

EFFECTIVIDAD CLÍNICA DEL CRIBADO NEONATAL PARA LA DETECCIÓN PRECOZ DE LA INMUNODEFICIENCIA COMBINADA GRAVE.

[Enlace al texto completo](#)

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

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

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

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

Inmunodeficiencia combinada grave:

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

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

Conclusiones:

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

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

