



Tamiz Metabólico en la Etapa Neonatal, ¿Cómo Interpretarlo?

El tamiz neonatal es un programa de salud de amplia aceptación y utilidad plenamente demostrada, considerado el procedimiento preventivo más aceptado en el ámbito pediátrico. Es un estudio bioquímico que se realiza con sangre del recién nacido depositada en papel filtro, con el propósito de identificar a pacientes con alguna enfermedad de forma temprana, para que reciban tratamiento oportuno y se prevengan complicaciones graves como el retraso mental o la muerte.¹ Después de las vacunas, se ha convertido en el procedimiento preventivo más aceptado en el ámbito pediátrico a nivel mundial, que hoy es reconocido como uno de los grandes logros de la salud pública mundial.²

El uso del tamiz para descubrir enfermedades genéticas comenzó en 1960 con los trabajos de Guthrie y Susi, quienes buscaban la detección temprana de la fenilcetonuria (PKU). Guthrie introdujo el uso de tarjetas de papel filtro de algodón para recolectar sangre capilar del talón, lo que permitió el análisis masivo de poblaciones de neonatos y estableció el primer estudio a gran escala para enfermedades genéticas. Esta publicación de Guthrie en 1963 marcó el nacimiento del tamiz neonatal.^{3,4,5}

Existe una distinción entre los tipos de tamiz neonatal:

- **Tamiz básico:** En México, se refiere a la detección bioquímica de hipotiroidismo congénito.
- **Tamiz ampliado (o pesquisa neonatal, cribado, o neonatal screening en otros países):** Busca de manera sistemática seis o más enfermedades. Es crucial que el pediatra conozca la lista específica de enfermedades que incluye la prueba para actuar de manera pronta y correcta si el resultado es anormal.
- **Tamiz metabólico de alto riesgo:** Este estudio se realiza a aquellos niños que presentan datos sugestivos de padecer algún defecto congénito del metabolismo. Sin embargo, también se aplica a la población general de recién nacidos para la detección oportuna de enfermedades metabólicas.



Metodología y Técnicas Analíticas

La muestra para el tamiz neonatal se recolecta tradicionalmente de sangre capilar del talón, depositada en papel filtro. El papel filtro ideal debe ser de algodón, diseñado para una recolección uniforme de la sangre, permitir la estabilización y conservación de los analitos, y facilitar el transporte por correo.⁶

Las técnicas analíticas han evolucionado significativamente:

- **Método de inhibición bacteriana:** Fue el primer método utilizado, aplicado por Guthrie para la detección masiva de fenilcetonuria. Se basa en medir el crecimiento de una colonia de *Bacillus subtilis*, que depende de las concentraciones de fenilalanina.³
- **Espectrometría de masas en tándem (MS/MS):** Ha revolucionado el tamiz neonatal. Permite el diagnóstico rápido, sensible y específico de más de 30 enfermedades metabólicas en un solo ensayo a partir de un único disco de sangre seca. Esto cambió el axioma de "un análisis, una enfermedad" a "un análisis, muchas enfermedades". La MS/MS permite estudiar compuestos orgánicos, inorgánicos y biológicos, identificándolos y cuantificándolos por su peso molecular y carga. Se enfoca en el análisis combinado de perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas. Detecta aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de β -oxidación. La *electroforesis* para homoglobiopatías y la *fluorometría* complementan la detección de otros analitos.⁷

Enfermedades Detectadas y Paneles de Tamiz

No existe un panel "universal" de tamiz neonatal. La definición del número y tipo de enfermedades a evaluar depende de variaciones geográficas, genéticas, sociales y epidemiológicas de cada país o región y en México de cada tipo de seguridad social. Sin embargo, algunas enfermedades son consideradas en casi todos los paneles básicos:^{8,9,10}

- **Fenilcetonuria (PKU).**
- **Hipotiroidismo congénito (HTC).**
- **Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC).**
- **Fibrosis quística (FQ).**



- **Deficiencia de biotinidasa.**
- **Galactosemia.**

Otros padecimientos que se incluyen comúnmente en paneles ampliados o que se han incorporado gracias a los avances tecnológicos:

- Aminoacidopatías (incluyendo defectos del ciclo de la urea, como citrulinemia, argininemia, y otras como la tirosinemia).
- Acidemias orgánicas.
- Hemoglobinopatías (HB).
- Trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos (como deficiencia de MCAD, VLCAD, LCHAD, y proteína trifuncional).
- Inmunodeficiencia combinada severa (SCID).
- Atrofia muscular espinal (SMA).
- Trastornos por depósito lisosomal y enfermedades infecciosas del grupo TORCH.

Factores que Influyen en los Resultados y la Calidad del Tamiz

Cuando un resultado del tamiz es anormal o sospechoso, siempre se requieren pruebas diagnósticas específicas y confirmatorias. El aspecto clínico del paciente siempre debe priorizarse por encima de cualquier estudio de laboratorio. Si se sospecha una enfermedad y el resultado inicial del tamiz es negativo, se debe repetir la prueba, preferentemente en un laboratorio de reconocida experiencia, o realizar directamente pruebas confirmatorias específicas.

Los programas de tamiz neonatal tienen seis componentes esenciales para garantizar su calidad y utilidad: la prueba en sí, el seguimiento de casos en riesgo, la confirmación diagnóstica, el inicio inmediato y la planificación del tratamiento a largo plazo, la evaluación de todas las acciones, y la educación a padres y profesionales. La edad ideal para la toma de la muestra de sangre es entre las 24 y 72 horas de vida extrauterina. Para la interpretación se deben tomar en cuenta algunas situaciones.¹¹



Situaciones Específicas de Toma de Muestra

- **Recién nacidos de término aparentemente sanos:** La muestra puede obtenerse después de 24 horas de vida extrauterina.
- **Recién nacidos prematuros no hospitalizados:** Se les debe realizar el tamiz neonatal al menos dos veces: la primera en los primeros días de vida y la segunda antes de los 28 días de vida.
- **Recién nacidos enfermos, prematuros hospitalizados o de bajo peso:** La muestra debe tomarse al momento del ingreso hospitalario, antes de cualquier intervención médica (como transfusiones o aminoglucósidos). La prueba debe repetirse al final de la primera semana de vida (7 días) y, si permanecen en UCIN bajo intervenciones que puedan enmascarar resultados, es necesario un tercer tamiz a los 15 días de vida. Para prematuros, la prueba debe repetirse a los 15 días de vida debido a la inmadurez tiroidea. puede generar falsos negativos para hipotiroidismo.
- **Muestras extemporáneas (niños mayores de 30 días de vida):** Algunos analitos (TSH, fenilalanina, 17-hidroxiprogesterona, actividad de enzimas para galactosemia y G6PD) pueden determinarse de manera confiable, pero el tripsinógeno inmunoreactivo (TIR) para fibrosis quística disminuye fisiológicamente, lo que puede llevar a falsos negativos.¹²

Factores que Pueden Interferir con los Resultados del Tamiz Neonatal

• Intervenciones médicas:

- **Administración de aminoglucósidos:** Puede alterar la deficiencia de biotinidasa. El tamiz inicial debe hacerse antes de su administración.
- **Transfusiones:** Afecta a todos los analitos, especialmente la deficiencia de biotinidasa, galactosemia y hemoglobinopatías. La muestra debe tomarse antes de cualquier transfusión. Se debe repetir después de 72 horas de la transfusión.
- **Ayuno o aporte insuficiente de leche:** Puede alterar los resultados de la fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de orina de jarabe de maple, cetoacidurias, homocistinuria y tirosinemia. Se debe repetir el tamiz después de 72 horas de nutrición adecuada.



◦ **Alimentación parenteral:** Puede afectar la tirosinemia, fenilcetonuria y otras aminoacidopatías, y galactosemia. Repetir mínimo 24 horas después de suspender la alimentación parenteral.

◦ **Soluciones heparinadas o tomas de catéter:** Pueden alterar todos los resultados del tamiz. Se recomienda repetir la toma usando una vena periférica o punción de talón.

• **Factores neonatales y maternos:**

◦ **Edad gestacional y peso al nacer:** Son cruciales para la interpretación correcta de resultados, especialmente para 17-hidroxiprogesterona. La inmadurez de las enzimas hepáticas en prematuros puede causar falsos positivos en galactosemia.

◦ **Alimentación materna:** La deficiencia de vitamina B12 en la madre puede elevar las acilcarnitinas en el niño, sugiriendo falsamente acidemia metilmalónica.

◦ **Hipoxia:** Puede disminuir el TIR, causando falsos negativos para fibrosis quística.

◦ **Anemia grave:** La muestra puede verse diluida y descolorida y los resultados no son confiables.

◦ **Contaminación de la tarjeta:** Con orina, líquidos o microorganismos, altera todos los resultados.

◦ **Medicamentos o tratamientos:** La L-carnitina pueden elevar acilcarnitinas, y L-DOPA puede disminuir TSH. El tratamiento materno con corticosteroides puede suprimir la función adrenal fetal y causar falsos negativos para hiperplasia suprarrenal congénita. Los ungüentos con neopentanoato pueden elevar acilcarnitina C5.

◦ **Malformaciones o defectos al nacimiento:** Los niños con malformaciones o defectos al nacimiento deben evaluarse con tamiz al ingreso y repetir en 2 semanas, especialmente si son cardíacas, del tubo digestivo, o en niños con síndrome de Down (trisomía 21).¹³⁻²⁰



Falsos Positivos y Confirmación Diagnóstica

Los resultados positivos del tamiz no son definitivos desde el punto de vista diagnóstico y siempre requieren la realización de pruebas diagnósticas específicas y confirmatorias. El aspecto clínico del paciente es primordial; si hay sospecha de enfermedad a pesar de un tamiz negativo, debe repetirse la prueba en un laboratorio de prestigio o realizar directamente pruebas confirmatorias específicas. La implementación de pruebas de segundo nivel (second-tier tests), como el análisis de succinilacetona para tirosinemia, ha demostrado reducir significativamente la tasa de falsos positivos y mejorar la sensibilidad y especificidad.^{21,22}

Calidad y Armonización: La calidad de la muestra es fundamental. Las muestras mal tomadas o inadecuadas pueden ser insuficientes, diluidas, descoloridas, contaminadas, sobresaturadas o invadir círculos vecinos en la tarjeta. La estabilidad de los metabolitos en las muestras de sangre seca es un factor crítico para estudios retrospectivos y validación de cortes. Algunas enzimas se degradan con el almacenamiento a largo plazo a temperatura ambiente, y esto puede provocar interpretaciones erróneas o estimaciones inexactas de los valores de corte. Los aminoácidos también están sujetos a degradación significativa con consecuencia de la conservación de la muestra.^{1,6}

La armonización y estandarización de los resultados del tamiz neonatal expandido son un desafío global. La implementación de sistemas de control de calidad, tanto institucionales como internacionales, es indispensable para garantizar la confiabilidad del diagnóstico final y la comparación de resultados entre programas.

- **Calidad de la Muestra y su Manejo:**

- La sangre debe depositarse en papel filtro de algodón (Guthrie card/Whatman 903), permitiendo que la mayoría de los analitos se estabilicen y conserven.
- Una muestra bien tomada satura el círculo completo y el reverso de la tarjeta, viéndose homogénea y sin coágulos. Muestras insuficientes, diluidas (por alcohol residual) o contaminadas son inadecuadas.



- Las muestras deben secarse horizontalmente por al menos 3 horas a temperatura ambiente antes de ser enviadas. No deben empaquetarse en plástico hermético, ya que favorece el aumento de temperatura y humedad, afectando los resultados.

- La estabilidad de los metabolitos en las muestras de sangre seca disminuye con el tiempo y las condiciones de almacenamiento (especialmente a temperatura ambiente). Esto puede llevar a interpretaciones incorrectas (falsos positivos o negativos) en estudios retrospectivos o en la determinación de valores de corte.^{1,6,}

- **Metodología Analítica y Valores de Corte:**

- El método más usado para el tamiz neonatal ampliado es la espectrometría de masas en tándem (MS/MS), que permite detectar de forma rápida y con una sola gota de sangre decenas de padecimientos metabólicos. Otras técnicas incluyen ELISA (para hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita, fibrosis quística, deficiencia de biotinidasa), electroforesis (para hemoglobinopatías, síndromes de glucosilación congénita) y métodos de inhibición bacteriana (pioneros de Guthrie para fenilcetonuria).

- Los resultados se interpretan mediante valores de corte (cut-offs). Estos valores pueden ser ajustados por variables como el peso al nacer, edad gestacional, y edad en el momento de la recolección de sangre para refinar el flujo de trabajo y reducir los falsos positivos. La reducción de los valores de corte para ciertas enfermedades (como el TSH en hipotiroidismo congénito) puede aumentar la sensibilidad del cribado, pero también puede aumentar las tasas de rellamada y disminuir los valores predictivos positivos.

23

- Herramientas post-analíticas como los Informes Integrados de Laboratorio Colaborativo (CLIR) utilizan análisis multivariado y rangos de enfermedades específicos para mejorar la interpretación de los datos del tamiz, reduciendo las tasas de falsos positivos y mejorando los valores predictivos positivos. La inteligencia artificial y el aprendizaje automático (AI/ML) también se están utilizando para mejorar la predicción de enfermedades metabólicas y reducir las tasas de falsos negativos.

Seguimiento y Confirmación

Los resultados positivos del tamiz no son definitivos desde el punto de vista diagnóstico. Siempre requieren la realización de pruebas diagnósticas confirmatorias.



- El índice de seguimiento de los casos afectados y la confirmación del diagnóstico son indicadores clave de calidad de un programa de tamiz.
- Las pruebas confirmatorias varían según la enfermedad. Por ejemplo, para aminoacidopatías se realiza cuantificación de aminoácidos plasmáticos; para hiperplasia suprarrenal congénita, análisis de esteroides plasmáticos; y para galactosemia, actividad de la galactosa 1-fosfatouridiltransferasa en eritrocitos.

La interpretación adecuada del tamiz neonatal es un proceso complejo que requiere la consideración de múltiples factores, desde el momento de la toma de la muestra hasta las condiciones clínicas del recién nacido y las metodologías de laboratorio utilizadas. Si el médico tiene dudas, debe comunicarse de inmediato con el laboratorio que realizó el análisis.²³⁻²⁵

Panorama Global y Regional

El tamiz neonatal es un sistema complejo con reglas y principios, que incluye componentes como organización, selección de enfermedades, comunicación, aseguramiento de la calidad, diagnóstico, tratamiento, asesoramiento genético, y financiamiento. Muchos países han ampliado sus programas de tamiz neonatal. En Estados Unidos, el "Recommended Uniform Screening Panel" (RUSP) incluye 29 condiciones primarias y 25 secundarias, y la recolección de muestras se recomienda a las 24 horas de vida. En Europa, la mayoría de los programas recolectan muestras 48 horas después del nacimiento o más tarde, a diferencia de USA. Existe una tendencia a la colaboración transfronteriza y al intercambio de conocimientos.

En Latinoamérica y el Caribe (LATAM), el tamiz neonatal ha avanzado, aunque de forma heterogénea. Brasil es el primer país en LATAM con legislación que incluye tamiz obligatorio por MS/MS para diversas enfermedades y pruebas moleculares para SMA y SCID. Costa Rica tiene uno de los paneles más amplios de la región y fue el primero en implementar tamiz expandido por MS/MS a nivel nacional (2004). México inició en 1973, aunque con pausas, y su panel oficial incluye HTC, HSC, PKU, Galactosemia, FQ y G6PD, con variaciones por institución de salud y la disponibilidad de tamiz ampliado por el sector privado. Hay esfuerzos regionales para el control de calidad y la armonización de resultados, como el programa PEEC-PN de la Fundación Bioquímica Argentina.^{26,27}



En resumen, el tamiz neonatal es un pilar de la salud pública pediátrica, en constante evolución gracias a los avances tecnológicos y a la colaboración internacional, con el objetivo primordial de detectar a tiempo enfermedades graves para permitir un tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida de los recién nacidos.

Bibliografía

- 1.- Vela- Amieva M. Fundamentos e indicadores de calidad del tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (5): 408-414.
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements—United States, 2001–2010. Morb.Mortal. Wkly. Rep. 2011, 60, 619–623.
- 3.- Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. Pediatrics 1963; 32: 338-43.
- 4.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ten great public health achievements--United States, 2001-2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2011; 60 (19): 619-23.
- 5.- Guthrie, R. The origin of newborn screening. Screening 1992, 1, 5–15.
- 6.- Vela-Amieva M, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, Belmont-Martínez L. Fundamentos teórico-prácticos para la toma correcta de la muestra de sangre del talón para el tamiz neonatal. Acta Pediatr Mex 2012;33(6):273-278.
- 7.- Kononets V, Zharmakhanova G, Balmagambetova S, Syrlybayeva L, Berdesheva G, Zhussupova Z, Tautanova A and Kurmambayev Y (2025) Tandem mass spectrometry in screening for inborn errors of metabolism: comprehensive bibliometric analysis. Front. Pediatr. 13:1463294. doi: 10.3389/fped.2025.1463294
- 8.- Norma Oficial Mexicana NOM-007-SSA2-2016, Para la atención de la mujer durante el embarazo, parto y puerperio, y de la persona recién nacida.



- 9.- Norma Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2013, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento.
- 10.- Lineamiento Técnico: Tamiz neonatal: Detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los errores innatos del metabolismo. CNEGSR, 2010.
- 11.- Webster D, Gaviglio A, Khan AH, Baker M, Cheillan D, Chabraoui L, et al. ISNS General Guidelines for Neonatal Bloodspot Screening 2025. Int J Neonatal Screen. 2025 Jun 14;11(2):45
- 12.- Vela- Amieva M. Momento óptimo para la toma de muestra de sangre para el tamiz neonatal metabólico. Acta Pediatr Mex 2023; 44 (6): 491-498.
- 13.- Simeoli, R.; Cairolì, S.; Decembrino, N.; Campi, F.; Dionisi Vici, C.; Corona, A.; Goffredo, B.M. Use of Antibiotics in Preterm Newborns. Antibiotics 2022, 11, 1142
- 14.- Boemer F, Schoos R, de Halleux V, Kalenga M, Debray FG. Surprising causes of C5-carnitine false positive results in newborn screening. Mol Genet Metab. 2014 Jan;111(1):52-4.
- 15.- Yahyaoui R, et al. Falsos positivos de C5-carnitina elevada en cribado neonatal: ¿a qué son debidos?. Med Clin (Barc). 2014.
- 16.- Zhou W, Huang T, Li H, Gu M. Newborn Screening for Isovaleric Acidemia: Treatment With Pivalate-Generating Antibiotics Contributed to False C5-Carnitine Positivity in a Chinese Population. Mol Genet Genomic Med. 2024 Nov;12(11):e70034.
- 17.- Slaughter JL, Meinzen-Derr J, Rose SR, et al. The effects of gestational age and birth weight on false-positive newborn-screening rates. Pediatrics. 2010;126(5):910–916.
- 18.- Kelleher A, Clark R, Steinbach M, et al. The influence of amino-acid supplementation, gestational age and time on thyroxine levels in premature neonates. J Perinatol. 2008;28(4):270–274.
- 19.- Blanco CL, Gong AK, Green BK, et al. Early changes in plasma amino acid concentrations during aggressive nutritional therapy in extremely low birth weight infants. J Pediatr. 2011;158(4):543–548.
- 20.- Tim AT, Harmon HM, Nock ML, et al. Stopping parenteral nutrition for 3 hours reduces false positives in newborn screening. Pediatric. 2015;167(2):312–316.



- 21.- Tang, C.; Li, L.; Chen, T.; Li, Y.; Zhu, B.; Zhang, Y.; et al. Newborn Screening for Inborn Errors of Metabolism by Next-Generation Sequencing Combined with Tandem Mass Spectrometry. *Int. J. Neonatal Screen.* 2024, 10, 28
- 22.- Kamleh M, Williamson JM, Casas K, Mohamed M. Reduction in Newborn Screening False Positive Results Following a New Collection Protocol: a Quality Improvement Project. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2021;26(7):723-727
- 23.- (Teixeira Palla Braga, N.; Vilela Antunes, J.M.; Colosimo, E.A.; Alves Dias, V.M.; Januário, J.N.; Novato Silva, I. Impact of Lowering TSH Cut-Off on Neonatal Screening for Congenital Hypothyroidism in Minas Gerais, Brazil. *Int. J. Neonatal Screen.* 2024, 10, 52
- 24.- Dijkstra, A.M.; de Blaauw, P.; van Rijt, W.J.; Renting, H.; Maatman, R.G.H.J.; van Spronsen, F.J.; et al. Important Lessons on Long-Term Stability of Amino Acids in Stored Dried Blood Spots. *Int. J. Neonatal Screen.* 2023, 9, 34.
- 25.- Ottosson F, Russo F, Abrahamsson A, MacSween N, Courraud J, Nielsen ZK, Hougaard DM, Cohen AS, Ernst M. Effects of Long-Term Storage on the Biobanked Neonatal Dried Blood Spot Metabolome. *J Am Soc Mass Spectrom.* 2023 Apr 5;34(4):685-694
- 26.- Loeber JG, Platis D, Zetterström RH, Almashanu S, Boemer F, Bonham JR, Borde P, et al. Neonatal Screening in Europe Revisited: An ISNS Perspective on the Current State and Developments Since 2010. *Int J Neonatal Screen.* 2021 Mar 5;7(1):15.
- 27.- Therrell BL, Padilla CD, Borrajo GJC, Khneisser I, Schielen PCJ, Knight-Madden J, Malherbe HL, Kase M. Current Status of Newborn Bloodspot Screening Worldwide 2024: A Comprehensive Review of Recent Activities (2020-2023). *Int J Neonatal Screen.* 2024 May 23;10(2):38