R, Marín-Soria JL, Pajares-García S, Martínez-Gallo M, García-Prat M,

- Colobran R, Riviere JG, Quintero Y, Collado T, Ribes A, García-Villoria J, Soler-Palacín P. «Newborn Screening for SCID. Experience in Spain (Catalonia)». *Int J Neonatal Screen*. 2021;7(3):46. doi: 10.3390/ijns7030046.
5. **Martin-Nalda A**, Cueto-González AM, Argudo-Ramírez A, Marin-Soria JL, Martínez-Gallo M, Colobran R, Plaja A, Castells N, Riviere J, Tizzano EF, Soler-Palacin P. «Identification of 22q11.2 deletion syndrome via newborn screening for severe combined immunodeficiency. Two years' experience in Catalonia (Spain)». *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Dec;7(12):e1016. doi: 10.1002/mgg3.1016. Epub 2019 Oct 30.
 6. Argudo-Ramírez A, **Martín-Nalda A**, Marín-Soria JL, López-Galera RM, Pajares-García S, González de Aledo-Castillo JM, Martínez-Gallo M, García-Prat M, Colobran R, Riviere JG, Quintero Y, Collado T, García-Villoria J, Ribes A, Soler-Palacín P. «First Universal Newborn Screening Program for Severe Combined Immunodeficiency in Europe. Two-Years' Experience in Catalonia (Spain)». *Front Immunol*. 2019;10:2406. doi: 10.3389/fimmu.2019.02406.
 7. Argudo-Ramírez A, **Martín-Nalda A**, Laguna J, Riviere JG, González de Aledo-Castillo JM, López-Galera RM, Colobran R, Batlle L, Quintero Y, Martínez C, Paredes-Fuentes AJ, Perurena-Prieto J, Alonso L, Prats-Viedma B, García-Villoria J, Soler-Palacín P. «SCID and T-Cell Lymphopenia Detected Through Newborn Screening: Seven-Year Performance and Outcomes in Catalonia (Spain)». (Artículo remitido a la revista *Front Immunol* en enero de 2026 y pendiente de revision).

Documento A1. Guía para padres y madres después del diagnóstico de IDCG



Al nacer, su recién nacido fue sometido al cribado de una serie de enfermedades que podían afectar a su salud. Como sabe, los resultados de dicha prueba (la prueba del talón) indican un problema del sistema inmunitario o de defensas del recién nacido. Después de realizar los estudios, los especialistas han llegado a la conclusión de que su hijo o hija tiene una enfermedad llamada *inmunodeficiencia primaria* (IDP). Las IDP son un grupo de más de 300 enfermedades congénitas —es decir, presentes en el nacimiento— que consisten en una alteración de la respuesta del sistema de defensas. Dicha alteración puede ser en número (se tienen pocas defensas) o bien funcional (las defensas no acaban de funcionar correctamente) y afecta a uno de cada 2.000 recién nacidos vivos. Más del 60 % de las personas afectadas son diagnosticadas en edad infantil y el 10 % (las más graves) son diagnosticadas al nacer mediante la prueba del talón.

El tipo de inmunodeficiencia primaria que presenta el recién nacido es conocido como *inmunodeficiencia combinada grave* o **IDCG**.

Entendemos el efecto que puede tener para su familia el diagnóstico de tal enfermedad. Es normal que se produzcan episodios de angustia y de intenso sufrimiento emocional. Por ello, se complementará la atención médica al recién nacido con un servicio de atención psicológica específico para poder hablar de todas aquellas dudas que surjan en relación con el diagnóstico y el proceso de tratamiento del niño. El objetivo de dicho apoyo psicológico es velar por su bienestar emocional y ofrecer un espacio de encuentro para acompañarle en su crianza, mientras se lleva a cabo el proceso de tratamiento y cuidado de su recién nacido.

Qué es la inmunodeficiencia combinada grave?

La IDCG es un trastorno grave y muy poco habitual del sistema inmunitario. Dicha enfermedad afecta a unas células de la sangre llamadas *linfocitos B y T*, que son las responsables de luchar contra las infecciones causadas por virus, bacterias y hongos. Los recién nacidos con IDCG (uno de cada 30.000-50.000 niños) nacen con un bajo sistema de defensas o sin ellas, y están en riesgo de padecer infecciones graves y recurrentes, como la neumonía o la meningitis. Sin tratamiento, incluso infecciones frecuentes pueden tener consecuencias muy graves para el recién nacido. Dicha enfermedad también es socialmente conocida como *enfermedad del niño burbuja* y puede afectar indistintamente a niños o niñas. A pesar de que la IDCG es un trastorno del sistema inmunitario, no está relacionada con el VIH/sida. Y tampoco no puede ser transmitida de una persona a otra.

Y ahora, ¿qué hacemos?

Un recién nacido con un trastorno inmunitario no siempre se pone enfermo en seguida. A veces, los anticuerpos de la madre lo protegen durante los primeros meses de vida. Es importante consultar con el especialista cualquier duda que pueda tener respecto a la enfermedad o tratamiento del recién nacido. Existen programas de atención y apoyo psicológico para ayudarle durante dicho proceso. No dude en solicitarlos a su centro.

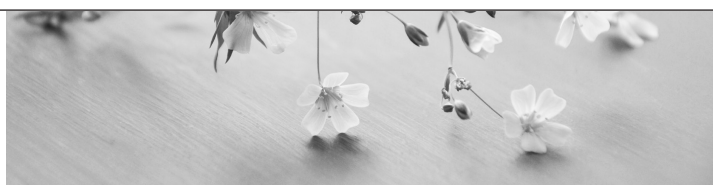
Medidas de seguridad

El médico especialista le dará detalles del tratamiento del recién nacido, pero mientras, existen una serie de importantes medidas que deben tenerse en cuenta. Dichas pautas ayudarán a mantener al recién nacido fuera de peligro de infecciones:

- El recién nacido debe mantenerse aislado de cualquier persona con un resfriado o infección.
- Evite los lugares públicos con aglomeraciones o grandes grupos de gente, sobre todo espacios cerrados, como centros comerciales.
- Todo el mundo debe seguir un estricto lavado de manos o desinfectárselas antes de tocar al recién nacido.
- Las vacunas de virus vivos, como aquellas contra la enfermedad por **rotavirus**, la **varicela**, el **sarampión**, las **paperas** y la **poliomielitis**, no se han de administrar a ningún recién nacido con sospecha de una alteración del sistema inmunitario. Además, los miembros que conviven con el recién nacido tampoco pueden recibir ninguna de dichas vacunas.
- Las transfusiones de sangre o de plaquetas han de ser irradiadas. Si un recién nacido diagnosticado con IDCG necesita una transfusión de sangre o de plaquetas, la sangre ha de ser previamente irradiada, lo que significa que ha de ser expuesta a una placa de rayos X. Ello es para evitar una reacción entre posibles células T vivas de la transfusión contra los tejidos del recién nacido y que podrían amenazar su vida. También ha de asegurarse de que el hemoderivado esté libre del virus llamado *citomegalovirus*.
- Otros tratamientos de apoyo:
 - **Profilaxis antiinfecciosa.** Pueden ser necesarios antibióticos preventivos para proteger de las infecciones que el sistema inmunitario del recién nacido es incapaz de gestionar. La mayoría de los antibióticos se pueden administrar por vía oral.
 - **Tratamiento con inmunoglobulinas.** Las inmunoglobulinas son unos anticuerpos protectores que producen los *linfocitos B* y que no tienen los recién nacidos con IDCG. Su administración mensual por vía intravenosa o semanal por vía subcutánea proporciona al recién nacido mayor protección contra las infecciones.

¿Cómo tratar la IDCG?

El tratamiento más frecuente para la IDCG consiste en corregir o sustituir el sistema inmunitario del recién nacido mediante un trasplante de las células madre de una persona donante sana. Las células llamadas *madre* de la médula ósea se convierten en todos los tipos de células sanguíneas, incluidos los *linfocitos B* y *T*. En el trasplante, dichas células se obtienen de una persona sana y compatible, pasando al recién nacido a través de una vena. Las nuevas células producen linfocitos funcionales que permiten corregir el defecto de la IDCG. Ello se denomina *trasplante de médula ósea o de células madre*. El donante ideal para un niño con IDCG es un hermano o hermana totalmente compatible. Un trasplante de médula ósea o de sangre del cordón umbilical compatibles de un donante no emparentado es otra manera de tratar con éxito una IDCG. Al no disponer de un donante totalmente compatible también es posible conseguir excelentes resultados utilizando un donante emparentado parcialmente compatible, como un progenitor. En algunos casos, según el gen alterado que ha causado la IDCG en el recién nacido, existen otros tratamientos posibles de los que el especialista debe informarle. Todas estas opciones de tratamiento se deben llevar a cabo en un centro médico con especialistas en inmunología pediátrica.



¿Qué causa una IDCG?

Existen varias formas distintas de IDCG. Puede ser de aparición espontánea o que uno o ambos padres sean portadores sanos de enfermedad, pasando su gen alterado al recién nacido.

- **Aparición espontánea:** a veces el gen IDCG aparece por primera vez en el recién nacido sin ser transmitido por los progenitores. De hecho, en la mayoría de los casos de niños nacidos con IDCG no existen otros casos conocidos de IDCG en la familia.
- **La madre es portadora de un gen alterado:** un gen defectuoso transmitido de la madre a su hijo es la causa más común de IDCG en los niños de sexo masculino. Estos niños tienen una inmunodeficiencia combinada grave ligada al cromosoma X.
- **Ambos progenitores son portadores:** otros tipos de IDCG son causados por ambas copias de un gen defectuoso: una copia del gen defectuoso transmitido por la madre y la otra por el padre. En dicho caso, los padres que solo llevan una copia del gen alterado de IDCG son sanos, pero cuando el recién nacido hereda ambas copias alteradas, una de cada progenitor, la función de los *linfocitos T* y *B* se ve gravemente alterada. Salvo que ya haya nacido un recién nacido con IDCG en la familia, no puede saber de ninguna manera si usted o su pareja pueden ser portadores de un gen que cause IDCG. Independientemente del gen o genes que causen que el recién nacido padezca una IDCG, es fundamental la intervención precoz para mejorar su pronóstico.

Asesoramiento genético

Los especialistas procurarán identificar el gen causante de la **IDCG** del recién nacido. En el caso de detectar que es una **IDCG** ligada al cromosoma X y que la madre sea la portadora del gen alterado, se debe valorar si otros familiares femeninos de la madre, como las hermanas, también son portadores. En caso de que ambos progenitores sean portadores de una copia de un gen alterado de **IDCG**, sus hermanos y hermanas también podrían ser portadores del gen y debe realizarse el estudio. Saber si ustedes son portadores de un gen alterado, les permitirá tomar decisiones en caso de querer tener más hijos. Si este es su caso, es conveniente que solicite asesoramiento genético lo antes posible.

Apoyo

Es normal que se sientan angustiados al saber que el recién nacido padece una enfermedad grave como la **IDCG**. Las visitas médicas serán frecuentes y en determinados momentos puede tener muchas pruebas y procedimientos. Deben procurar mantener una buena salud física y emocional para poder dar el apoyo necesario a su recién nacido. Es recomendable buscar fuentes de apoyo entre familiares, amigos, profesionales y asociaciones de pacientes y familias. Puede hablar con otras familias que han vivido experiencias similares a través de profesionales y asociaciones. Es importante que contacte con su equipo médico especializado para resolver posibles dudas durante el diagnóstico o tratamiento. El apoyo psicológico puede ayudarle durante todo el proceso.



Importante: ¡el cribado neonatal de la IDCG salva vidas!

El diagnóstico precoz de la **IDCG**, llevado a cabo mediante la prueba del talón, ha permitido iniciar actuaciones muy rápidamente, mejorando el pronóstico de la enfermedad del recién nacido.

Para saber más

Dispone de información adicional y otros recursos en:

- **Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Pediátricas (UPIIP) del Hospital Universitario Vall d'Hebron** – www.upiip.com. Unidad de referencia en IDP en nuestro país con amplia experiencia en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con **IDCG**.
- **Barcelona PID Foundation** – www.pidfoundationbcn.org. Fundación constituida por profesionales y pacientes y familiares especializada en la atención integral de las IDP.
- **Asociación Catalana de Dèficits Inmunitaris Primaris (ACADIP)** – www.acadip.org. Asociación de pacientes y familiares orientada al apoyo de los pacientes y sus familias y a la mejora de su calidad de vida.



Tabla A1. Descripción de los tipos de linfocitos incluidos en el estudio de fenotipo linfocitario avanzado y en el fenotipo de cribado neonatal de la IDCG

Fenotipo linfocitario avanzado T + TH
Linfocitos CD4+ NAÏVE CD3+CD4+CD45RA+CCR7+
Linfocitos CD4+ CENTRAL MEMORY CD3+CD4+CD45RA-CCR7
Linfocitos CD4+ TEMRA CD3+CD4+CD45RA+CCR7-
Linfocitos CD4+ EFFECTOR MEMORY CD3+CD4+CD45RA-CCR7- HLA-DR+ en % CD4+
Linfocitos CD8+ NAÏVE CD3+CD8+CD45RA+CCR7+
Linfocitos CD8+ CENTRAL MEMORY CD3+CD8+CD45RA-CCR7+
Linfocitos CD8+ TEMRA CD3+CD8+CD45RA+CCR7-
Linfocitos CD8+ EFFECTOR MEMORY CD3+CD8+CD45RA-CCR7- HLA-DR+ en % CD8+
Linfocitos Th1 (CD3+CD4+CXCR3+CCR6-)
Linfocitos Th1-Th17 (CD3+CD4+CXCR3+CCR6+)
Linfocitos Th17 (CD3+CD4+CCR6+CXCR3-)
Linfocitos Th2 (CD3+CD4+ CXCR3-CCR6-)
Fenotipo linfocitario avanzado RTE
Linfocitos CD4 + RET CD4+CD27+CD31+CD45RA+CCR7+
Fenotipo cribado neonatal IDCG
CD3+ TCR αβ+
CD3+ TCR γδ+
CD4+ CD45RO+
CD8+ CD45RO+

Tabla A2. Composición de anticuerpos monoclonales conjugados específicos fluorocromos y marcas para el estudio de poblaciones linfocitarias avanzadas.

ISOTIPO		CLONA
Fenotipo avanzado T+TH		
CXCR3/CD183 AF488	IgG1 mouse	G025H7
CCR7/CD197 PE	IgG2a mouse	G043H7
CD45RA ECD	IgG1 mouse	ALB11
CCR6/CD196 PC7	IgG2a mouse	B-R35
CD4 APC	IgG1 mouse	13B8.2
CD8 AF700	IgG1 mouse	B9.11
CD3 APC750	IgG1 mouse	UCHT1
HLADR PB	IgG1 mouse	Immu-357
CD45 KRO	IgG1 mouse	J.33
FITMAN RET		
CD31 FITC	IgG1 mouse	5.6E
CD62L PE	IgG1 mouse	DREG56
CD3 ECD	IgG1 mouse	UCHT1
CD27 PC7	IgG1 mouse	1A4CD27
CD4 APC	IgG1 mouse	13B8.2
CD45RA PB	IgG1 mouse	2H4LDH11LDB9 (2H4)
CD45 KRO	IgG1 mouse	J.33
CRIBADO		
TCRgd FITC	IgG2a mouse	IMMU510
TCRab PE	IgG1 mouse	IP264
CD3 ECD	IgG1 mouse	UCHT1
CD45RO PCy5	IgG2a mouse	UCHL1
CD4 APC	IgG1 mouse	13B8.2
CD8 APC700	IgG1 mouse	B9.11
CD45RA PB	IgG1 mouse	2H4LDH11LDB9 (2H4)
HLADR KO	IgG1 mouse	Immu-357

Tabla A3. Lista de los 461 genes incluidos en el panel de secuenciación dirigida.

ACD, ACP5, ACTB, ADA, ADA2, ADAM17, ADAMTS13, ADAR, AICDA, AIRE, AK2, ALPI, ANGPT1, AP1S3, AP3B1, AP3D1, APOL1, ARHGEF1, ARPC1B, ATAD3A, ATG4A, ATM, ATP6AP1, B2M, BACH2, BCL10, BCL11B, BLM, BLNK, BLOC1S6, BTK, C1QA, C1QB, C1QC, C1R, C1S, C2, C2orf69, C3, C4A, C4B, C5, C6, C7, C8A, C8B, C8G, C9, CARD11, CARD14, CARD9, CARMIL2, CASP10, CASP8, CCBE1, CD19, CD247, CD27, CD28, CD3D, CD3E, CD3G, CD40, CD40LG, CD46, CD48, CD55, CD59, CD70, CD79A, CD79B, CD81, CD8A, CDC42, CDCA7, CEBPE, CFB, CFD, CFH, CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4, CFHR5, CFI, CFP, CFTR, CHD7, CHUK, CIB1, CIITA, CLCN7, CLEC7A, CLPB, COPA, COPG1, CORO1A, CR2, CRACR2A, CSF2RA, CSF2RB, CSF3R, CTLA4, CTNNB1, CTPS1, CTSC, CXCR2, CXCR4, CYBA, CYBB, CYBC1, DBF4, DBR1, DCLRE1B, DCLRE1C, DEF6, DGAT1, DGKE, DIAPH1, DKC1, DNAJC21, DNASE1L3, DNASE2, DNMT3B, DOCK2, DOCK8, EFL1, ELANE, ELF4, EPG5, ERBIN, ERCC6L2, EXTL3, F12, FAAP24, FADD, FAS, FASLG, FAT4, FCGR1A, FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, FCGRT, FCHO1, FCN3, FERMT1, FERMT3, FNIP1, FOXN1, FOXP3, FPR1, G6PC3, G6PD, GATA2, GFI1, GINS1, HAVCR2, HAX1, HCK, HELLS, HMOX1, HS3ST6, HTR1A, HYOU1, ICOS, ICOSLG, IFIH1, IFNAR1, IFNAR2, IFNG, IFNGR1, IFNGR2, IGHM, IGKC, IGLL1, IKBKB, IKBKG, IKZF1, IKZF2, IKZF3, IL10, IL10RA, IL10RB, IL12B, IL12RB1, IL12RB2, IL17F, IL17RA, IL17RC, IL18BP, IL1RN, IL21, IL21R, IL23R, IL2RA, IL2RB, IL2RG, IL36RN, IL6R, IL6ST, IL7R, INO80, IRAK1, IRAK4, IRF2BP2, IRF3, IRF4, IRF7, IRF8, IRF9, ISG15, ITCH, ITGB2, ITK, ITPKB, ITPR3, JAGN1, JAK1, JAK2, JAK3, KDM6A, KMT2A, KMT2D, KNG1, KRAS, LACC1, LAMTOR2, LAT, LCK, LCP2, LIG1, LIG4, LPIN2, LRBA, LRRC8A, LSM11, LYST, MAGT1, MALT1, MAN2B2, MAP1LC3B2, MAP3K14, MAPK8, MASP2, MBL2, MCM10, MCM4, MEFV, MOGS, MPO, MRTFA, MS4A1, MSH6, MSN, MTHFD1, MVK, MYD88, MYOF, MYSM1, NBAS, NBN, NCF1, NCF2, NCF4, NCKAP1L, NCSTN, NEIL3, NFAT5, NFE2L2, NFKB1, NFKB2, NFKBIA, NFKBID, NHEJ1, NHP2, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3, NOD2, NOP10, NOS2, NRAS, NSMCE3, OAS1, ORAI1, OSTM1, OTULIN, PARN, PAX1, PAX5, PDCD1, PEPD, PGM3, PIK3CD, PIK3CG, PIK3R1, PLCG2, PLEKHM1, PLG, PMS2, PNP, POLA1, POLD1, POLD2, POLE, POLE2, POLR3A, POLR3C, POLR3F, POMP, POU2AF1, PRF1, PRKCD, PRKDC, PSEN1, PSENEN, PSMA3, PSMB10, PSMB4, PSMB8, PSMB9, PSMG2, PSTPIP1, PTEN, PTPRC, RAB27A, RAC2, RAG1, RAG2, RANBP2, RASGRP1, RBCK1, RC3H1, RECQL4, REL, RELB, RFX5, RFXANK, RFXAP, RHOG, RHOH, RIPK1, RMRP, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, RNF168, RNF31, RNU4ATAC, RNU7-1, RORC, RPSA, RTEL1, SAMD9, SAMD9L, SAMHD1, SASH3, SBDS, SEC61A1, SEMA3E, SERPING1, SH2D1A, SH3BP2, SH3KBP1, SKIC2, SKIC3, SLC29A3, SLC35C1, SLC37A4, SLC39A7, SLC46A1, SLC7A7, SMARCA1, SMARCD2, SNORA31, SNX10, SOCS1, SP110, SPI1, SPINK5, SPPL2A, SRP54, STAT1, STAT2, STAT3, STAT5B, STIM1, STING1, STK4, STN1, STX11, STXBP2, SYK, TAFAZZIN, TAP1, TAP2, TAPBP, TBK1, TBX1, TBX21, TCF3, TCIRG1, TCN2, TERC, TERT, TET2, TFRC, TGFBI, TGFB1, TGFB2, THBD, TICAM1, TIN2, TIRAP, TLR3, TLR7, TLR8, TMC6, TMC8, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF13B, TNFRSF13C, TNFRSF1A, TNFRSF4, TNFRSF9, TNFSF11, TNFSF12, TNFSF13, TOM1, TOP2B, TPP2, TRAC, TRAF3, TRAF3IP2, TREX1, TRIM2, TRNT1, TTC7A, TYK2, UNC13D, UNC93B1, UNG, USB1, USP18, VPS13B, VPS45, WAS, WASF2, WDR1, WIPF1, WRAP53, XIAP, ZAP70, ZBTB24, ZNF341, ZNFX1.

Tabla A4. Características demográficas, estudios genéticos, biomarcadores inmunitarios del cribado y evolución de los pacientes con LnoIDCG idiopática

Paciente sexo/origen	TREC (copias/ μ L)	Linfocitos ($\times 10^9$ /L)	T CD3+ ($\times 10^9$ /L)	T CD4+ ($\times 10^9$ /L)	CD4+ vírg. (%)	PHA
NBS_4 ♂ / EM	14	3,7	1,7	1,6	ND	Normal (84%)
NBS_9 ♂ / EM	7	3,3	1,7	1,5	80	Normal (80%)
NBS_25 ♂ / EM	10	3,2	1,1	0,7	81	Normal (80%)
NBS_34 ♀ / Romaní	9	2,8	1,4	1,0	ND	Normal (100%)
NBS_35 ♂ / EM	13	2,9	1,7	1,2	70	Normal (100%)
NBS_47* ♀ / HA	4	1,8	1,0	0,4	49	Alterado (18%)
NBS_51 ♂ / EM	13	6,6	1,7	1,2	72	Normal (100%)
NBS_56 ♀ / EM	14	3,1	1,3	0,7	ND	Normal (100%)
NBS_59 ♂/NA	5	3,2	1,5	0,9	62	Normal (80%)
NBS_65** ♀ / EM	0	1,1	0,47	0,3	53	Normal (90%)
NBS_79 ♂ / EM	16	2,9	1,05	0,7	70	Normal (80%)
NBS_80 ♂ / EM	6	1,2	0,6	0,4	76	Normal (92%)
NBS_83 ♀ / EM	8	2,5	1,2	1,0	ND	Normal (70%)

Intervalos de referencia ($\times 10^9$ /L): Linfocitos 3,9-9; CD3+ 1,8-5,9; CD4+ 1,1-3; CD4+ vírgenes 54-80 %
EM: europeo mediterráneo. HA: hispanoamericano. NA: norteafricano. ND: no disponible.

* Único paciente con una infección antes del estudio (toxoplasmosis congénita)

** Único paciente con profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol y contraindicación de vacunas vivas.

Tabla A4. Continuación.

Estudios genéticos	Infecciones en el seguimiento	Estado vital y evolución
Array-CGH, panel y WES	No	Vivo 8 años. TEA grave. Sin linfopenia desde los 6años de edad.
Array-CGH y panel	No	Vivo 7 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente.
Array-CGH y panel	No	Vivo 6 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente.
Array-CGH y panel	No	Vivo 6 años. Asintomático. Sin linfopenia desde el año de edad.
Panel (AIRE)‡ y WGS	No	Vivo 6 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ persistente.
Array-CGH, panel y WES	CMV horizontal, SC	Vivo 5 años con aparición de malformaciones vasculares. Linfopenia CD3+ persistente.
Array-CGH	No	Vivo 4 años. Asintomático. Sin linfopenia desde el año de edad.
NR	No	Vivo 4 años. Asintomático. Sin linfopenia desde los 3 años de edad.
Array-CGH y panel	No	Vivo 4 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente.
Panel (AIRE) ‡ y WGS	Vía urinaria, SC	Vivo 3 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+persistente. Profilaxis TMP/SMX, sin VV
Array-CGH y panel	No	Vivo 3 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente y neutropenia autoinmune.
Array-CGH, panel, WES y WGS	CMV horizontal, SC	Vivo 3 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente.
Array-CGH y panel	Respiratorias virales, SC	Vivo 3 años. Asintomático. Linfopenia CD3+ y CD4+ persistente.

NR: no realizado. SC: sin complicaciones. TEA: trastorno espectro autista. TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol. VV: vacunas vivas. WES: *whole-exome sequencing*.
‡ Mutación c.G901A/p.V301M en heterocigosis.

ANDREA MARTÍN NALDA

Licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza.

Especialista en Pediatría en el Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona.

Facultativa especialista de la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Investigadora clínica del grupo de investigación Infección e Inmunidad en el Paciente Pediátrico del Vall d'Hebron Institut de Recerca.