

Año 2015



Región de Murcia
Consejería de Sanidad



MEMORIA DE LA ACTIVIDAD DEL CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA (CBGC)



Centro de Bioquímica y Genética Clínica

Hospital Materno Infantil (planta -2)

Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca

30120 El Palmar (Murcia)



Memoria 2015

Centro de Bioquímica y Genética Clínica

Servicio Murciano de Salud

Dirección General de Asistencia Sanitaria

Coordinación:

Isabel López Expósito, Directora

Participantes en la elaboración:

Ascensión Vera, Facultativo Citogenética

Gloria Soler, Facultativo de Citogenética

Juan Antonio Bafallíu, Jefe Unidad Citogenética

Guillermo Glover, Jefe Unidad Genética Molecular

M^a Carmen Martínez, Facultativo Genética Molecular

Pablo Carbonell, Facultativo Genética Molecular

Inmaculada González, Jefe Unidad Metabolopatías

María J. Juan Fita, Facultativo Metabolopatías

José María Egea, Facultativo Metabolopatías

Lucia Moral, Jefe Grupo Administrativo

ÍNDICE



PRESENTACIÓN	4
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	6
II. UBICACIÓN Y ORGANIGRAMA	8
III. CARTERA DE SERVICIOS	9
IV. GESTIÓN ECONÓMICA	18
Evolución de los gastos por capítulos	
Evolución de los ingresos por facturación	
V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL	
VI. CITOGENÉTICA	25
Análisis citogenético postnatal	
ArrayCGH	
Análisis citogenético prenatal	
VII. METABOLOPATÍAS	37
Cribado Neonatal	
Estudios Selectivos	
VIII. GENÉTICA MOLECULAR	49
Estudios genéticos según patología	
IX. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	58
Programas de Intercomparación	
Evolución Indicadores de Calidad	
X. ACTIVIDAD CIENTÍFICA	75
XI. FORMACIÓN ESPECIALIZADA RESIDENTES	83

PRESENTACIÓN

El objetivo de esta memoria es presentar un resumen de las actividades asistenciales, científicas, formativas y de gestión administrativa y económica realizadas por el personal del Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) durante el año 2015.

En general se considera que el funcionamiento del CBGC ha sido satisfactorio y ha atendido la creciente demanda de pruebas genéticas, superando con éxito el proceso de seguimiento de la acreditación por ENAC (UNE-EN ISO 15189). A lo largo del año se ha conseguido adelantar la toma de la muestra de la “prueba del talón” antes del alta hospitalaria del recién nacido, gracias a una serie de actuaciones de información y coordinación que han implicado a profesionales de distintos ámbitos sanitarios de todos los Hospitales de la Región y de la Ciudad Autónoma de Melilla, lo que supone una importante mejora del Programa de Cribado Neonatal (PCN). La implantación del diagnóstico de las Hemoglobinopatías en dicho PCN, que era otro de los principales objetivos planificados para este año, ha sufrido un pequeño retraso debido a las dificultades para incluir dicho ensayo en el programa informático. No obstante, y gracias al trabajo y apoyo recibido por el Servicio de Informática del HCUVA, se ha podido iniciar en este mes de abril del 2016.

En relación a este Programa, el Centro recibió el Premio a la Sanidad de la Región de Murcia 2015, dentro de la categoría de campaña o acción sanitaria, por la labor realizada en la detección precoz de la Fibrosis Quística.

Por otro lado, la mayor parte del presupuesto de inversiones del Centro se utilizó para la adquisición del equipo de Secuenciación Masiva (MiSeq de Illumina) y está previsto comenzar con la realización de dicha técnica en cuanto se dispongan de los reactivos necesarios.

Cabe destacar la incorporación del Centro a la Plataforma de Genómica del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) y el inicio de cooperación con distintos grupos de investigación en diferentes proyectos y ensayos clínicos. Nuestro objetivo y deseo es compaginar la labor asistencial con la investigación en el campo de las Enfermedades Raras, actividad necesaria para avanzar en el conocimiento del origen genético de estas enfermedades, mejorar las estrategias de diagnóstico y la traslación de estos conocimientos a la práctica clínica. El Centro también colabora activamente con el Sistema de Información de Enfermedades Raras (**SIER**) de la Región de Murcia.

La elaboración de esta memoria no habría sido posible sin el esfuerzo y compromiso de todo el personal del Centro y del Servicio de Sistemas de Información y Evaluación del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

Finalmente agradezco el inestimable apoyo, ayuda y colaboración prestada, para el buen funcionamiento y desarrollo del Centro, por el Equipo Directivo del Hospital así como por el personal directivo del SMS y la Dirección General de Asistencia Sanitaria.

Murcia, abril de 2016

Isabel López Expósito
Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica



Los doctores Guillermo Glover e Inmaculada González del CBGC recibiendo el Premio a la Sanidad de la Región de Murcia 2015 por el Programa de Cribado Neonatal de la Fibrosis Quística.



Visita al Centro del Director Gerente Área I, Dr. Juan Antonio Marqués, el Director Médico, Dr. Carlos Marras y de la Directora General Asistencia Sanitaria, Dra. Mercedes Martínez-Novillo, junto a la directora del CBGC, Dra. Isabel López.



Facultativos del CBGC en el XIII Congreso Internacional de ER, con la Consejera de Sanidad, la Dra. Encarna Guillén, y el presidente de FEDER, D. Juan Carrión.

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El Centro de Bioquímica Genética Clínica es un Centro público Regional que presta sus servicios a cualquier centro sanitario de Murcia y otras provincias para la realización de pruebas diagnósticas incluidas en su Cartera de Servicios. Comenzó su actividad en el año 1975 con el objetivo de la detección, el diagnóstico y la prevención de enfermedades genéticas, así como la investigación de dichas enfermedades. El CBGC desarrolla tres programas asistenciales que abordan todas las áreas de análisis genéticos: anomalías cromosómicas, enfermedades hereditarias del metabolismo y alteraciones moleculares, incluyendo el cáncer hereditario. Estos análisis son esenciales para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, selección y seguimiento de tratamientos y para la toma de decisiones reproductivas por lo que deben vincularse sistemáticamente al asesoramiento genético.

Los tres laboratorios de diagnóstico genético que constituye el Centro, Genética Bioquímica, Citogenética y Genética Molecular, están acreditados desde el año 2014 por ENAC, bajo la norma UNE-EN ISO 15189. La obtención y mantenimiento de dicha acreditación constata la gestión eficiente del CBGC como laboratorio clínico, que dados unos recursos globales limitados consigue unos resultados óptimos en términos de calidad y adecuación. La cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) establece que la realización de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser efectuada por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados.

La Genética Clínica es una ciencia en constante avance científico y tecnológico lo que exige un alto nivel de preparación y de formación continuada. El objetivo del CBGC es mantenerse actualizado y ampliar el acceso a nuevas técnicas que permitan el diagnóstico de las enfermedades genéticas y Enfermedades Raras en la Región de Murcia con la mayor fiabilidad, calidad y eficiencia, y siempre cumpliendo los criterios establecidos para la cartera de servicios comunes del SNS. Incorporar todos estos avances no sólo repercute sobre los pacientes al poder conocer el origen de su patología, sino también sobre otros especialistas sanitarios que están implicados en el

cuidado, tratamiento y seguimiento de las personas con Enfermedades Raras y de origen genético.

Recientemente el Centro de Bioquímica y Genética Clínica ha adquirido la tecnología de Secuenciación Masiva (NGS) de Illumina (MiSeq) que va a permitir el diagnóstico de las enfermedades genética de la Región de Murcia con un mejor aprovechamiento de los recursos económicos invertidos, medidos en forma de coste por anomalía detectada-diagnostico. Además, la implantación de esta nueva herramienta de diagnóstico genético nos permitirá abordar, de una manera secuencial, los estudios de NGS que actualmente se externalizan. Dichos estudios podrían ir incluyéndose, según la demanda asistencial y posibilidades del laboratorio, en la Cartera de Servicios del Centro de Bioquímica y Genética Clínica, con el consiguiente ahorro para el SMS.

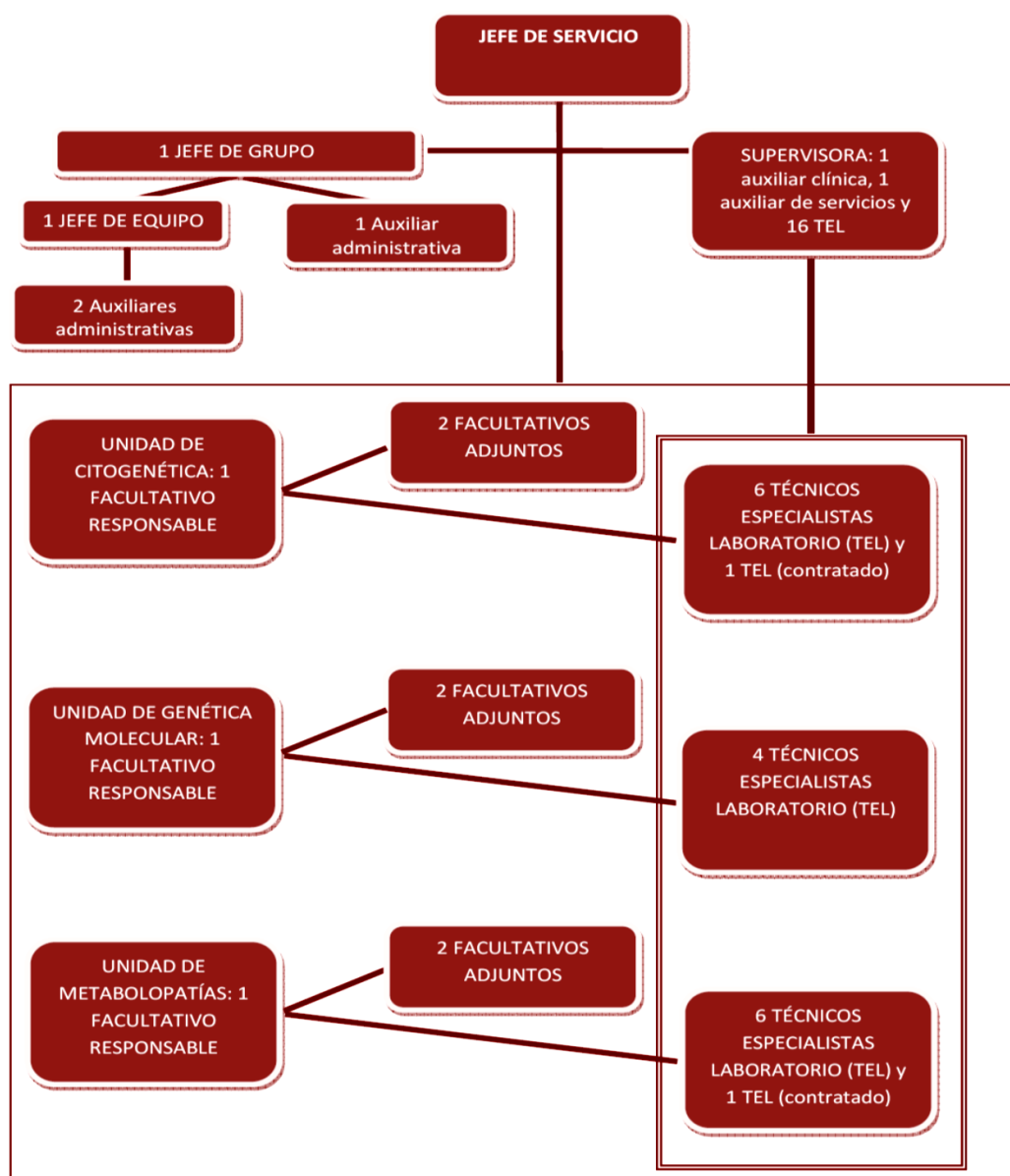
Entre los **objetivos** pendientes y prioritarios para el CBGC cabe destacar:

- 1.- **Actualización de la Cartera de Servicios**, ajustándose a la creciente demanda de diagnósticos genéticos.
- 2.- Elaboración del proyecto de **ampliación y actualización de tasas** y precios públicos para el CBGC.
- 3.- **Ampliación a otros ensayos de la acreditación por ENAC**: Secuenciación Sanger, todos los ensayos del Cribado Neonatal de la Cartera de Servicios Comunes del SNS y las técnicas de arrayCGH.
- 4.- Adquisición e instalación de una **nueva aplicación informática** que contemple la gestión de la calidad y que cumpla las prescripciones técnicas adecuadas para la migración y modernización de la tecnológica informática del Centro.
- 5.- **Implantación del diagnóstico de la Hiperplasia Adrenal Congénita** en el Programa de Cribado Neonatal
- 6.- Promover y establecer que los Centros de Salud sean los responsables de la citación de los pacientes para la **toma de las segundas muestras** solicitadas por el laboratorio de Metabolopatías y acortar así el tiempo de toma y transporte de dichas muestras.
- 7.- Adquisición de los reactivos e **incorporación a la práctica rutinaria de diagnóstico genético de las técnicas de Secuenciación Masiva**.

II. UBICACIÓN Y ORGANIGRAMA

El Centro está ubicado en el nuevo Edificio del Materno-Infantil, planta -2, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Ctra de Cartagena s/n. El Palmar. Murcia.

Dispone de una plantilla de 36 personas: 1 directora o Jefe de Servicio, 9 facultativos (3 por cada una de las áreas de diagnóstico), 1 supervisora, 18 técnicos especialistas de laboratorio, 5 auxiliares administrativos, 1 auxiliar de clínica y un técnico de servicios, como puede verse en el siguiente Organigrama.



III. CARTERA DE SERVICIOS

La misión primordial llevada a cabo por el equipo humano de profesionales del Centro consiste en atender todas las acciones que corresponden al diagnóstico y asesoramiento de alteraciones genéticas en el paciente.

La actividad del Centro se estructura en tres programas asistenciales:

- Estudio de anomalías cromosómicas (cromosomopatías).
- Enfermedades hereditarias del metabolismo (metabolopatías).
- Alteraciones moleculares (mutaciones en los genes), incluyendo el cáncer hereditario.

El diagnóstico de estas enfermedades puede realizarse durante el período postnatal o prenatalmente. Los métodos analíticos para el estudio de estas anomalías varían dependiendo de la causa y del tipo de alteración genética.

Los diagnósticos se realizan a través de:

a) El **Programa de Cribado Neonatal**, que es uno de los programas preventivo-asistencial esenciales en Salud Pública. El objetivo de dicho programa es detectar precozmente enfermedades congénitas y realizar una intervención sanitaria adecuada para evitar el daño neurológico y reducir la morbi-mortalidad y las posibles discapacidades asociadas. Su detección precoz es esencial para instaurar el tratamiento antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad o se produzcan daños irreparables. Las pruebas analíticas se realizan en la sangre de talón y orina, impregnadas en papel especial, en todos los recién nacidos de la Región de Murcia y Ciudad Autónoma de Melilla (“prueba del talón”).

b) **Estudios selectivos o específicos**. Se realizan a partir de una sospecha diagnóstica formulada sobre la base de los signos y síntomas clínicos indicativos de una enfermedad hereditaria del metabolismo, cromosomopatía y/o alteración molecular. Las muestras a analizar varían según las sospechas clínicas del paciente y son remitidas, en la mayoría de los casos, desde atención especializada del ámbito hospitalario (Genética Médica, Unidades de Medicina Materno Fetal, Neuropediatría, Endocrino y Gastroenterología, etc).

Cuando se detecta una alteración genética, los Facultativos del Centro realizan el informe del análisis genético con el adecuado **asesoramiento genético** asociado. De esta forma se facilita al facultativo peticionario y/o paciente/familiar la interpretación

del análisis genético. En ocasiones, y si el paciente así lo solicita, la información y asesoramiento genético se realiza por el facultativo del Centro, en la consulta destinada para ello.

La cartera de servicios incluye la recepción de muestras de centros externos para su análisis.

Las enfermedades genéticas que actualmente se abordan están contempladas en la Cartera de Servicios adjunta y puede consultarse a través de la webs de MurciaSalud y de Arrinet.

UNIDAD TÉCNICA DE METABOLOPATÍAS

A) Trastornos del metabolismo intermediario.

Estudios iniciales: Aminoacidopatías. Organicoacidurias. Defectos de la β -oxidación. Acidosis láctica y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. Defectos de ciclo de la urea: hiperamonemias. Enfermedades de depósito. Galactosemia. Alteraciones metabolismo purinas.

A1. Aminoacidopatías:

A1.1. Hiperfenilalaninemia (HFA, PKU, BIOPT (BS), BIOPT(Reg)):

- a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por MSMS.
- b) Aminograma por CIO (cromatografía intercambio iónico)

A1.2. Tirosinemia (TYR I, TYR II, TYR III):

- a) Tirosina y fenilalanina por MS/MS (espectrometría de masas en tándem)
- b) Aminograma por CIO
- c) Succinilacetona por GC/MS Y MS/MS.
- d) Detección de para derivados por Test NN (test nitroso naftol)

A1.3. Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD):

- a) Leucina, Isoleucina, Aloisoleucina y Valina por CIO.
- b) Leucina+Isoleucina, Valina por MS/MS.
- c) α -Cetoácidos de cadena ramificada por GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas)
- d) α -Cetoácidos por Test NDPH (test de 2,4 dinitrofenilhidrazina)

A1.4. Homocistinuria (HCY):

- a) Homocistina por CIO.

A1.5. Hiperglicinemia no cetósica (NKHG):

- a) Glicina (plasma y LCR) por CIO.

A1.6. Cistinuria:

- a) Cistina, Lisina, Citrulina, Arginina por CIO.
- b) Cistina por Test de Brandt.

A1.7. Otras Aminoacidopatías (MET, CIT-I, CIT-II):

- a) Aminograma por CIO.

A2. Organicoacidurias:

A2.1. Aciduria Glutárica (GA-I):

- a) Ac. Glutárico, Ac. 3-OH-glutárico por GC-MS.
- b) Glutarilcarnitina por MS/MS.
- c) Aminograma por CIO.

A2.2. Acidurias Metilmalónica (MMA, MUT, Cbl A,B; Cbl C,D):

- a) Ac. Metilmalónico, Ac. Metilcátrico, Ac. 3-OH-propionico por GC-MS.
- b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
- c) Aminograma por CIO.

A2.3. Aciduria Propiónica (PA):

- a) Ac. Metilcátrico, propionilglicina, tigilglicina por GC-MS.
- b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
- c) Aminograma por CIO.

A2.4. Aciduria Isovalérica (IVA):

- a) Isovalerilglicina, 3-OH-isovalérico por GC-MS.
- b) Isovalerilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
- c) Aminograma por CIO.

A2.5 Deficiencia de Biotinidasa (BIOT):
a) Ac láctico, Ac. Metilcitrato, Ac. 3-OH-propionico, Ac. 3-OH-isovalerico por GC-MS.
b) 3-OH-isovalerilcarnitina, tigilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
c) Actividad de biotinidasa por test cualitativo.
d) Actividad de biotinidasa por test cuantitativo.
A2.5. Otras organicoacidurias (3-MCC, IBG, BKT, MAL, 2M3HBA, HMG, 2MBG):
a) Ácidos orgánicos y acilglicinas por GC/MS.
b) Acilcarnitinas por MS/MS.
c) Aminograma por CIO.
d) α -Cetoácidos por Test NDPH.
A3. Defectos de la β -oxidación:
A3.1. Defecto de la Acil-Carnitina deshidrogenasa de cadena media (MCAD):
a) Ác. dicarboxílicos, hexanoilglicina, suberilglicina por CG-MS.
b) Octanoilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
c) α -Cetoácidos por Test NDPH.
A3.2. Defecto de la Hidroxiacil-Carnitina deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD):
a) Hidroxiácidos de cadena larga por GC-MS.
b) Hidroxiacilcarnitinas de cadena larga por MS/MS.
A3.3. Defecto primario de captación de carnitina (CUD):
a) Carnitina libre por MS/MS.
A3.4. Otros defectos de la β -oxidación (CACT, CPT-I, CPT-II, GA-II, M/SCHAD, SCAD):
a) Acilcarnitinas por MS/MS.
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por GC/MS.
c) α -Cetoácidos por Test NDPH.
A4. Acidosis Láctica congénita y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial:
a) Lactato y Piruvato.
b) β -Hidroxibutirato y Acetoacetato.
c) α -Cetoácidos por Test NDPH.
d) Ácidos orgánicos por GC/MS.
e) Aminograma por CIO.
A5. Defectos del Ciclo de la Urea (Hiperamonemias):
A5.1. Deficiencia de la Ornitina transcarbamilasa (OTC):
a) Aminograma (Gln, Cit) por CIO.
b) Deteccion ácido orótico u uracilo por GC-MS.
c) Citrulina por MS/MS.
A5.2. Acidemia argininosuccínica (ASL)
a) Ac. Argininosuccínico, citrulina y lisina por CIO.
b) Deteccion ácido orótico u uracilo por GC-MS.
A5.3. Otros defectos del ciclo de la Urea (NAGS, CPS, ASA, Arginasa):
a) Aminograma por CIO.
b) Deteccion ácido orótico y otros acidos orgánicos por GC-MS.
A6. Enfermedades de depósito:
A6.1. Mucopolisacaridosis:

a) Mucopolisacáridos por electroforesis en acetato celulosa.
b) Glucosaminglicanos por DMB (azul de dimetileno)
A6.2. Oligosacaridosis:
a) Oligosacáridos por TLC (cromatografía de capa fina)
A7. Otras patologías:
A7.1. Alteración del metabolismo de las purinas. Deficiencia de adenilosuccinato liasa:
a) Detección de succinilpurinas por Test de SAICAR.
A7.2. Deficiencia de sulfito oxidasa:(deficiencia cofactor molibdeno):
a) Detección de sulfitos por sulfitest.
b) Sulfocisteina por CIO.
A7.3. Galactosemia:
B) Detección precoz neonatal de metabolopatías (cribado neonatal "prueba talón")
B1. Hipotiroidismo congénito primario:
a) Detección TSH por enzimoimmunoensayo (ELISA).
b) Detección T4 por enzimoimmunoensayo (ELISA).
B2. Aminoacidopatías:
a) Aminoácidos por MS/MS.
b) Aminoácidos por CIO.
B3. Organicoacidurias:
a) Acilcarnitinas por MS/MS
b) Acidos orgánicos y acilglicinas por MS/MS
B4. Alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos:
a) Acilcarnitinas por MS/MS.
b) Acidos orgánicos y acilglicinas por MS/MS.
B5. Fibrosis Quística IRT:
a) Detección de IRT por enzimoimmunoensayo (ELISA).
B6. Cistinuria:
a) Detección de Cistina por Test de Brandt.
b) Detección de Cistina por MS/MS.
B7. Deficiencia de Biotinidasa:
a) Actividad de biotinidasa por test cualitativo.
C) Asesoramiento Genético de las alteraciones detectadas.

UNIDAD TÉCNICA DE CITOGENÉTICA
Cultivo celular
Cariotipo alta resolución en sangre periférica
Cariotipo en piel, tejidos abortivos, sangre de cordón, otros
Cariotipo en líquido amniótico
Cariotipo en vellosidad corial
Hibridación in situ fluorescente (FISH):
a) Síndromes de microdelección/microduplicación (sondas locus específicas):
Síndrome Di George /VCFS
Síndrome Williams-Beuren
Síndrome Prader Willi/Angelman
Síndrome de Wolf-Hirschhorn
Síndrome de Cri-du-Chat
Síndrome de Miller-Diecker
Síndrome de Alagille
Síndrome de monosomía 1p36
Síndrome Rubinstein- Taybi
Síndrome de Sotos
Síndrome de Smith-Magenis
Síndrome de microdelección 22qter
Síndrome de Kallmann
Síndrome de microduplicación 15q11q13
Síndrome de Beckwith-Wiedemann por microduplicación 11p15
Síndrome de de microduplicación 22q11.2
Síndrome de microdelección 17q11(NF1)
Microdelección gen SRY
b) Alteraciones numéricas en mosaico (sondas centroméricas)
c) Caracterización anomalías estructurales (sondas de pintado cromosómico, subteloméricas, BACs,etc)
d) Caracterización de cromosomas marcadores (sondas centroméricas, Acro-P, pintado cromosómico, etc)
Diagnóstico rápido aneuploidías (FISH interfase)
Cariotipo molecular (array-CGH)
Asesoramiento genético anomalías cromosómicas

UNIDAD TÉCNICA DE GENÉTICA MOLECULAR
Síndrome X Frágil
a) Estudio de repeticiones CGG por PCR fluorescente en gen FMR-1
b) Estudio de alelos expandidos por TP-PCR (triplet repeat primed-PCR gen FMR-1)
c) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
d) Kit FRAXA
Prader-Willi/Angelman
a) Análisis de la metilación MS-PCR (<i>methylation specific- PCR</i>)
b) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
Disomía Uniparental Cromosoma 7
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
Disomía Uniparental Cromosoma 14
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
Disomía Uniparental Cromosoma 15
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
Distrofia Miotónica de Steinert
a) Estudio de repeticiones CAG por PCR fluorescente en gen DMPK
b) Estudio de alelos expandidos por TP-PCR (<i>triplet repeat primed-PCR</i>) en gen DMPK
c) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
Distrofia Muscular de Duchenne/Becker
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex
c) Secuenciación de exon/exones del gen DMD
d) Identificación familiar por secuenciación
e) Análisis de deleciones/ duplicaciones por MLPA en gen DMD
Síndrome de microdeleción 22q11
a) Identificación de microdeleciones 22q11 por MLPA
Enfermedad de Alzheimer determinación de alelos Apo E
a) Determinación de alelos Apo E
Cribado prenatal de aneuploidias cromosómicas por QF-PCR
a) QF-PCR
Distrofia Oculo Faríngea
a) Estudio de repeticiones CGC gen PABP2 (Exon 1)
b) Estudio mutaciones por secuenciación del gen PABP2 (Exon 1)
Porfiria Aguda Intermitente (PAI)
a) Análisis mutación (669-698) en gen HMBS
c) Secuenciación completa gen HMBS
d) Identificación familiar por secuenciación HMBS
Acondroplasia
a) Estudio PCR mutación (G380R) en gen FGFR3
b) Secuenciación gen FGFR3
Ataxia de Friederich
Retraso Mental Inespecífico
Estudio deleciones y duplicaciones en regiones subteloméricas por MLPA
a) Telómero estudio-MLPA
Deficiencia de 3hidroxiacil CoA deshidrogenasa de cadena larga

a) Análisis mutación Q510E por secuenciación exon del gen LCHAD (Exón 15)
Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media
a) Análisis mutación K304E por secuenciación exon 11 del gen ACADM (Exón 11)
Fiebre Mediterránea Familiar estudio de mutaciones recurrentes en gen MEFV
a) Estudio de mutaciones recurrentes en gen MEFV
b) Secuenciación gen MEFV
Infertilidad Masculina
a) Estudio microdeleciones de cromosoma Y por PCR multiplex
b) Estudio mutaciones frecuentes FQ
c) Secuenciación exones CFTR asociados a infertilidad
Fibrosis Quística (FQ)
a) Estudio mutaciones frecuentes FQ
b) Secuenciación completa gen CFTR
c) Identificación de la mutación familiar por secuenciación CFTR
d) Identificación de deleciones/duplicaciones gen CFTR por MLPA
Displasia Ectodérmica (ED)
a) Secuenciación completa del gen EDA
b) Secuenciación del gen EDAR
c) Secuenciación del gen EDARAD
d) Secuenciación del gen p63
e) Identificación de deleciones/duplicaciones en los 4 genes por MLPA
f) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
Síndrome de Noonan mutación por secuenciación en gen PTPN11
a) Secuenciación completa del gen PTPN11
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
Neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN 1)
a) Secuenciación completa del gen Menin
b) Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA
c) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN 2)
a) Secuenciación completa del gen RET
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)
a) Secuenciación completa del gen MLH1
b) Secuenciación completa del gen MSH2
c) Secuenciación completa del gen MSH6
c) Secuenciación completa del gen PMS2
e) Identificación de deleciones/duplicaciones en los 4 genes por MLPA
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
Oligodendroglioma
a) Deleción 1p/19q por MLPA
Poliposis
a) Secuenciación completa del gen APC

c) Secuenciación completa del gen MYH
d) Secuenciación completa del gen STK11
f) Secuenciación exon 3 del gen CTNNB1
g) Identificación de la mutación familiar por secuenciación
e) Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA
Cáncer gástrico difuso
a) Secuenciación completa de gen CDH1
b) identificación de la mutación familiar por secuenciación
Síndrome de Li Fraumeni
a) Secuenciación completa del gen TP53
b) identificación de la mutación familiar por secuenciación
c) Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA
Síndrome de Von Hippel -Lindau
a) Secuenciación completa del gen VHL
b) identificación de la mutación familiar por secuenciación
c) Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA
Síndrome de Cowden
a) Secuenciación completa del gen PTEN
b) identificación de la mutación familiar por secuenciación
Cáncer colorrectal Inestabilidad de microsatélites (Fenotipo MSI)
a) MSI por PCR fluorescente múltiplex
Cáncer de colon
a) Secuenciación gen KRAS (exones 12 y 13)
Cáncer de pulmón
a) Secuenciación gen BRAF (codón 600)
Extracción y almacenamiento de ADN
a) Extracción, valoración y almacenamiento de ADN
b) Valoración integridad ADN
Asesoramiento Genético
Análisis Tejido Tumoral
Consultar otros análisis sobre tejido tumoral
Otros servicios
Consultar otros servicios

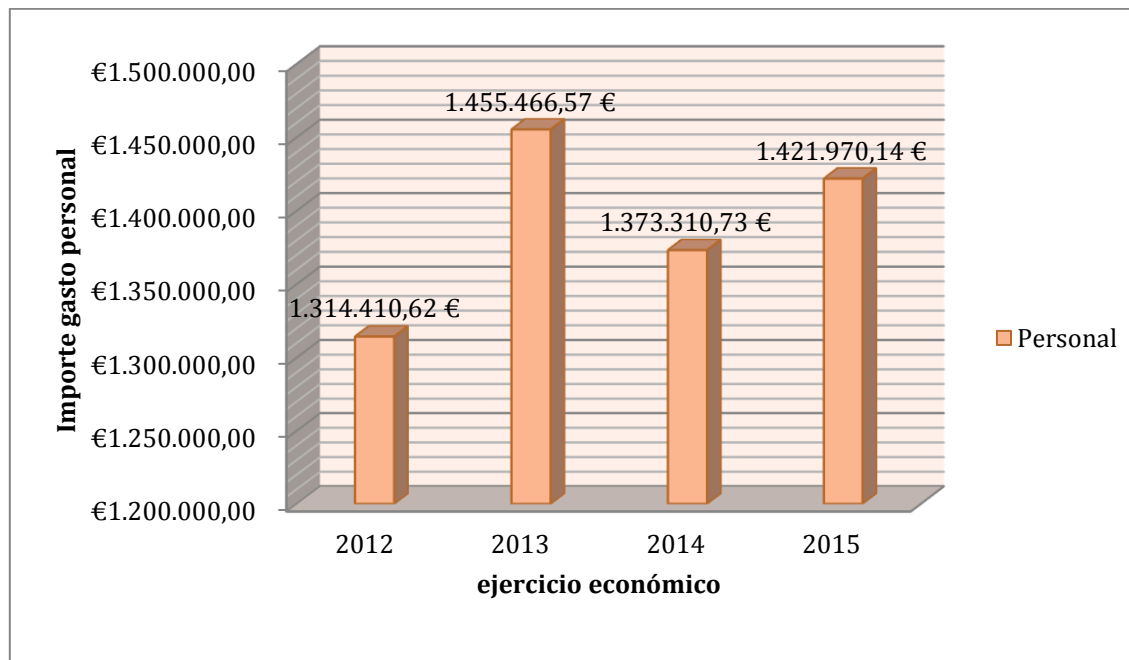
IV. GESTIÓN ECONÓMICA

EVOLUCIÓN DE LOS GASTOS POR CAPÍTULO. PERIODO 2012-2015

Tabla I: Datos económicos clasificados por capítulos

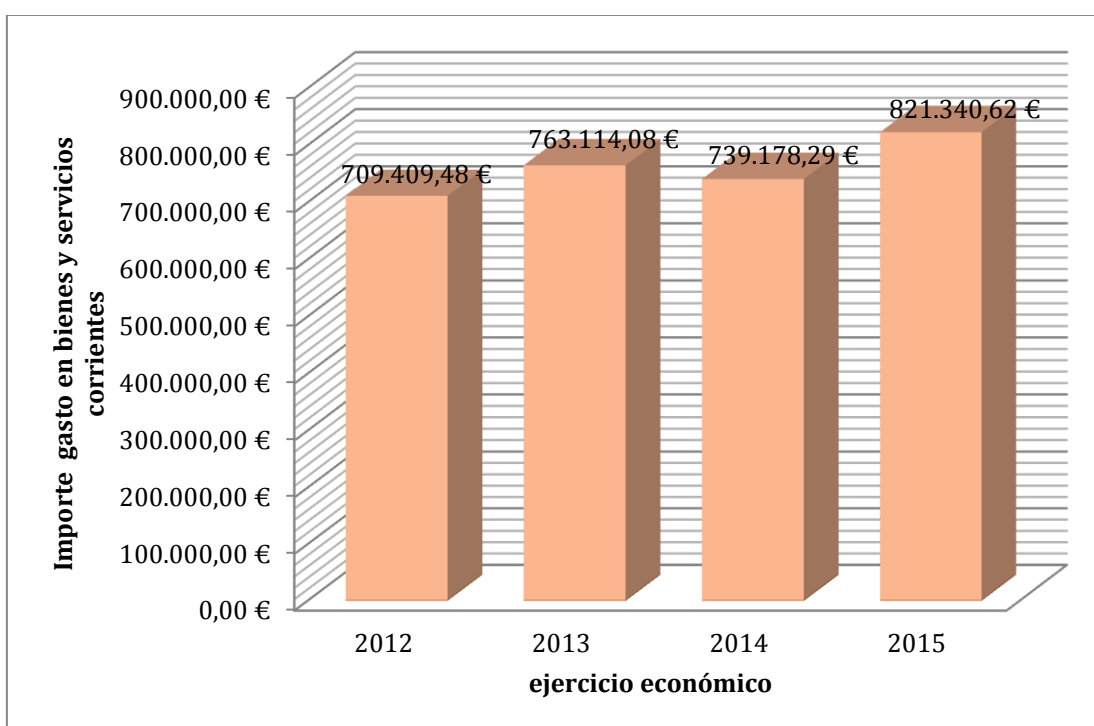
EJERCICIO /CAPÍTULO	I - PERSONAL	II - BIENES Y SS	VI-INVERSIONES	TOTALES
2012	1.314.410,62 €	709.409,48 €	127.897,00 €	2.151.717,10 €
2013	1.455.466,57 €	763.114,08 €	96.087,67 €	2.314.668,32 €
2014	1.373.310,73 €	739.178,29 €	59.120,09 €	2.171.609,11 €
2015	1.421.970,14 €	821.340,62 €	100.559,21 €	2.343.869,97 €
Incremento 2014/2015	3,54%	11,12%	70,09%	7,93%

A. Gastos de Personal (capítulo I)



La evolución de los gastos de personal para el ejercicio 2015 con respecto al ejercicio 2014, se ha incrementado en 3,5% debido, en mayor medida, a la recuperación de parte de la paga extraordinaria (26%) detraída a los funcionarios. También a un incremento en las cotizaciones a la seguridad social derivadas de distintas contingencias del personal del Centro y, aunque en menor medida, a un incremento de los conceptos relativos a la antigüedad del personal del Centro. **La estructura de personal del Centro se mantiene inalterable desde el año 2007.**

B. Gastos en bienes corrientes y servicios (Capítulo II)



El gasto en el capítulo II, correspondiente a bienes corrientes y servicios, se ha incrementado en un 11,2%, aunque la mayor parte de este aumento viene derivado del incremento del precio de todos los artículos adquiridos como productos sanitarios y no se debe a un aumento en el consumo de reactivos y material de laboratorio (Tablas II y III). Este encarecimiento se produjo por la entrada en vigor el 01/01/2015

de la nueva redacción de la ley 32/1997 del IVA, que implicó una subida del tipo reducido (10%)al tipo general (21%) de este tipo de material.

Tras el análisis más detallado, a nivel de artículos adquiridos, observamos que ha habido un incremento en el consumo solo de algunos reactivos específicos tanto para diagnósticos moleculares, como citogenéticos y metabólicos, debido a un aumento en la demanda asistencial y a la inclusión en la cartera de servicios de nuevos ítems.

Así, en la U.T de Metabolopatías, a finales del 2015 se han adquirido los reactivos destinados al diagnóstico de las Hemoglobinopatías. La inclusión de este estudio en el Programa de Cribado Neonatal se corresponde con el nuevo marco normativo de la cartera de servicio SNS y la actualización de la estrategia en Enfermedades Raras que está llevando a cabo el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Aunque en el ejercicio 2015 tan solo representa un punto porcentual del incremento sobre el total del gasto, será a partir del ejercicio 2016, una vez realizado el cribado de los recién nacidos de la Región de Murcia y Melilla, cuando se vea reflejado el impacto económico en el presupuesto del Centro.

En el caso de la U.T. de Citogenética el incremento del consumo de reactivos se corresponde con el aumento de la demanda de los estudios mediante microarrays CGH. La utilización de esta técnica para el diagnóstico se incrementó en un 23% con respecto al ejercicio anterior, si bien hay que tener en cuenta que el incremento en la adquisición de reactivos específicos se ha compensado con la reducción en consumo de reactivos de medios de cultivo, utilizados para la técnica de cariotipos.

Por último, el aumento del gasto en la U.T. de Molecular se debe al incremento en la demanda asistencial y en la actividad realizada en esa Unidad (aproximadamente un 15% más que el año anterior), consecuencia en parte por la ampliación de su cartera de servicios durante el ejercicio que estamos abordando.

Sin embargo, la disminución en la adquisición de otros reactivos y material de laboratorio ha compensado estos aumentos, quedando **el gasto de material de**

laboratorio respecto del ejercicio anterior con una diferencia negativa para el conjunto del Centro (Tabla II).

Tabla II: Diferencia 2015-2014 en compras material laboratorio por U.T desglosado por incremento (o disminución) del consumo en términos monetarios.

Diferencia 2015-2014 por consumo reactivos y material de laboratorio	Unidad Técnica
-13.330,12€	Citogenética
17.130,97€	Molecular
-14.036,26€	Metabolopatías
Total Suma -10.235,41€	CBGC

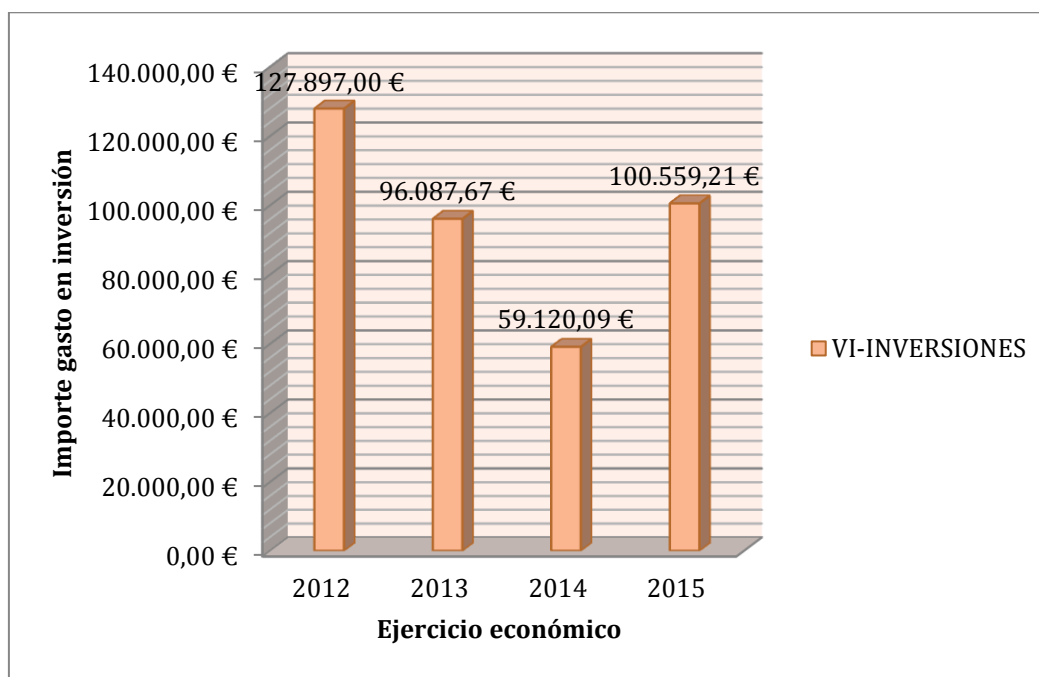
Hay diversas causas que explican la importante reasignación de recursos que ha llevado a cabo el Centro para todo el ejercicio 2015. Una de ellas, la que más peso tiene tras el análisis realizado, es la implantación del sistema de control de la calidad y específicamente de procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que ha hecho que se optimice la gestión del consumo de reactivos (estandarización del uso, control de stockaje y caducidades) propiciando un descenso en la cantidad adquirida de la mayoría de los artículos consumidos de forma habitual en el Centro. Otra de las causas es la mayor adquisición de productos a la UAI (unidad de aprovisionamiento integral del SMS) que son adquiridos a gran escala teniendo por tanto ventajas en el precio, no sin destacar también el papel negociador del Servicio de Compras del HUVA para adquirir materiales a precios lo más ajustados al histórico de compras u ofreciendo al Centro alternativas con ventajas en calidad/precio de aquellas adquisiciones que quedan fuera del concurso público a los que está acogido el Centro.

A nivel global, para este capítulo concluimos que aunque el incremento del IVA para la Administración Pública en términos generales es un impuesto neutro, como se puede ver en la tabla III, este incremento afecta a nivel del gasto desvirtuando el esfuerzo realizado por los distintos equipos implicados en el control presupuestario.

Tabla III: Diferencia total 2015-2014 en compras material de laboratorio desglosado por U.T. Diferencia por IVA y diferencia por consumo.

Diferencia por Δ IVA 2015-2014	Diferencia por Δ consumo	Diferencia total 2015-2014	Unidad Técnica
12.006,94€	-13.330,12€	-1.323,18€	Citogenética
22.313,53€	17.130,97€	39.444,50€	Molecular
30.726,30€	-14.036,26€	16.690,04€	Metabolopatías

C. Inversiones reales (capítulo VI)

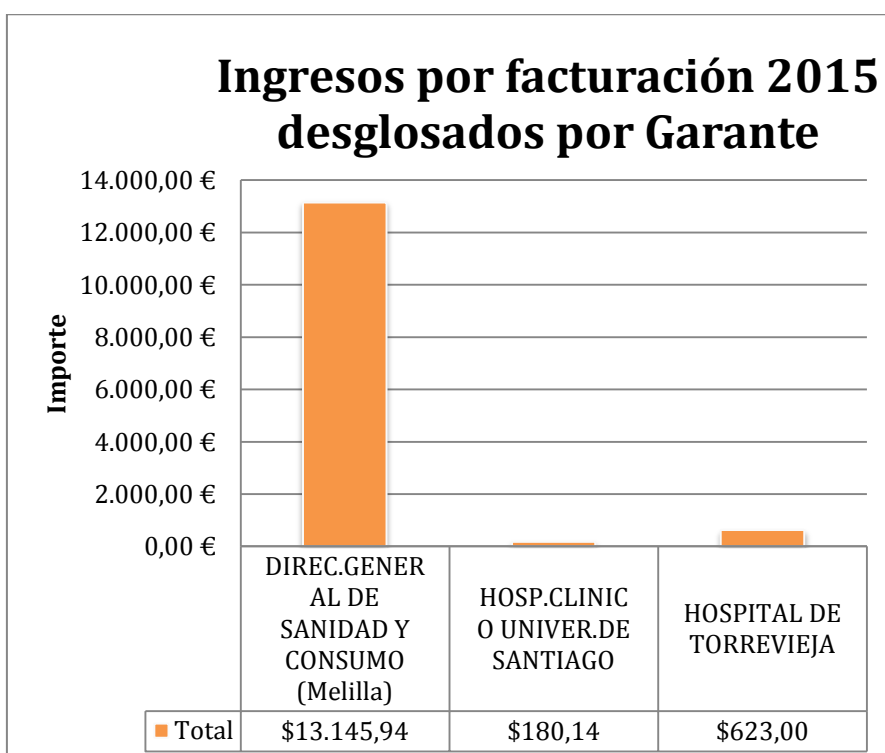
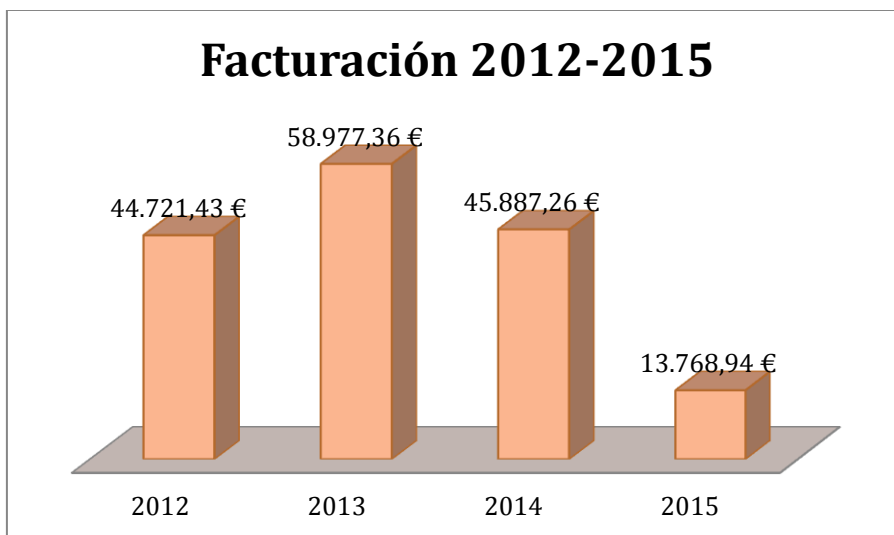


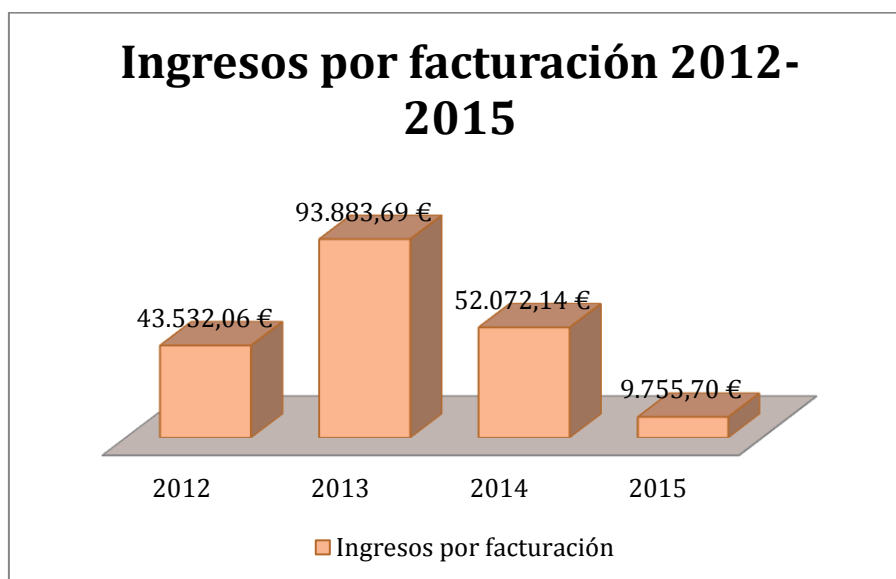
La variación de la inversión para el ejercicio 2015 con respecto al ejercicio 2014 ha sido de un 70%. El incremento de esta partida en más de 40.000 euros es fruto de la consecución del proyecto de mejora diagnóstica para enfermedades de origen genético materializado con la **adquisición del secuenciador NGS (MiSeq de Illumina)**. En términos económicos, la compra de esta tecnología supondrá un ahorro en los próximos años, una vez que ésta tecnología sustituya en parte a la actual tecnología de Secuenciación Sanger, y se verá reflejado en los costes de la Unidad Técnica de

Genética Molecular. El resto de esta partida (27.929€) se ha destinado a la sustitución de equipos de laboratorio que ya habían agotado su vida útil.

EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS POR FACTURACIÓN 2012-2015

Actividad asistencial facturada a centros no pertenecientes a Servicio Murciano de Salud.





Los gráficos de facturación y cobros ponen de manifiesto una disminución de la facturación debida a una menor demanda asistencial desde otros centros sanitarios no pertenecientes al SMS. Una de las causas de esta minoración es el proceso de implantación de la cartera única del SNS y la correspondiente inversión por otras CCAA en nuevas tecnologías que la Región de Murcia ya poseía desde el año 2007. El desglose por garante correspondiente al ejercicio 2015 también evidencia que la mayor actividad facturada se corresponde con la prueba del talón realizada a la Ciudad autónoma de Melilla que por motivos históricos viene realizando el Centro desde sus comienzos.

V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL

A continuación se describe la actividad asistencial llevada a cabo por cada una de las Unidades Técnicas del CBGC.

VI. CITOGENÉTICA

En la Unidad de Citogenética se realiza el diagnóstico y asesoramiento de los defectos genéticos por **alteraciones cromosómicas** mediante estudio citogenético (convencional y/o molecular), tanto prenatal como postnatalmente.

Las anomalías cromosómicas constitucionales están presentes en 1 de cada 120 nacidos vivos y aproximadamente la mitad de estos tienen un fenotipo anormal por desequilibrio cromosómico. Estas enfermedades cromosómicas se deben a un exceso o un defecto de los genes contenidos en cromosomas enteros (anomalías numéricas) o en fragmentos cromosómicos (anomalías estructurales desequilibradas). Constituyen una gran proporción del conjunto de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y discapacidad intelectual. Las anomalías autosómicas pueden causar discapacidad intelectual, malformaciones congénitas múltiples, rasgos dismórficos y/o retraso de crecimiento pre y postnatal, siendo más o menos graves dependiendo de la cantidad y el tipo de material genético implicado. Las anomalías de los cromosomas sexuales son menos graves, afectando principalmente al desarrollo sexual. La única prevención posible de las anomalías cromosómicas es el asesoramiento genético a la población de riesgo, junto con el diagnóstico citogenético prenatal y/o preimplantacional.

El estudio citogenético convencional (examen del **cariotipo**) se basa en el análisis del número y la estructura de cromosomas, mediante técnicas de bandeo por medio de tinciones selectivas de determinadas regiones de los cromosomas. El patrón de bandas es específico de cada cromosoma. Las alteraciones diagnosticadas pueden ser anomalías numéricas (ejemplo Síndrome de Down) y/o estructurales (traslocaciones, deleciones, etc.). El cariotipo se realiza en células cultivadas de sangre periférica de individuos con sospecha clínica o riesgo de anomalía cromosómica, o bien de líquido amniótico, vellosidad corial o sangre de cordón (prenatal) en las gestantes de riesgo. El

estudio también puede llevarse a cabo en cultivos de biopsias de muestras fetales, piel u otros tejidos (Tabla 1).

En los últimos años, las técnicas convencionales de citogenética se han enriquecido con las de citogenética molecular, mediante el método de hibridación in situ fluorescente (FISH) y de Array de Hibridación Genómica Comparada (aHGC).

La técnicas de **FISH** permiten la detección e identificación de alteraciones submicromosómicas (microdeleciones, microduplicaciones, anomalías subteloméricas, etc.) y son de gran ayuda para la caracterización de anomalías cromosómicas estructurales detectadas en el estudio del cariotipo y para el diagnóstico rápido de las aneuploidías más frecuentes en células sin cultivar.

La técnica de **aCGH** (microarray genómico de Hibridación Genómica Comparada), también conocida como **cariotipo molecular**, permite la detección de pérdidas y ganancias de material genético con una resolución muy superior al cariotipo convencional. Con esta técnica se identifican variantes en el número de copias de ADN (CNVs) que se clasifican en benignas, patogénicas o de significado incierto, según su relevancia clínica. Numerosos estudios han demostrado que, en determinadas indicaciones, el aCGH es la mejor estrategia coste-efectividad/beneficio. Esta técnica supone un rendimiento de un 10-15% de diagnóstico extra en los pacientes que presentan discapacidad intelectual, anomalías congénitas y/o trastornos del espectro autista y cariotipo normal. Sin embargo, el aCGH no es capaz de detectar alteraciones estructurales equilibradas, ni triploidias o mosaicismos de bajo grado o que resulten de una dosis genómica compensada. Además, la interpretación de los resultados suele ser compleja debido a la detección de variantes de significado incierto (VOUS) o variantes de penetrancia y expresividad variable. Por ello, los arrays-CGH deberían ser solicitados e interpretados por los genetistas clínicos u otros facultativos sanitarios capaces de explicar los alcances, limitaciones, beneficios y utilidades de los estudios de arrays-CGH y poder realizar así un adecuado **asesoramiento genético** pre y post-test.

Tabla 1: Técnica y tipo material para estudios de alteraciones cromosómicas en el laboratorio de Citogenética.

Estudios	Muestra	Métodos Diagnósticos
POSTNATAL	SANGRE PERIFÉRICA	CULTIVOS
	BIOPSIA PIEL	CITOGÉNÉTICA CONVENCIONAL (BANDAS GTG DE ALTA RESOLUCIÓN): CARIOTIPO
		CITOGÉNÉTICA MOLECULAR: FISH (síndromes de microdeleción/ microduplicación, alteraciones cromosómicas estructurales, marcadores y otras) CARIOTIPO MOLECULAR: ARRAY-CGH
PRENATAL	LÍQUIDO AMNIÓTICO	CULTIVOS
	VELLOSIDAD CORIAL	CITOGÉNÉTICA CONVENCIONAL: CARIOTIPO
	SANGRE CORDÓN	CITOGÉNÉTICA MOLECULAR: FISH
	RESTOS ABORTIVOS	

Los análisis citogenéticos realizados en los distintos tipos de tejidos en el año 2015 y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Demanda y resultado de los análisis citogenéticos realizados en el año 2015

Tipo de tejido	Muestras recibidas	Solo Cultivo celular	Sin crecimiento	Cariotipos	FISH	Array/CGH	Nº total anomalías	% con alteración
Sangre periférica	790	40	2	765	57		65	8,5
Líquido amniótico	278	0	8	272	2		37	13,7
Vellosidad corial	166	0	3	160	6		58	36,2
Sangre de cordón	2			2	0		0	
Restos abortivos	27	15	15	12	0		1	
Placenta	10	5	5	5	0		2	
ADN	648					433(303)*	41(34)*	9,4(11,1)*
Biopsia de piel	15+3 gónada	12	3	6	0		4	
Total	1939	72	36	1220	65	433	208	

*nº análisis solo en probandos

Con respecto al año anterior, han disminuido ligeramente las muestras de sangre y líquido amniótico para estudio de cariotipo. Se ha mantenido el número de muestras de vellosidad corial y sigue incrementándose notablemente la demanda de arrayCGH.

ANÁLISIS CITOGÉNICO POSTNATAL

El motivo de solicitud para la realización del cariotipo en muestras postnatales puede ser:

- Pacientes con discapacidad intelectual, retraso psicomotor, rasgos dismórficos o malformaciones congénitas.

- Pacientes con sospecha de síndromes característicos de alteraciones cromosómicas (síndromes de Down, Turner, Klinefelter, etc)
- Infertilidad una vez descartadas otras etiologías (patología hormonal, malformaciones anatómicas, etc.).
- Familiar con anomalía cromosómica

Las anomalías cromosómicas detectadas en el año 2015 en los estudios postnatales se muestran en la Tabla 3. El porcentaje total es similar a años anteriores, aunque cabe destacar la tendencia descendente en el número de casos con Síndrome de Down diagnosticados postnatalmente, con el consiguiente incremento en el diagnóstico prenatal, sobretodo en muestras de vellosidad corial. La inversión de la tendencia inicial se inicia en 2005-2007 con la implantación del screening combinado y se ha ido incrementando paulatinamente. El número total de casos con S.Down diagnosticados, tanto prenatal como postnatalmente desde el año 1990, se muestran en la figura 1

Figura 1. Número de casos diagnosticados con S. Down 1990-2015

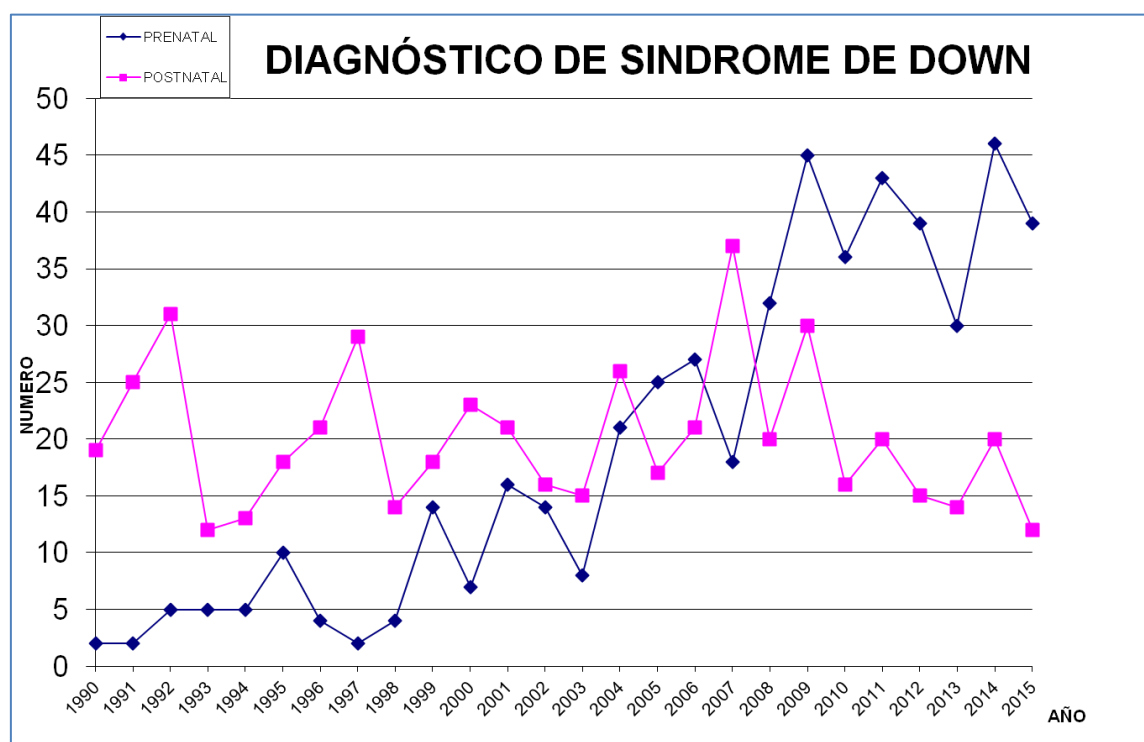


Tabla 3. Anomalías cromosómicas detectadas en el año 2015 en muestras postnatales (sangre periférica)

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA (nº de casos)	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down: 12 S. Edwards: 1		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	47,XXY (S.Klinefelter):4 47,XYY:2 mos 47,XYY/46,XY S.Turner (8): 45,X:3 mos 45,X/46,XX mos 45,X/46,X,i(X)(q10) mos 45,X/47,XXX mos 45,X/46,X,idic(Y)(p11.3):2		46,X,der(X)t(X;Y)(p22.33;q11.21)
TRANSLOCACIONES		RECIPROCAS: 12 ROBERSONIANAS: 1	46,XY,der(10)t(10;15)(q26.13q26.1)
INVERSIONES		46,XY,inv(2)(p11.2p21.3)dn 46,XY,inv(2)p16.2p2?1) inv(3)(q25.1q29):3 46,XX,inv(5)(p15.1p13.1)x2 46,XY,inv(6)(q11.2q25.3):2 46,XY,inv(12)(p11.2q13.3):2 46,XY,inv(12)(q12q24.11)	
INSERCIONES		46,XY,?ins(5)(p13.1p13.2p14):2	
MARCADORES EXTRAS			47,XY,+mar.ish 13/21
DELECCIONES			46,XX,del(9)(q31.1q31.2) 46,XX,del(9)(q34.3) 46,XY,del(7)(p14.3p15.3) 46,XX,del(8)(p12p21.3) 46,XY,del(8)(p23.1)
FRA(X)		1	
POLIMORFISMOS		46,X,inv(Y)(p11.2q11.2):3	
Total: 65	28 (12 S. Down)	29	8

Como ya se ha mencionado anteriormente, han disminuido notablemente el numero niños y niñas nacidos con S. Down (en el año 2014 fueron 20)

La mayoría de las solicitudes de cariotipo corresponden al Hospital U. Virgen de la Arrixaca. Dentro de este Hospital, aproximadamente el 40 % de las solicitudes provienen de la Unidad de Genética Médica, el 38 % de Neuropediatría y el resto de otros Servicios/Consultas.

ARRAYCGH

El análisis mediante aCGH está indicado como primera opción de rutina de laboratorio para la evaluación diagnóstica de los pacientes con discapacidad intelectual, trastornos del espectro autista y anomalías congénitas múltiples, en ausencia de sospecha de un síndrome clínico determinado.

Desde la implantación de la técnica de arrayCGH en el año 2011 la demanda de esta técnica se ha incrementado año tras año. Como se observa en el gráfico 1, al tiempo que ha subido su demanda ha subido también la capacidad de respuesta del laboratorio, existiendo un ligero desfase entre el número de muestras solicitadas y el número de realizadas hasta el año 2014. Sin embargo, el **fuerte incremento en la demanda registrado en el año 2015 (67% con respecto al año anterior)**, junto con el hecho de que el descenso previsto en la solicitud de cariotipos postnatales no ha sido tan grande como se esperaba (gráfico 2), ha agudizado este desfase, provocando una presión analítica que ha supuesto un retraso en los tiempos de respuesta.

Gráfico 1

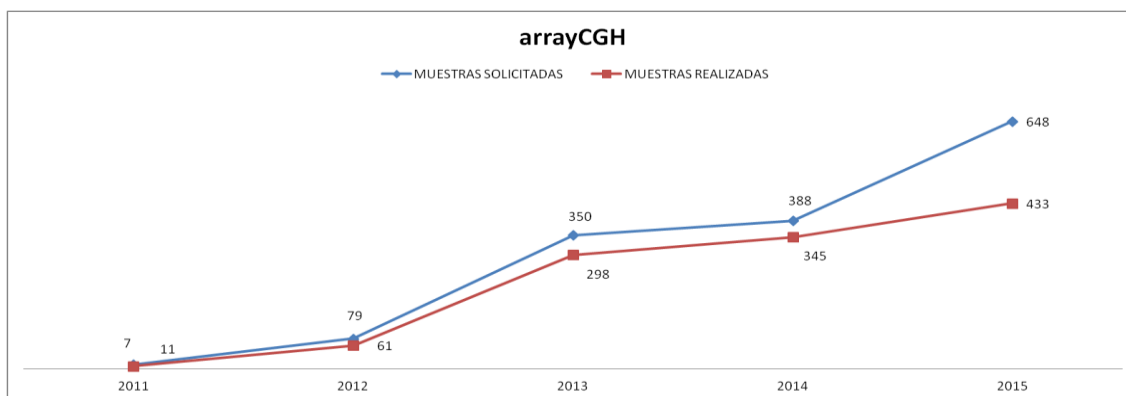
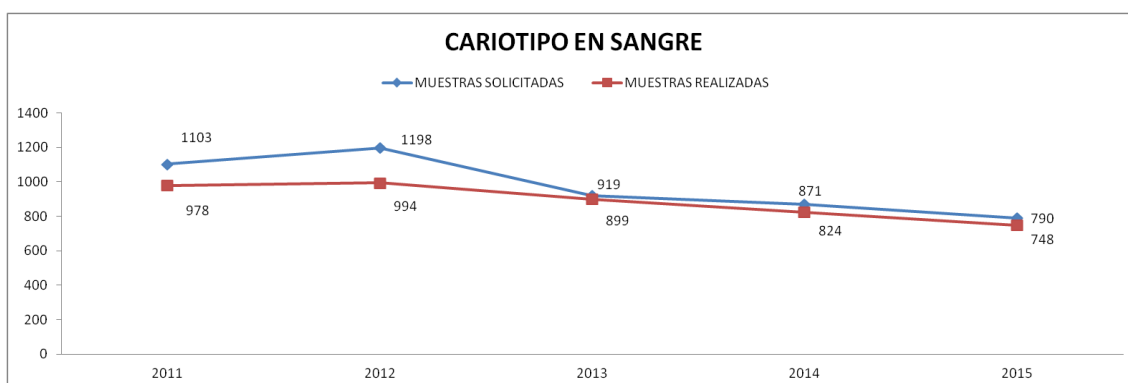
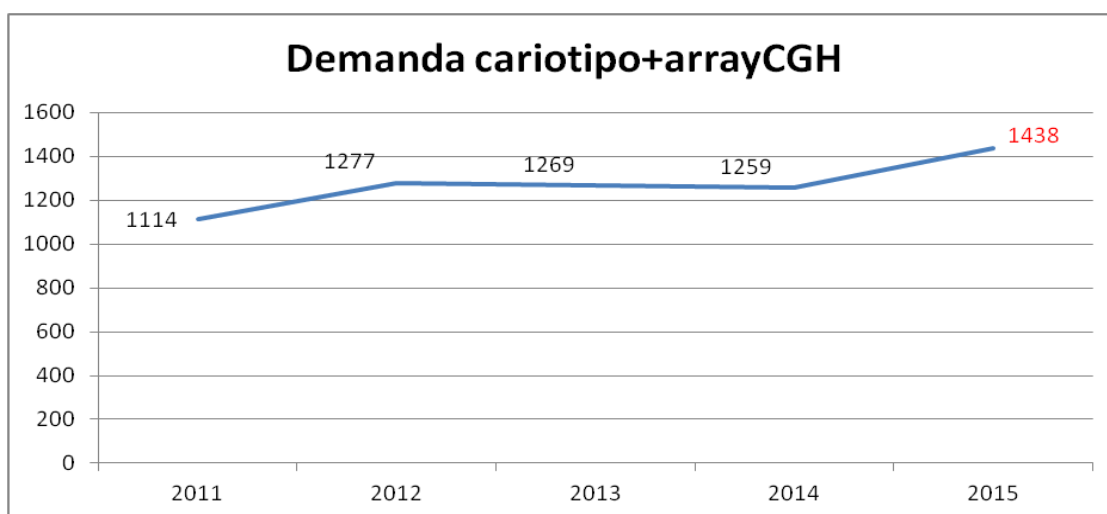


Gráfico 2



Además, el descenso esperado en cariotipo postnatales y el incremento en array, deberían compensarse y mantener una demanda analítica como en años precedentes. Sin embargo, esto no ha sido así. Como observamos en el gráfico 3, en el 2015, la suma total de la demanda ha sufrido un aumento de unas 200 analíticas con respecto a los años anteriores.

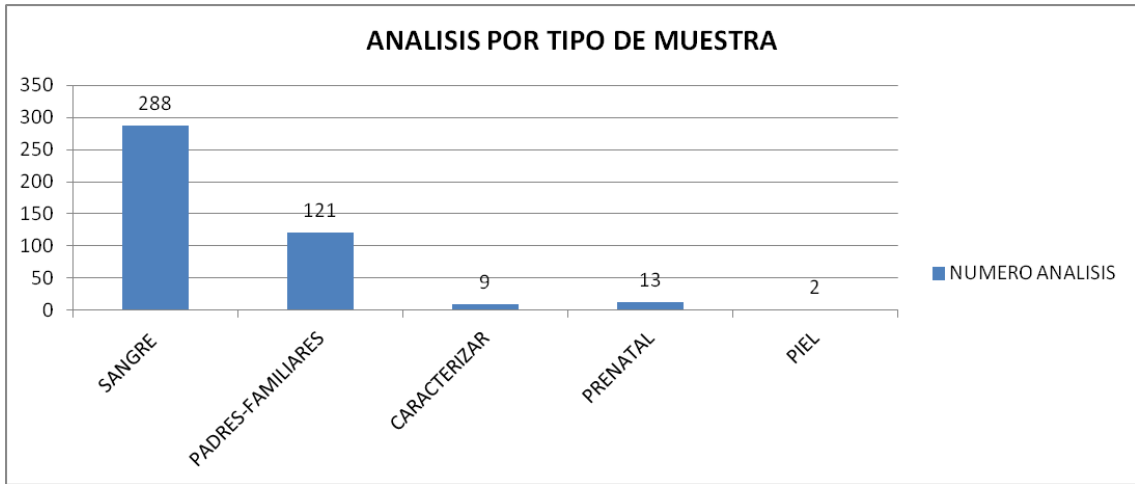
Gráfico 3



Se ha realizado la técnica de aCGH a un total de 433 pacientes (**23,4 % más que el año anterior**), de los cuales 288 fueron probandos (Grafico 4). A otros 9 pacientes índice se aplicó esta técnica para caracterizar una anomalía cromosómica previamente diagnosticada mediante cariotipo convencional. Además, se han estudiado un total de 121 padres/madres o familiares de pacientes en los que se detectó alguna variante en el

número de copias de ADN (CNV) de significado clínico incierto o patogénico y 13 estudios prenatales donde se han detectado dos alteraciones patogénicas (15%).

Grafico 4. Distribución de las muestras recibidas para arrayCGH en el año 2015



El porcentaje de detección de anomalías cromosómicas en probandos mediante esta técnica se viene manteniendo en porcentajes próximos al 11% . Aproximadamente, en un 65 % de las muestras analizadas las CNVs observadas no tienen relevancia clínica. Existe un 24% de pacientes con CNVs donde se desconoce su significado clínico (Grafico 5).

Grafico 5: Resultados de las análíticas realizadas mediante arrayCGH



ANÁLISIS CITOGENÉTICO PRENATAL

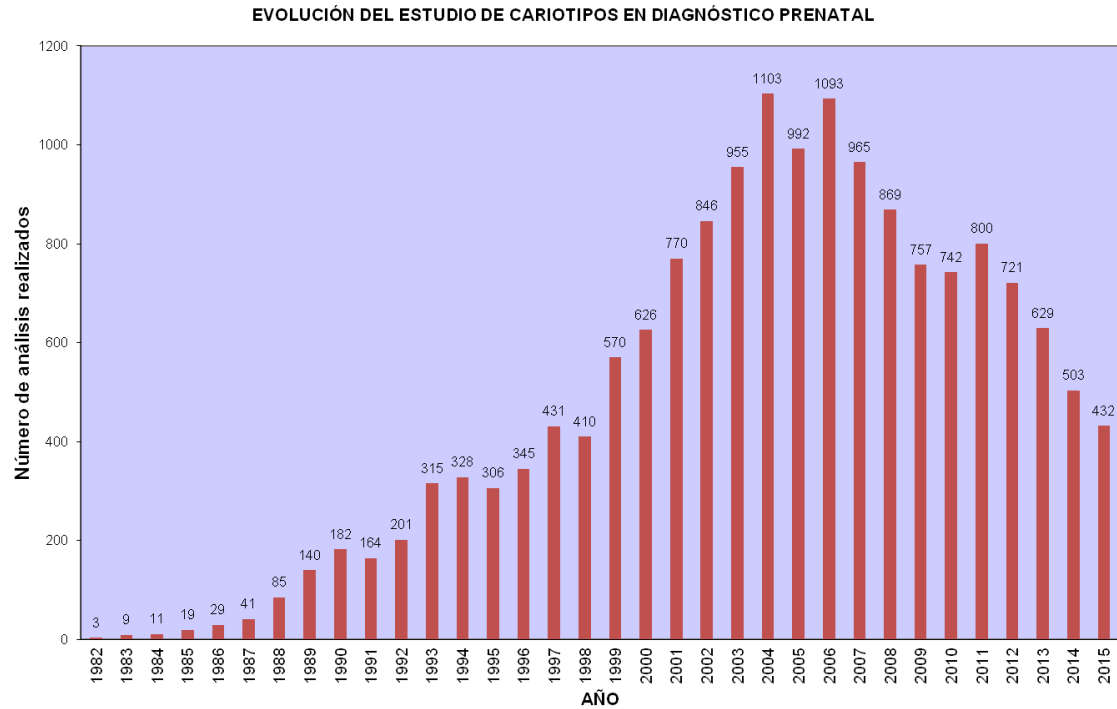
La amniocentesis transabdominal para la obtención de líquido amniótico sigue siendo el procedimiento más utilizado para diagnóstico prenatal citogenético. Generalmente esta técnica invasiva se realiza entre las semanas 14-18, aunque el ginecólogo ocasionalmente puede indicarla cuando la gestación está más avanzada, como es el caso de observar un hallazgo ecográfico anormal. La biopsia corial consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía transcervical o transabdominal que generalmente se realiza entre las semanas 10-15 de gestación y se considera la técnica de elección cuando es necesario realizar estudios genéticos moleculares.

Las indicaciones clínicas para el diagnóstico prenatal citogenético son:

- Hijo nacido, feto o mortinato previo con una anomalía cromosómica
- Padre o madre portador/a de un reordenamiento cromosómico estructural, mosaicismo cromosómico o aneuploidía de los cromosomas sexuales.
- Resultado del cribado bioquímico en suero materno y/o ecográfico, o test prenatal no invasivo en sangre materna positivo, indicando un riesgo incrementado de cromosomopatía fetal.
- Edad materna avanzada/ ansiedad materna.
- Hallazgos ecográficos anormales.
- Resolución de un posible mosaicismo fetal detectado en estudio prenatal previo.

El número total de muestras prenatales recibidas (líquido amniótico más vellosidad corial) se muestra en la siguiente figura.

Figura 2.



Sigue la tendencia a disminuir el número de pruebas invasivas, aun detectándose un número similar de anomalías cromosómicas (Tabla 4 y 5), debido al descenso en el número de amniocentesis. El volumen de muestras de vellosidad corial se mantiene constante estos últimos años.

Tabla 4. Anomalías cromosómicas detectadas en líquido amniótico

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA (nº de casos)	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down: 15 S. Patau :1 S. Edwards :8		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	S. Klinefelter (47,XXy): 1 S. Turner: 2 45,X mos 45,X/46,X,i(X)(q10)		
TRANSLOCACIONES		t(13;18)(q32;q21.1)mat 46,XY,t(4;12)(q23;q24.33)mat	der(18)t(7;18)(q32;q23)pat
INVERSIONES		46,XX,inv(2)(q12.1q37.3) 46,XX,inv(2)(p11.2q12.2) 46,XX,inv(5)(p13q13) 46,XX,inv(5)(p15.1p13.1) 46,XX,inv(12)(p11.2q13.3)	
DELECCIONES			46,XX,del(4)(p15.3)dn 46,XY,del(10)(p1?4)dn
Total: 37	27 (15 S. Down)	7	3

Tabla 5. Anomalías cromosómicas detectadas en vellosidad corial

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down : 23 (+1 47,XX,+21,t(9;15)(q13;p11.2) S. Edwards : 10 S. Patau: 8 mos 47,XY,+2/46,XY mos 47,XY,+15/46,XY		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	S. Turner: 45,X: 4 mos 45,X/46,XY mos 45,X/46,X,+2		
TRANSLOCACIONES		46,XY,t(5;10)(q15;q26.1)dn	46,XX,der(13)t(13;18)(q32;q21.1)mat 46,XX,der(15)t(7;15)(p14.3;q26.3)pat
INVERSIONES		46,XY,inv(12)(p11.2q13.3)pat	
Otros: ANILLO, DICENTRICO, ISOCROMOSOMA, ESAC			46,XY,r(15)(p11.1?q24)dn 47,XX,+idic(9)(q13)dn 46,XX,i(13)(q10) 47,XY,+der(22)t(8;22)(q24.1;q11.2)mat
Total: 58	50 (24 S. Down)	2	6

VII. METABOLOPATÍAS

La Sección de Metabolopatías del Centro Regional de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) es responsable de forma directa de la detección precoz de errores congénitos del metabolismo tanto en las muestras procedentes del Programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia y Ciudad Autónoma de Melilla como de las derivadas por sospecha clínica facultativa.

Como parte integrante de dicho Centro, el laboratorio de Metabolopatías está comprometido en brindar un diagnóstico bioquímico de calidad para satisfacer las necesidades tanto del paciente como de los profesionales de la salud que solicitan nuestros servicios. Para ello cuenta con valores corporativos de calidad, como es la Certificación UNE-EN-ISO 15189 por ENAC, tecnología de última generación, un equipo profesional facultativo, técnico y administrativo especializado y con vocación de servicio así como la garantía de los más de 25 años de experiencia en apoyo a la prevención, diagnóstico, seguimiento bioquímico y asesoramiento genético de enfermedades metabólicas. El Laboratorio, como parte integrante de la Unidad Metabólica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, deriva a los pacientes con diagnóstico bioquímico a la Unidad Clínica de Seguimiento y les ofrece el primer asesoramiento genético tras el diagnóstico bioquímico inicial.

Desde 2007, la sección Metabolopatías realiza el diagnóstico precoz de más de 30 enfermedades metabólicas, entre las que se incluyen fibrosis quística, hipotiroidismo congénito primario, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-Hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo 1 (GA-I) y fenilcetonuria, todas ellas incluidas en la cartera común básica de servicios del SNS aprobada en el Pleno del Consejo Interterritorial el 23 de Julio de 2013 y publicada en el BOE el 6 de noviembre 2014 (Orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre). De forma paralela y siguiendo las directrices definidas por el Consejo Interterritorial del SNS, el laboratorio ha definido todos los indicadores descritos en el documento elaborado por el Grupo de trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal, ("Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de

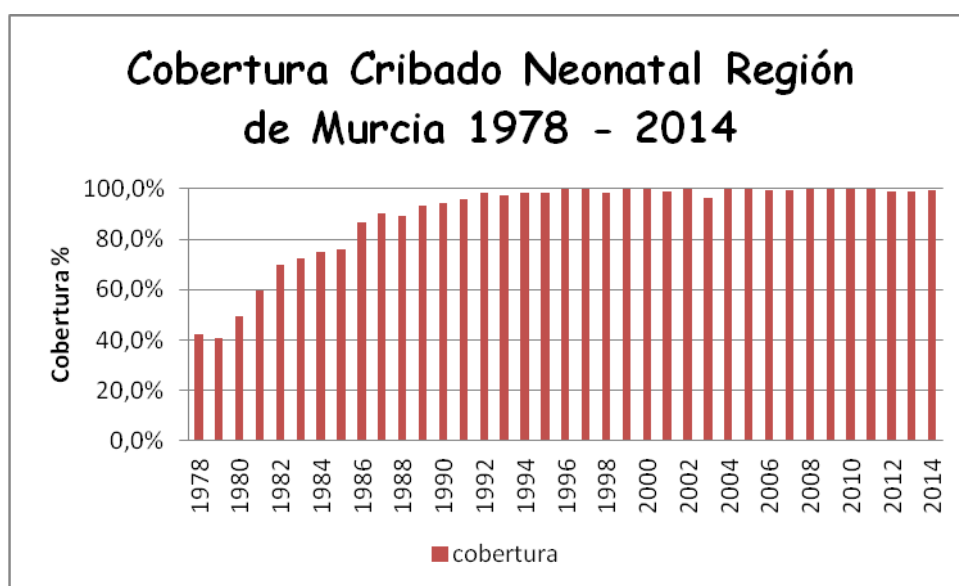
enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud”, edición 22 de noviembre de 2013). Dichos indicadores, que permiten la evaluación de las distintas fases pre-analíticas, analíticas y post-analíticas, han sido evaluados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) según la norma UNE-EN ISO 15189, recibiendo la acreditación para los ensayos que permiten el diagnóstico precoz de la fenilcetonuria que se realiza a todos los recién nacidos de la Región de Murcia y Ciudad Autónoma de Melilla. De esta forma se garantiza el diagnóstico confirmatorio así como la instauración del tratamiento de los casos detectados lo más rápido posible, antes de que se manifiesten los síntomas de la enfermedad, para evitar o minimizar los daños en el recién nacido.

Entre los objetivos inminentes para el 2016 se encuentra incluir el diagnóstico precoz la anemia falciforme en todos los recién nacidos así como la acreditación de todos los ensayos de la Cartera de Servicios Común del SNS, mejorando los resultados de todos los indicadores de calidad del laboratorio. Para poder conseguirlo ha sido necesario la reorganización de algunas etapas del Programa así como la participación activa y el buen hacer no sólo de los profesionales que trabajamos directamente en el laboratorio sino de todo el personal implicado directa e indirectamente en las distintas fases analíticas, desde los servicios centrales como el personal técnico del servicio de Informática hasta la Dirección General de Asistencia Sanitaria, pasando por el equipo de enfermería así como el cuerpo facultativo de Ginecología y Pediatría, tanto de Atención Primaria como Especializada, pertenecientes tanto a Centros Públicos como Privados, de nuestra Comunidad Autónoma y de la Ciudad Autónoma de Melilla.

1. CRIBADO NEONATAL

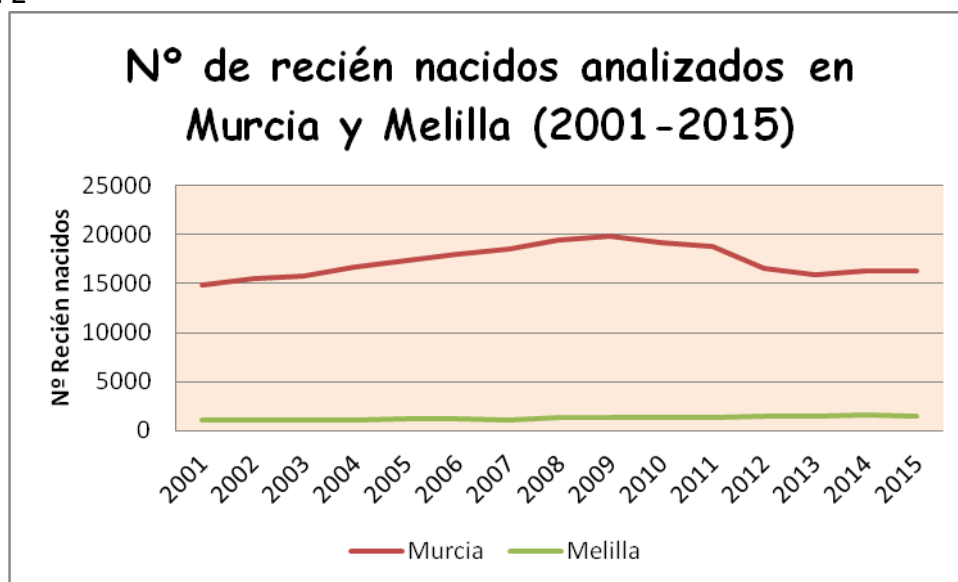
El programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se encarga de analizar las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de filtro procedentes de todos los recién nacidos de nuestra Región y de la Ciudad Autónoma de Melilla. El objetivo del programa es dar cobertura a toda la población neonatal, consiguiéndose que dicho objetivo se haya cumplido en los últimos 20 años (figura 1)

Figura 1



La evolución en la última década del número de recién nacidos registrados en la Región de Murcia y la Ciudad Autónoma de Melilla se puede observar en la figura 2:

Figura 2



Durante el año 2015 en el programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se han analizado muestras correspondientes a 17.713 recién nacidos, tanto de la Región de Murcia como de la Ciudad Autónoma de

Melilla. El número de recién nacidos cribados según su procedencia serían los mostrados en la tabla 1.

Tabla 1

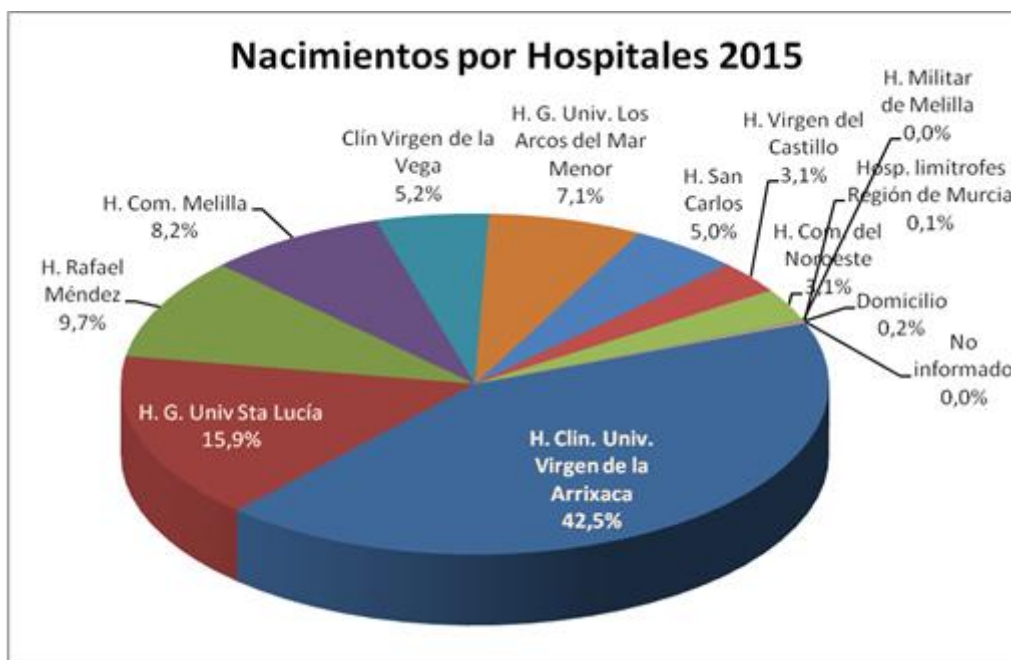
Región de Murcia	16.262
Melilla	1.451

La distribución de nacimientos por Hospitales es la siguiente (Tabla 2 y Figura 3):

Tabla 2. Distribución de los nacimientos en la Región de Murcia

Nº R.N.	Hospitales y Clínicas
7.535	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2.817	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
1.714	Hospital Rafael Méndez (Lorca)
1.450	Hospital Comarcal de Melilla
914	Clínica Virgen de la Vega
1.252	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
879	Hospital San Carlos
549	Hospital Virgen del Castillo (Yecla)
548	Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca)
6	Hospital Militar de Melilla
13	Hospitales limítrofes de la Región de Murcia
29	Domicilio
7	No informado

Figura 3



(*) Otros incluirían las siguientes categorías: Hosp. Sta M^a del Rosell, Sanatorio Ntra Sra de Belén, Hospitales limítrofes con la Región de Murcia y nacimientos.

A todos se les ha realizado la detección precoz neonatal de Hipotiroidismo Congénito Primario, Fibrosis Quística, Deficiencia de Biotinidasa, determinadas Aminoacidopatías, Acidurias Orgánicas y alteraciones de la β -oxidación de los Ácidos Grasos.

La metodología utilizada para la detección de dichas enfermedades se resume a continuación (tabla 3)

Tabla 3. Metodología utilizada según enfermedad metabólica

TIPO MUESTRA	ENFERMEDAD	ANALITOS	TÉCNICA
SP	HIPOTIROIDISMO	TSH/T4	ELISA
	FIBROSIS QUÍSTICA	IRT	ELISA
	AMINOACIDOPATÍAS	AMINOÁCIDOS	MS/MS
	ORGANICOACIDURIAS	ACILCARNITINAS	MS/MS
	ALT. β -OXIDACIÓN	ACILCARNITINAS	MS/MS
	DEF. BIOTINIDASA	ACT. BIOTINIDASA	COLORIMETRÍA
	PRUEBAS 2º NIVEL	ACT. BIOTINIDASA	UV-VIS
		AMINOÁCIDOS	CIO
OP	CISTINURIA	CYS	COLORIMETRÍA
	PRUEBAS SEGUNDO NIVEL(*)	CYS	MS/MS
			CIO
		ÁCIDOS ORGÁNICOS	MS/MS
		ACILGICINAS	MS/MS
		AMINOÁCIDOS	MS/MS
			CIO
		ACILCARNITINAS	MS/MS

SP: Sangre impregnada en papel de cribado neonatal

OP: Orina impregnada en papel de cribado neonatal

MS/MS: Espectrometría de masas en tándem

CIO: Cromatografía de intercambio iónico

UV-VIS: espectrofotometría de ultravioleta-visible

(*) Pruebas de segundo nivel: aquellas pruebas que se realizan en la misma o en distinta muestra con el objeto de confirmar o descartar ciertas patologías y que mejoran el valor predictivo positivo de la prueba de cribado.

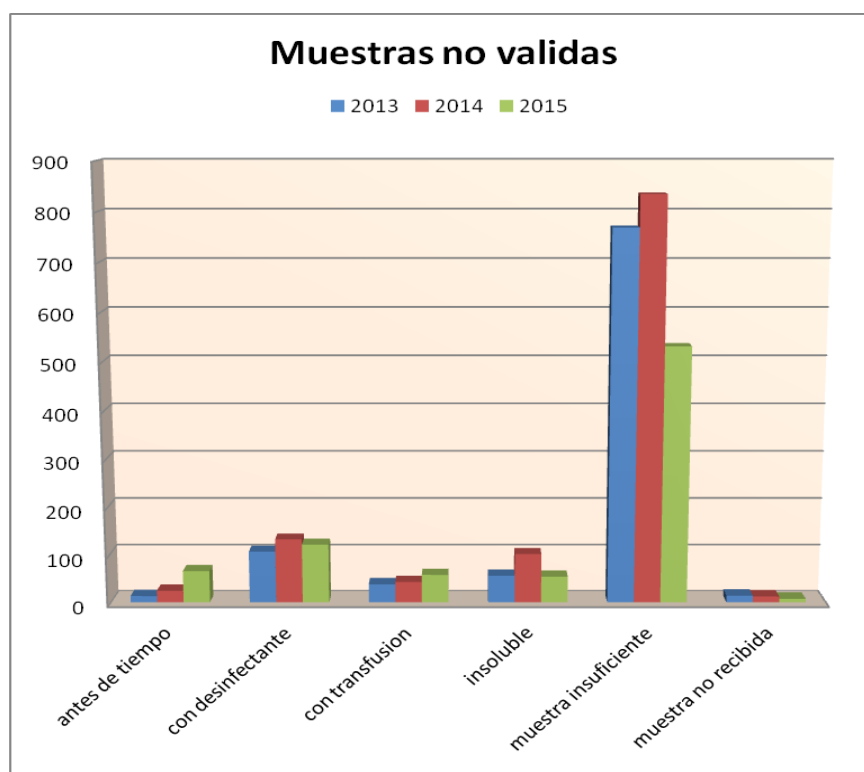
1.1. PETICIÓN DE NUEVA MUESTRA:

De un total de 17713 primeras muestras de sangre impregnada en papel, el número de muestras rechazadas para su análisis durante el año 2015 por mala impregnación y otras causas están resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4. Muestras no validas 2015

CAUSA	
ANTES DE TIEMPO	66
CON DESINFECTANTE	122
CON TRANSFUSION	58
INSOLUBLE	54
PAPEL MAL IMPREGNADO	531
NO RECIBIDA	7
Total	838

Figura 4. Comparación muestras no válidas 2013 - 2015



Se ha producido un descenso del 27.1% del número de muestras no válidas respecto de 2014, siendo muy notable el descenso de muestras insuficientes (36.4%) como consecuencia de la toma de muestra en las maternidades de los hospitales.

También se solicita nueva muestra en el caso de partos prematuros (menos de 36 semanas de gestación) y gemelos del mismo sexo. En el 2015 se han solicitado 1406 muestras lo que ha supuesto un incremento del 11.4% con respecto al 2014.

2. ESTUDIOS SELECTIVOS

Los estudios Selectivos específicos están basados en la sospecha diagnóstica establecida por el clínico.

A partir de los síntomas clínicos y pruebas clínicas/bioquímicas realizadas en el hospital se establece en el laboratorio la estrategia bioquímica necesaria para llegar a un diagnóstico. En caso de un diagnóstico positivo se procede al estudio enzimático y/o molecular de la enfermedad; algunos estudios se llevan a cabo, además de en el propio Centro, en Centros Nacionales e Internacionales de referencia existentes para enfermedades genéticas específicas.

La relación Clínico-Bioquímico, para la adecuada selección de las determinaciones a realizar en cada paciente y la mejor interpretación de los resultados obtenidos, es imprescindible en el diagnóstico de metabopatías que cursan con síntomas y diferentes edades de presentación.

Las determinaciones de metabolitos para el diagnóstico de distintas enfermedades y la metodología utilizada se refleja en la siguiente tabla.

Tabla 6. Estudios Selectivos

METABOLITOS	ENFERMEDAD	MÉTODO	MUESTRA
AMINOÁCIDOS	AMINOACIDOPATÍAS ACIDURIAS ORGÁNICAS	CROMATOGRFÍA INTERCAMBIO IÓNICO (CIO)	S, LCR, P, OR
FENILALANINA	HIPERFENILANINEMIA	CIO/MS-MS	PL, S
FENILANINA/TIROSINA	HIPERFENILANINEMIA	CIO/MS-MS	PL,S
SUCCINILACETONA	TIROSINEMIA	GASES/MASAS	PL,S
ÁCIDOS ORGÁNICOS	ORGANICOACIDURIAS AMINOACIDOPATÍAS	GASES/MASAS(GC-MS) MS/MS	S, OR, LCR
α -CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	JARABE DE ARCE	GASES/MASAS(GC-MS) MS-MS	S, P
LACTATO Y PIRUVATO	ACIDOSIS LÁCTICA CONGÉNITA, ACIDURIAS ORGÁNICAS, ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTO- MÉTRICO	S, P, LCR
β -HIDROXIBUTIRATO Y ACETOACETATO	ACIDURIAS ORGÁNICAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTO- MÉTRICO	S,P,LCR
AC. GLUTÁRICO	ACIDURIA GLUTÁRICA	GASES-MASAS(GC-MS) MS/MS	S, P, OR
AC. METILMALÓNICO	ACIDURIA METILMALÓNICA	GASES-MASAS(GC-MS) MS/MS	S,P, OR

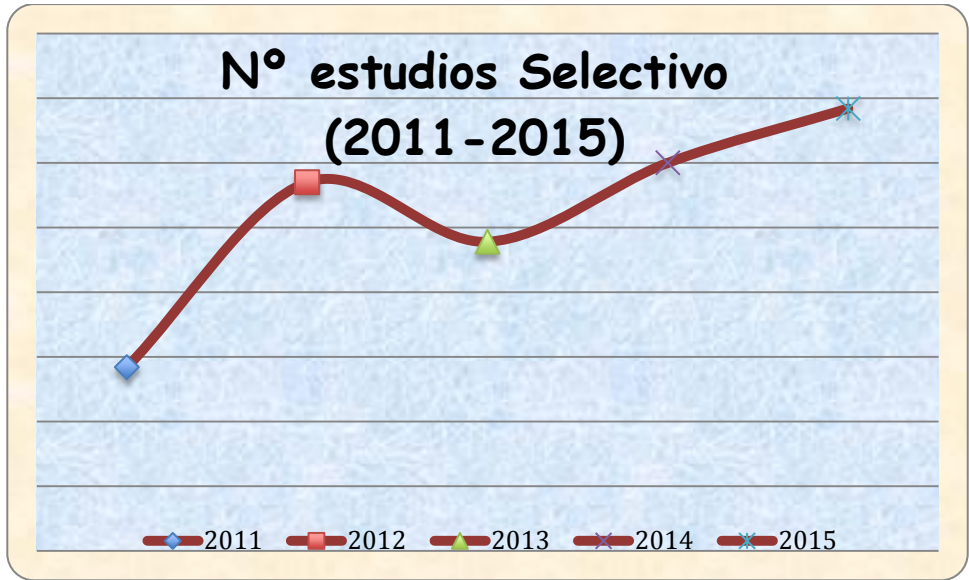
AC. METILCITRICO	ACIDURIA PROPIÓNICA	GASES-MASAS(GC-MS) MS/MS	S, P, OR
ACILGLICINAS	DEF. BETAOXIDACIÓN MITOCONDRIAL ACIDOS GRASOS. ACIDEMIAS ORGÁNICAS	GASES-MASAS(GC-MS)	OR
ACILCARNITINAS	ACID. ORGÁNICAS BETAOXIDACIÓN	MS/MS	SP
CARNITINA LIBRE CARNITINA TOTAL	DEF. BETAOXIDACIÓN MITOCONDRIAL ACIDOS GRASOS. ACIDEMIAS ORGÁNICAS	MS/MS	SP
TEST DE BRANTON- MARSHALL	DEF.METABOLISMO PURINAS. DEF.ADENILOSUCCINATO LIASA	ESPECTROFOTOMÉTRICO	OP
BIOTINIDASA CUALITATIVA	DEF-BIOTINIDASA	COLORIMETRÍA	SP
BIOTINIDASA CUANTITATIVA	DEF. BIOTINIDASA	ESPECTROFOTOMETRÍA	S,P
OLIGOSACÁRIDOS	OLIGOSACARIDOSIS	CROMATOGRAFÍA CAPA FINA	OR
MUCOPOLISACARIDOS	MUCOPOLISACÁRIDOSIS	ELECTROFORESIS ACETATO CELULOSA	OR
GLUCOSAMINGLICANOS	MUCOPOLISACARIDOSIS	ESPECTROFOTOMETRÍA	OR
SULFOCISTEINA	DEF.SULFITO OXIDASA DEFICIENCIA COFACTOR MOLIBDENO	CIO	OR
SULFITOS	DEF.SULFITO OXIDASA	COLORIMETRÍA	OR
GALACTOSA 1 P	GALACTOSEMIA	ESPECTROFOTOMETRÍA	HEMATIES
SAICAR	DEF. ADENILATO LIASA	COLORIMETRÍA	OR
P-FENILDERIVADOS	TIROSINEMIAS/HPA	COLORIMETRÍA	OR
ALFA-CETOÁCIDOS	JARABE ARCE, CETOSIS	TURBIDIMETRÍA	OR

Durante el año 2015 fueron atendidos 690 pacientes para estudios selectivos de Alteraciones Hereditarias del metabolismo dirigida a los distintos Servicios Sanitarios de la Región y limítrofes. De los cuales:

- 535 son pacientes con sospecha clínica/bioquímica de alteración hereditaria del metabolismo a los que se ha solicitado estudio para el diagnóstico de dichas enfermedades **(7,4% más que el año anterior)**
- 155 son pacientes diagnosticados previamente de enfermedad metabólica hereditaria en seguimiento clínico y bioquímico para optimización de tratamientos.

En la figura 5 queda reflejado la evolución en los últimos 5 años de los estudios realizados a pacientes remitidos a la Sección de Metabolopatías.

Figura 5.

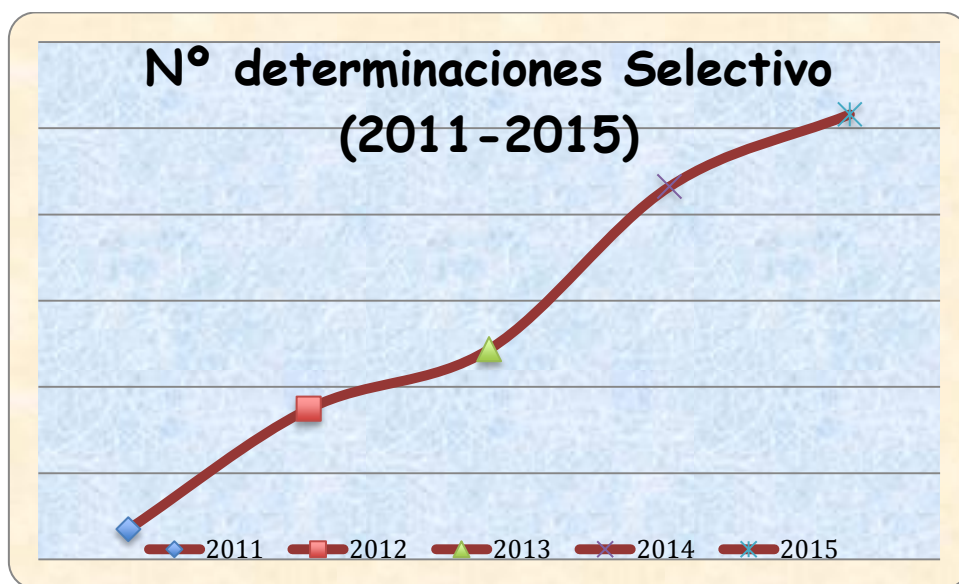


El número de determinaciones realizadas durante 2015 a pacientes remitidos con sospecha clínica/bioquímica de Alteración Hereditaria del metabolismo y en tratamiento, se detallan en la siguiente tabla y en la figura 6.

Tabla 7. Determinaciones realizadas en el año 2015

Estudio de Enfermedades metabólicas	Nº Determ.
Metabolismo intermediario y β-oxidación de ácidos grasos	
Acilcarnitinas (MS/MS)	2067
Aminoácidos (Cromatografía Intercambio Iónico)	919
Ácidos Orgánicos (GC/MS)	510
Estudio preliminar de enfermedades mitocondriales:	
Lactato/Piruvato (Enzimático)	243
Betahidroxibutirato/Acetoacetato (Enzimático)	22
Screening enfermedades lisosomales:	
Glucosaminglicanos (DMB): Espectrofotometría UV-Vis.	143
Mucopolisacáridos (Electroforesis acetato de celulosa)	8
Oligosacáridos (Cromatografía placa fina)	132
Estudios para deficiencia de Biotinidasa:	
<i>Biotinidasa cualitativa (colorimetría)</i>	513
Biotinidasa cuantitativa (Espectrofotometría UV-Vis)	11
Estudio de la deficiencia de la sulfito oxidasa:	
Sulfitest (Test cualitativo)	116
Screening de la deficiencia de la Adenilosuccinato liasa:	
Test Saicar (espectrofotometría UV-Vis)	160
Estudio galactosemia (def. Galactosa-1-P-uridil tranferasa):	
Galactosa 1-fosfato eritrocitaria (Enzimático)	24
Hemoglobina (tira reactiva)	24
Pruebas bioquímicas en orina:	
Cistina (Test de Brand): colorimetría	618
Creatinina (tira reactiva)	783
pH (potenciometría)	769

Figura 6. Evolución del número de determinaciones en los últimos 5 años.



Los casos detectados con alteraciones hereditarias del metabolismo (cribado neonatal y estudios selectivos) se muestran en la tabla 7. Todas las alteraciones han sido confirmadas mediante estudios enzimáticos y/o moleculares.

Tabla 7. Casos detectados durante 2015

Alteración	Nº de casos
Hipotiroidismo Congénito Primario	5
Hipertirotropinemias	3
Fenilcetonuria (PKU)	1
Hiperfenilalaninemia	3
Cistinurias:	
Tipo I	1
Cistinuria-lisinuria	3
Homocistinuria*	1
Aciduria Mevalónica	1
Fibrosis Quística	2
Acidemia Isovalérica	1
Acidemia Metilmalónica	2

*déficit de cistationina β -sintasa

Total: 23

VIII. GENÉTICA MOLECULAR

El ámbito de aplicación de los test genéticos es muy amplio en el contexto médico, prueba de ello es que se han descrito entre 6000-7000 enfermedades de base genética que suponen aproximadamente el 18% de las hospitalizaciones pediátricas y 20% de la mortalidad infantil en países desarrollados. Afortunadamente, hoy en día se dispone de una batería de pruebas diagnósticas creciente tanto para pacientes sintomáticos como de test de portadores, para no afectados, con riesgo de transmisión, pues existen miles de mutaciones genéticas que no se manifiestan en el individuo y que pueden causar enfermedades en la descendencia. Además, la realización de test predictivos de enfermedades, como el cáncer hereditario o los factores de riesgo cardiovascular, así como los test genéticos de susceptibilidad a reacciones adversas o de mayor eficacia de fármacos, suponen una necesidad clínica creciente.

Es manifiesto que los análisis de genética molecular son esenciales en el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos de las enfermedades de origen genético, asimismo son determinantes en la toma de decisiones vinculadas al consejo genético y a la valoración de las opciones reproductivas.

Desde su creación en 1990, en la Unidad de Genética Molecular (UGM) del CBGC se vienen realizando los estudios genéticos de aquellas patologías que precisan la identificación de una alteración a nivel molecular desencadenante de la enfermedad. Durante los primeros años se fueron incorporando gradualmente los estudios moleculares de las enfermedades hereditarias más comunes y de mayor incidencia en la población, así como aquellas que por su impacto, las ventajas de un diagnóstico temprano y con la adecuada intervención médica, permitían reducir, incluso minimizar, el efecto clínico de aquellos individuos diagnosticados precozmente. De esa manera y en colaboración con los clínicos solicitantes de cada estudio, se incorporaron el diagnóstico del Síndrome X Frágil, la Fibrosis Quística, Síndromes de Prader Willi /Angelman y Cánceres Hereditarios, endocrinos y de colon no polipósico.

La UGM ha ido incorporando paralelamente el equipamiento y la mejora tecnológica que han requerido los nuevos diagnósticos moleculares emergentes para disponerlos al alcance de nuestra población, siguiendo siempre las guías de las principales sociedades científicas de genética a nivel internacional. Esto ha supuesto un incremento año tras año en el número de patologías diagnosticables en nuestro Centro, lo que nos ha llevado a ampliar continuamente la cartera de servicios de la Unidad. Así, durante el año 2015 se ha dispuesto de una oferta de **más de 100 enfermedades o síndromes genéticos** en la que se ha incluido recientemente, entre otros tipos de enfermedades, el diagnóstico genético familiar de las cardiopatías hereditarias. En cuanto a la base molecular de las enfermedades genéticas tenemos que tener en cuenta que más del 80% de ellas se asocian a mutaciones puntuales de las regiones codificantes y hasta hace pocos años la técnica de Secuenciación Sanger era considerada la técnica *Gold Estándar* para detectar este tipo de mutaciones (cambio de un nucleótido por otro, o pequeñas deleciones e inserciones). Así, esta tecnología ha permitido el diagnóstico mediante secuenciación completa o de exones específicos de aproximadamente **70 genes diferentes**. No obstante, dicha técnica presenta limitaciones cuando la región a secuenciar es grande o cuando se tiene que abordar una enfermedad genéticamente heterogénea, por su laboriosidad y coste, sobre todo si consideramos que se han identificado mutaciones en >15000 genes con implicación clínica (*OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man®*).

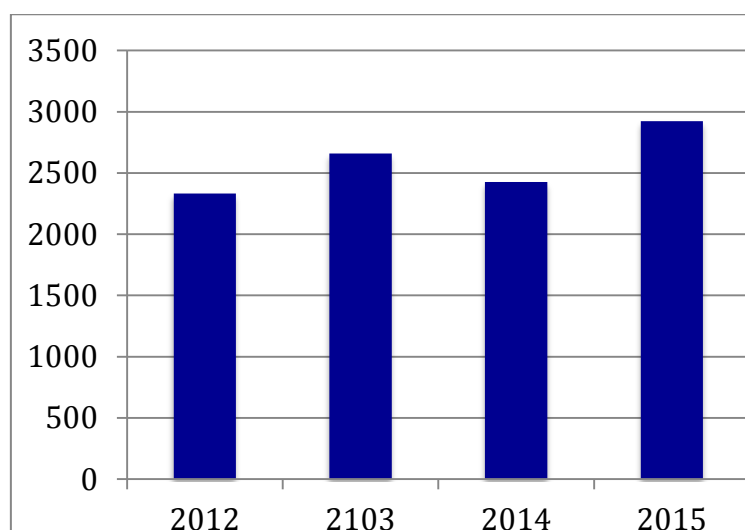
En cuanto a otras actividades, la UGM ha participado durante los últimos años en diversos proyectos de investigación financiados por diferentes organismos nacionales en colaboración con otros centros de investigación y de diagnóstico molecular similares al nuestro, esto nos ha convertido en un referente nacional para algunas de estas patologías. En docencia ha colaborado con asociaciones de pacientes y organismos docentes, como diferentes universidades, así como en la formación de residentes. Y, como se refleja en el apartado actividad científica de esta memoria, los facultativos de esta Unidad también ha participado en congresos nacionales e internacionales en la difusión de su actividad profesional.

El registro de la actividad de esta Unidad y del CBGC en general, ha generado una importante base de datos de las enfermedades con base genética que afectan a nuestra comunidad desde 1975, el análisis de estos datos nos ha permitido colaborar con el estudio sobre la prevalencia de las Enfermedades Raras de la Región de Murcia (SIERrm) recientemente editado por la Consejería de Sanidad. No obstante, estos registros podrán ser mejor explotados cuando se disponga del adecuado soporte informático de gestión de datos.

A continuación se expone la actividad asistencial realizada por la Unidad Técnica de Genética Molecular del CBGC.

La solicitud de estudios sobre nuevas muestras ha supuesto un incremento constante como puede observarse en las Figuras 1 y 2.

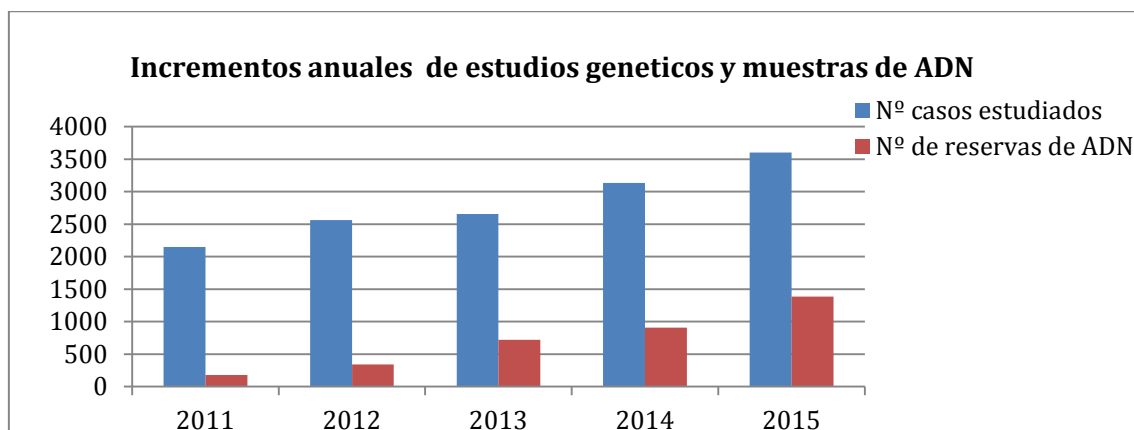
Figura 1. Incremento de muestras nuevas registradas durante cada año para extracción de ADN y su posterior análisis genético.



Nota: esta tabla no incluye las peticiones de nuevos estudios sobre muestras de ADN que han sido registradas por tener solicitado un estudio previo.

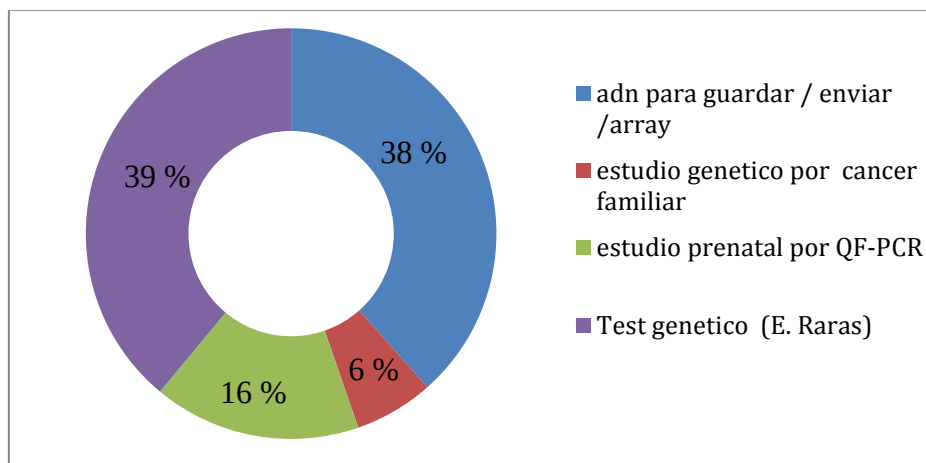
Aproximadamente, **en el último año se han incrementado un 20 % las extracciones de ADN.**

Figura 2. Total de estudios genéticos realizados en los últimos años



En el año 2015, se han llevado a cabo un total de 4160 análisis genéticos a 3602 solicitudes por diferentes motivos/indicaciones (Tabla 1). De estos análisis 539 fueron realizados en muestras prenatales (15,6% más que el año anterior) y 225 estudios de cáncer familiar (Fig. 3), lo que supone un **incremento en la actividad total realizada con respecto al año anterior de aproximadamente un 15 %**

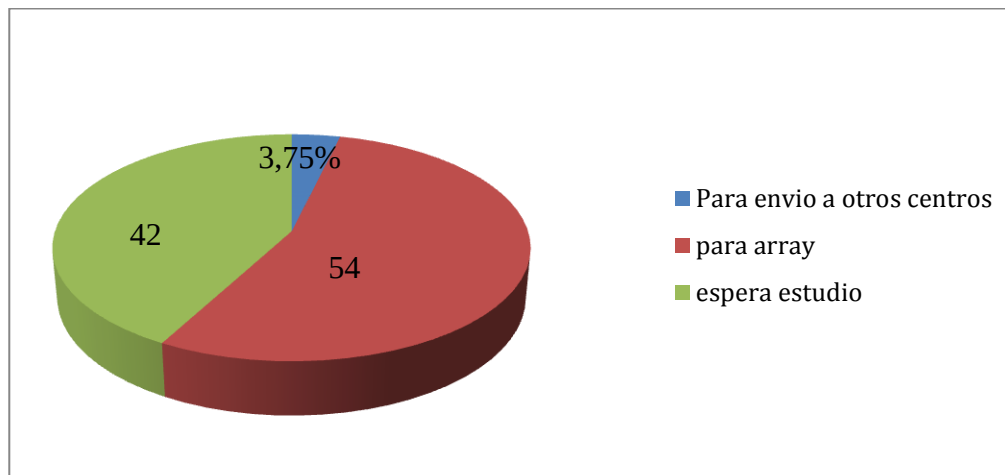
Figura 3. Distribución de los actividad realizada en la muestras de ADN en el año 2015.



Entre las muestras recibidas en la Unidad de Genética Molecular, 52 muestras se remitieron a laboratorios externos por no disponer el centro de medios técnicos suficientes para abordarlas, 583 muestras de ADN se han procesado y almacenado a la espera de una orientación de diagnóstico clínico específico que permita la realización

del test genético adecuado y 750 muestras se han valorado y entregado a la Unida de Citogenética para su estudio genético mediante array CGH (Fig. 4)

Figura 4. Distribución de los ADN extraídos en el año 2015 con otros fines.



Los diferentes motivos de estudio, el número de muestras analizadas para cada uno de esos análisis han quedado reflejados en la siguiente tabla.

Tabla 1: Estudios de genética molecular realizados en 2015. (En azul los motivos y análisis pendientes de incluir en la cartera de servicios).

Motivos de estudio/Patología	Nº Estudios	Nº Análisis	Casos prenatal	Casos positivos
• Cribado de aneuploidias cromosómicas por QF-PCR	588	0	456	96
a) QF-PCR	0	688		
• Distrofia Oculo Faríngea	9	0		6
a) Estudio de repeticiones CGC gen PABP2 (Exon 1)	0	9		
• Porfiria Aguda Intermitente (PAI)	7	0		6
a) Analisis mutación (669-698) en gen HMBS	0	7		
b) Secuenciación completa gen HMBS	0	2		
c) Identificación familiar por secuenciación HMBS	0	8		
• Acondroplasia	2	0	2	
b) Secuenciación gen FGFR3	0	2		
• Retraso Mental Inespecífico	94	0		5
a) Retraso Mental Inespecífico (MLPA)	0	90	2	
• Estudio deleciones y duplicaciones en regiones subteloméricas por MLPA	7	0		1
a) Telómero estudio-MLPA	0	8		
• Deficiencia de Acil CoA deshidrogenasa de cadena media	2	0		
b) Análisis mutación K304E por secuenciación exon 11 del gen ACADM (Exón 11)	0	2		
• Síndrome X Frágil	535	0	5	23
a) Estudio de repeticiones CGG por PCR fluorescente en	0	534		

gen FMR-1				
b) Estudio de alelos expandidos por TP-PCR (triplet repeat primed-PCR gen FMR-1	0	60		
Fiebre Mediterránea Familiar estudio de mutaciones recurrentes en gen MEFV	22	0		5
a) Estudio de mutaciones recurrentes en gen MEFV	0	22		
Infertilidad Masculina	88	0		4
a) Estudio microdeleciones de cromosoma Y por PCR multiplex	0	61		
b) Estudio mutaciones frecuentes FQ	0	87		
c) Secuenciación exones CFTR asociados a infertilidad	0	91		
d) Identificación de deleciones/duplicaciones gen CFTR por MLPA	0	4		
Fibrosis Quística (FQ)	154	0	6	7+ 40
a) Estudio mutaciones frecuentes FQ	0	145		
b) Secuenciación completa gen CFTR	0	30		
c) Identificación de la mutación familiar por secuenciación CFTR	0	153		
d) Identificación de deleciones/duplicaciones gen CFTR por MLPA	0	37		
Displasia Ectodérmica (ED)	18	0		5
a) Secuenciación completa del gen EDA	0	3		
b) Secuenciación del gen EDAR	0	4		
c) Secuenciación del gen EDARAD	0	2		
d) Secuenciación del gen p63	0	4		
e) Secuenciación del gen WNT10A	0	4		
g) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	15		
Síndrome de Noonan mutación por secuenciación en gen PTPN11	34	0	2	2
a) Secuenciación completa del gen PTPN11	0	29		
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	13		
Neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN 1)	19	0		3
a) Secuenciación completa del gen Menin	0	9		
Neoplasia endocrina múltiple tipo II (MEN 2)	16	0		4
a) Secuenciación completa del gen RET	0	8		
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	8		
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)	67	0		29
a) Secuenciación completa del gen MLH1	0	30		
b) Secuenciación completa del gen MSH2	0	25		
c) Secuenciación completa del gen MSH6	0	9		
d) Secuenciación completa del gen PMS2	0	5		
f) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	33		
Oligodendroglioma	6	0		2
a) Deleción 1p/19q por MLPA	0	6		
Poliposis	64	0		17
a) Secuenciación completa del gen APC	0	36		
b) Secuenciación completa del gen MYH	0	8		
c) Secuenciación completa del gen STK11	0	1		
f) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	23		
Prader-Willi/Angelman	40	0		1
a) Análisis de la metilación MS-PCR (methylation specific- PCR)	0	40		

b) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex	0	2		
c) Identificación de microdeleciones por MLPA	0	1		
Cáncer gástrico difuso	3			1
· Síndrome de Li Fraumeni	8	0		3
a) Secuenciación completa del gen TP53	0	7		
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	1		
Síndrome de Von Hippel -Lindau	3	0		
Síndrome de Cowden	2	0		
a) Secuenciación completa del gen PTEN	0	2		
Cáncer colorrectal Inestabilidad de microsatélites (Fenotipo MSI)	24			
a) MSI por PCR fluorescente múltiplex	0	2		
Extracción y almacenamiento de ADN	583	583	21	
Valoración integridad ADN para CGH-Array	750	750	9	
Extracción, valoración y envío de ADN	52	52	1	
Disomía Uniparental Cromosoma 7	28	0		
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex	0	25		
Microdelección del cromosoma Y	6	0		
a) Estudio microdeleciones del cromosoma Y	0	3		
Paraganglioma	11	0		5
a) Secuenciación completa	0	11		
a) Identificación de microdeleciones	0	7		
b) Identificación de la mutación familiar por secuenciación	0	0		
Síndrome de Miller-Diecker Lisencefalia	2	0		
a) Identificación de microdeleciones	0	2		
Síndrome de Williams	8	0		
a) Identificación de mutaciones	0	8		
Disomía Uniparental Cromosoma 14	8	8		
Disomía Uniparental Cromosoma 15	4	0	2	
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex	0	4		
Distrofia Miotónica de Steinert	30	0	1	5
a) Estudio de repeticiones CAG por PCR fluorescente en gen DMPK	0	30		
b) Estudio de alelos expandidos por TP-PCR (triplet repeat primed-PCR) en gen DMPK	0	15		
Distrofia Muscular de Duchenne/Becker	18	0		1+4
a) Análisis de microsatélites por PCR fluorescente multiplex	0	2		
d) Identificación familiar por secuenciación	0	2		
e) Análisis de deleciones/ duplicaciones por MLPA en gen DMD	0	32		
Síndrome de microdelección 22q11	146	0	32	12
a) Identificación de microdeleciones 22q11 por MLPA	0	148		

Cardiopatías /estudio de mutaciones prevalentes/genes	133			11
a) DSG2_ Ex08		2		
b) KCNJ5_ Ex01		0		
c) MYBPC3_ Ex06		0		
d) PLN_ Ex01		47		
e) TNT_ Ex155		0		
f) TTR_ Ex01		11		
g) TTR_ Ex02		11		
h) TTR_ Ex03		11		
y) TTR_ Ex04		11		
Charcot Marie Tooth .- Estudio del/dup por MLPA	1	0		
a) Estudio-MLPA	0	1		
Enfermedad de Wilson	2			2
a) Secuenciación completa ATP7B		2		
Leiomiomatosis Herediraria	1			1
a) Secuenciación completa FH		1		
Miotilina (MYOT)	6			5
a) Secuenciación Ex02		6		
Miotonia de Thomsen	1			1
a) Secuenciación Ex03		1		
b) Secuenciación Ex12		1		
Pancreatitis Cronica	1			
a) Secuenciación completa PRSS1		1		
Enfermedad: Síndrome de Peutz-Jeghers	1			
a) Secuenciación completa		1		
Enfermedad Síndrome de Uña-Rotula	1			1
a) Secuenciación completa		1		
TOTALES:	3602	4160	539	267+ 40 portado FQ

La técnica de QF-PCR se ha realizado sobre todas las muestras prenatales, restos abortivos y muestras postnatales con sospecha de aneuploidías, lo que ha supuesto un incremento del 10% de los análisis realizados por este motivo. Se han detectado 96 casos positivos mediante esta técnica que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2: Distribución de la aneuploidías diagnosticadas mediante QF-PCR en los diferentes tipos de muestras.

PRENATAL			
Muestras prenatales con un resultado positivo: (casos)		76/456	(16,6%)
Trisomía	21	38	
Trisomía	18	16	
Trisomía	13	10	
Alteraciones XY		5	
Material Abortivo:		7/27	(25%)
Producto Fetal		3	
Placenta		2	
Aborto		1	
Piel		1	
POSTNATAL			
Sangre periférica		13/105	(12,4%)
Trisomía	21	4 casos	

Actualmente, las posibilidades del diagnóstico genético molecular se han incrementado notablemente con el desarrollo de la Secuenciación Masiva o Next Generation Sequencing (NGS). La UGM, en su compromiso como Centro de referencia para el diagnóstico de las enfermedades hereditarias de nuestra Región y gracias al apoyo recibido por el personal directivo del Area I y del SMS, ha adquirido en el año 2015 el secuenciador MiSeq de Illumina. Esta tecnología va a permitir el estudio de una manera más eficiente de enfermedades que actualmente se están abordando así como ir incorporando a la Cartera de Servicios nuevos diagnósticos genéticos que están siendo demandados por los profesionales clínicos del SMS.

IX. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

El CBGC ha establecido su política de Calidad, siguiendo la Norma UNE-EN ISO 15189, realizando una revisión anual del Sistema de Calidad que se recoge en el acta correspondiente.

Acreditación



Otorga la presente / Grants this

ACREDITACIÓN
1117/LE2154

a la entidad técnica / to the technical entity

**CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA
CLÍNICA**

Según criterios recogidos en la Norma UNE-EN ISO 15189, para la realización de análisis definidos en el ANEXO TÉCNICO adjunto.

According to the criteria in UNE-EN ISO 15189 for the performance of analysis as defined in the attached Technical Annex.

Fecha de entrada en vigor / Coming into effect: 06/11/2014



D. José Manuel Prieto Barrio
Presidente

La acreditación mantiene su vigencia hasta notificación en contra. Este documento no tiene validez sin su correspondiente anexo técnico, cuyo número coincide con el de la acreditación.

La presente acreditación y su anexo técnico están sujetos a modificaciones, suspensiones temporales y retirada. Su vigencia puede confirmarse en www.enac.es.

The accreditation maintains its validity unless otherwise stated. The present accreditation is not valid without its corresponding technical annex, which number coincides with the accreditation. This accreditation and its technical annex could be reduced, temporarily suspended and withdrawn. The state of validity of it can be confirmed at www.enac.es.

ENAC es firmante del Acuerdo Europeo de Reconocimiento Mutuo firmado entre Organismos Nacionales de Acreditación (www.european-accreditation.org).

ENAC is signatory of the European Recognition Agreement signed among National Accreditation Bodies (www.european-accreditation.org).

Ref.: CLCI/6835 Fecha de emisión 06/11/2014

Código Validación Electrónica: a84Z99b7Ayh929Z8dq

La vigencia de la acreditación y del presente certificado puede confirmarse en <http://www.enac.es/web/enac/validacion-electronica> o haciendo clic aquí

**ANEXO TÉCNICO
ACREDITACIÓN Nº 1117/LE2154**

Entidad: CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA

Dirección: Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid - Cartagena, s/n; 30120 El Palmar (MURCIA)

Norma de referencia: UNE-EN ISO 15189:2013

FASE PREANALÍTICA

ESPÉCIMEN / MUESTRA	
Sangre impregnada en papel de filtro, sangre periférica, líquido amniótico, vellosidad corial	Manipulación y gestión de muestras

PARTE A: METABOLOPATÍAS-CRIBADO NEONATAL

ESPÉCIMEN / MUESTRA	ANÁLISIS (Método)
Sangre impregnada en papel de filtro	Fenilalanina y tirosina <i>Espectrometría de masas en tándem</i>

PARTE B: CITOGENÉTICA

ESPÉCIMEN / MUESTRA	ANÁLISIS (Método)
Líquido amniótico Vellosidad corial	Cariotipo prenatal constitucional <i>Cultivo</i> <i>Microscopía óptica</i>
Sangre periférica	Cariotipo postnatal constitucional <i>Cultivo</i> <i>Microscopía óptica</i>



Código Validación Electrónica: Mxryp16Wa15r4159R9

El presente anexo técnico está sujeto a posibles modificaciones. La vigencia de la acreditación y del presente anexo técnico puede confirmarse en <http://www.enac.es/web/enac/validacion-electronica> o haciendo clic [aquí](#)

PARTE C: GENÉTICA MOLECULAR

ESPÉCIMEN / MUESTRA	ANÁLISIS (Método)																																																							
Sangre periférica, líquido amniótico, vellosidad corial	Estudio de aneuploidías en los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21 <i>QF-PCR fluorescente</i>																																																							
	Estudio genético del Síndrome X-Frágil <i>PCR fluorescente</i>																																																							
	Estudio genético de la fibrosis quística <i>PCR fluorescente</i> <i>Amplificación específica de alelos ARMS</i>																																																							
	<table><tr><td><i>F508del</i></td><td><i>G551D</i></td><td><i>R553X</i></td><td><i>1717G>A</i></td></tr><tr><td><i>V520F</i></td><td><i>G542X</i></td><td><i>R560T</i></td><td><i>3120+1G>A</i></td></tr><tr><td><i>A455E</i></td><td><i>R117H</i></td><td><i>218delA</i></td><td><i>2789+5G>A</i></td></tr><tr><td><i>S549N</i></td><td><i>621+1G>T</i></td><td><i>G85E</i></td><td><i>711+1G>T</i></td></tr><tr><td><i>R347P</i></td><td><i>W1282X</i></td><td><i>R334W</i></td><td><i>R1162X</i></td></tr><tr><td><i>N1303K</i></td><td><i>3659delC</i></td><td></td><td><i>3849+10kbC>T</i></td></tr><tr><td><i>394delTT</i></td><td><i>3905insT</i></td><td><i>R347H</i></td><td><i>W846X</i></td></tr><tr><td><i>1078delT</i></td><td><i>I507del</i></td><td><i>1677delTA</i></td><td><i>L206W</i></td></tr><tr><td><i>2347delG</i></td><td><i>Q890X</i></td><td><i>S549T</i></td><td><i>P67L</i></td></tr><tr><td><i>M1101K</i></td><td><i>Y122X</i></td><td></td><td><i>Y1092X(C>A)</i></td></tr><tr><td><i>S1251N</i></td><td><i>444delA</i></td><td></td><td><i>1811+1.6kbA>G</i></td></tr><tr><td><i>R117C</i></td><td><i>2143delT</i></td><td><i>R1066C</i></td><td><i>3272-26A>G</i></td></tr><tr><td><i>D1152H</i></td><td><i>CFTRden2,3</i></td><td></td><td><i>Poli-T del IVS8</i></td></tr><tr><td><i>E60X</i></td><td><i>R1158X</i></td><td></td><td></td></tr></table>	<i>F508del</i>	<i>G551D</i>	<i>R553X</i>	<i>1717G>A</i>	<i>V520F</i>	<i>G542X</i>	<i>R560T</i>	<i>3120+1G>A</i>	<i>A455E</i>	<i>R117H</i>	<i>218delA</i>	<i>2789+5G>A</i>	<i>S549N</i>	<i>621+1G>T</i>	<i>G85E</i>	<i>711+1G>T</i>	<i>R347P</i>	<i>W1282X</i>	<i>R334W</i>	<i>R1162X</i>	<i>N1303K</i>	<i>3659delC</i>		<i>3849+10kbC>T</i>	<i>394delTT</i>	<i>3905insT</i>	<i>R347H</i>	<i>W846X</i>	<i>1078delT</i>	<i>I507del</i>	<i>1677delTA</i>	<i>L206W</i>	<i>2347delG</i>	<i>Q890X</i>	<i>S549T</i>	<i>P67L</i>	<i>M1101K</i>	<i>Y122X</i>		<i>Y1092X(C>A)</i>	<i>S1251N</i>	<i>444delA</i>		<i>1811+1.6kbA>G</i>	<i>R117C</i>	<i>2143delT</i>	<i>R1066C</i>	<i>3272-26A>G</i>	<i>D1152H</i>	<i>CFTRden2,3</i>		<i>Poli-T del IVS8</i>	<i>E60X</i>	<i>R1158X</i>	
<i>F508del</i>	<i>G551D</i>	<i>R553X</i>	<i>1717G>A</i>																																																					
<i>V520F</i>	<i>G542X</i>	<i>R560T</i>	<i>3120+1G>A</i>																																																					
<i>A455E</i>	<i>R117H</i>	<i>218delA</i>	<i>2789+5G>A</i>																																																					
<i>S549N</i>	<i>621+1G>T</i>	<i>G85E</i>	<i>711+1G>T</i>																																																					
<i>R347P</i>	<i>W1282X</i>	<i>R334W</i>	<i>R1162X</i>																																																					
<i>N1303K</i>	<i>3659delC</i>		<i>3849+10kbC>T</i>																																																					
<i>394delTT</i>	<i>3905insT</i>	<i>R347H</i>	<i>W846X</i>																																																					
<i>1078delT</i>	<i>I507del</i>	<i>1677delTA</i>	<i>L206W</i>																																																					
<i>2347delG</i>	<i>Q890X</i>	<i>S549T</i>	<i>P67L</i>																																																					
<i>M1101K</i>	<i>Y122X</i>		<i>Y1092X(C>A)</i>																																																					
<i>S1251N</i>	<i>444delA</i>		<i>1811+1.6kbA>G</i>																																																					
<i>R117C</i>	<i>2143delT</i>	<i>R1066C</i>	<i>3272-26A>G</i>																																																					
<i>D1152H</i>	<i>CFTRden2,3</i>		<i>Poli-T del IVS8</i>																																																					
<i>E60X</i>	<i>R1158X</i>																																																							

Código Validación Electrónica: Mxryp16Wa15r4159R9

El presente anexo técnico está sujeto a posibles modificaciones. La vigencia de la acreditación y del presente anexo técnico puede confirmarse en <http://www.enac.es/web/enac/validacion-electronica> o haciendo clic [aquí](#)

PROGRAMAS DE INTERCOMPARACION

Los tres Laboratorios han participado en **programas de intercomparación** con programas de calidad externos de diversas sociedades, en función del área de la que se trata, cumpliendo satisfactoriamente todos los controles realizados (Tablas 1-3).

Tabla 1. Programas de Intercomparación del área de Citogenética

ORGANIZADOR	CEQA (Cytogenetic European Quality Assessment)	CEQA	CEQA	CEQA
PROGRAMA	For postnatal and prenatal diagnosis	For postnatal and prenatal diagnosis	For postnatal and prenatal diagnosis	For postnatal and prenatal diagnosis
INICIO	2009	2009	2011	2013
MAGNITUDES	Amniotic Fluids	Bloods	CVS	CMA (Constitutional microarray analysis)
FRECUENCIA	Anual	Anual	Anual	Anual

Tabla 2. Programas de Intercomparación del área de Metabolopatías.

ORGANIZADOR	CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal)	ERNDIM (European Research Network for Diagnosis of Inherited Diseases of Metabolism)	ERNDIM (European Research Network for Diagnosis of Inherited Diseases of Metabolism)	ERNDIM (The Children's Hospital of Sheffield)	ERNDIM (King's College of London)
PROGRAMA	Newborn Screening Quality Assurance Program. Quality Control	Newborn Screening Quality Assurance Program. Proficiency testing	Programa Externo Evaluación de la Calidad. Cualitativo y cuantitativo	Quality Assurance Quantitative Organic Acids in Urine	Quality Assurance Quantitative Amino Acids in Plasma	Proficiency Qualitative Organic Acids in Urine	Proficiency Qualitative Acylcarnitines in Blood Spot
INICIO	Aminoácidos: enero 2005 Acilcarnitinas: julio 2007	Aminoácidos: enero 2005 Acilcarnitinas: julio 2007	Aminoácidos y TSH: 1997 IRT:2007	1998	1998	1998	2008
MAGNITUDES	Aminoácidos: fenilalanina, tirosina, valina, leucina+isoleucina, metionina, citrulina, arginina, alanina, succinilacetona Acilcarnitinas	Aminoácidos: fenilalanina, leucina, metionina, tirosina, valina, citrulina, arginina, succinilacetona Acilcarnitinas	Tirosina, fenilalanina, TSH IRT	Ácidos orgánicos relacionados con los errores congénitos del metabolismo	Aminoácidos relacionados con los errores congénitos del metabolismo	Ácidos orgánicos relacionados con los errores congénitos del metabolismo	Acilcarnitinas relacionados con los errores congénitos del metabolismo
FRECUENCIA	Semestral	Cuatrimestral	Mensual	8controles/año	8controles/año	9 controles/año	cuatrimestral

Tabla 3. Programas de Intercomparación del área de Genética Molecular

ORGANIZADOR	European Molecular Quality Network	Cistic Fibrosis Network	Cytogenetic External Quality Assessment Service
PROGRAMA	EMQN	CF-EQA	MR-EQA
INICIO	Inicio: 1997 Registro desde : 2005	Inicio: 2001 Registro desde: 2005	Inicio: 2014
MAGNITUDES	-Infertilidad Masculina -Distrofia Muscular de Duchenne/ Becker -Síndrome X Frágil -Síndromes de Prader Willi y Angelman -Neoplasia Endocrina Múltiple MEN2A/B -Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) -Cáncer Colorectal Hereditario No Polipósico (NPCC) -Sequencing (Full)	-Fibrosis Quística	-QF-PCR
FRECUENCIA	Anual	Anual	Anual

EVOLUCIÓN DE LOS INDICADORES DE CALIDAD

1.- Indicadores de Calidad del Programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia.

El 18 de diciembre de 2013, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad aprobó, a través del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud un documento elaborado por el Grupo de Trabajo de la Comisión de Salud Pública para el desarrollo del Sistema de Información sobre Cribado Neonatal titulado “Objetivos y requisitos de calidad del Programa de Cribado Neonatal de enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud” en el que proponen una serie de objetivos de calidad (indicadores) que deben cumplir las etapas de un programa de cribado y los requisitos necesarios o recomendables para la consecución de estos objetivos para ello se propone un nivel óptimo y un nivel aceptable. El nivel óptimo representa el nivel para garantizar la máxima eficacia del programa y es el objetivo a lograr. El nivel aceptable es el nivel mínimo que debe alcanzar el programa.

A lo largo de 2015 se han implantado una serie de mejoras en Programa Regional de Cribado Neonatal que han supuesto una mejoría en algunos de dichos requisitos y que continuación se exponen:

A. Etapa 1: Tiempo de toma de muestra:

Objetivo: Garantizar una única toma de muestra en el intervalo de tiempo adecuado, ya que esto repercutirá en el cumplimiento de los plazos de tiempo de las siguientes etapas y del objetivo final. La toma de muestra se debe realizar entre las 24 y las 72 horas de vida.

Nivel:

- ✓ **Óptimo:** $\geq 99\%$ de las muestras se toman entre las 24-72h de vida.
- ✓ **Aceptable:** $\geq 95\%$ de las muestras se toman entre las 24-72h de vida.

Para poder cumplir con este importante requisito era necesario que la toma de muestra se realizara en las maternidades de los Hospitales de la Región antes del alta de la madre. Así, desde principios de enero de 2015 se empieza a realizar la toma de muestra de sangre impregnada en papel y de orina impregnada en papel en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca,

siendo progresiva la incorporación del resto de hospitales de la Región (tabla 1):

Tabla 1. Fecha de incorporación de los Hospitales de la Región de Murcia

Hospital	Fecha
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca	15/01/2015
Hospital Noroeste	09/03/2015
Hospital Virgen del Castillo	11/03/2015
Hospital Rafael Méndez	10/03/2015
Grupo Hospitalario Quirón	20/03/2015
Clínica La Vega	14/04/2015
Hospital Santa Lucía	10/03/2015
Hospital Los Arcos	03/03/2015

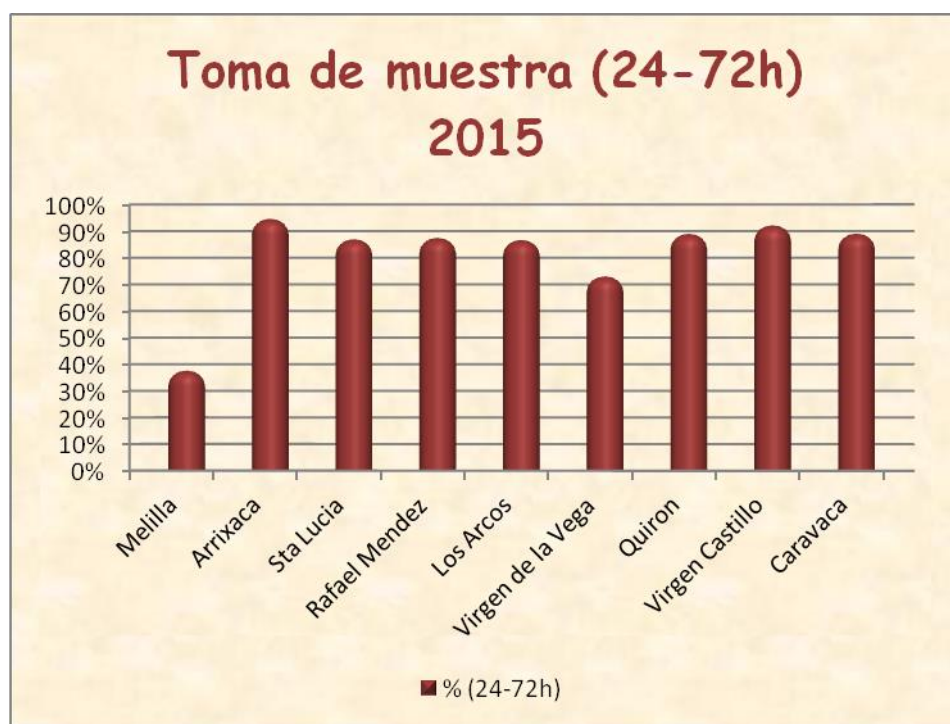
El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2015 ha sido:

Región de Murcia 2015: 89.98%

Melilla 2015: 37.61%

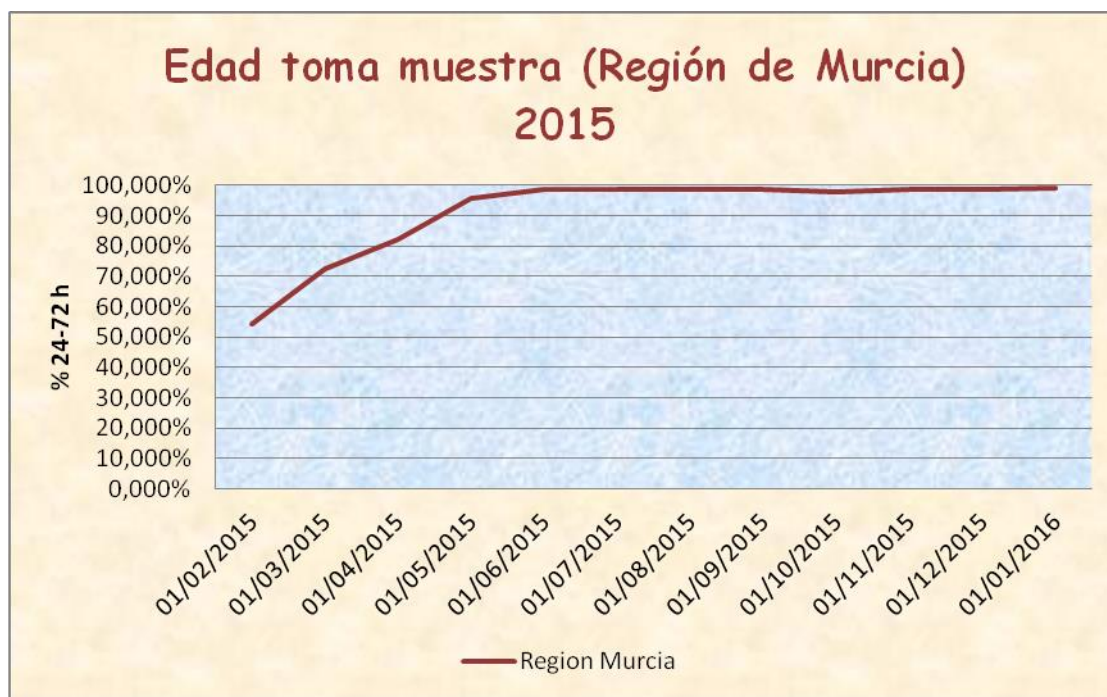
Desglosado por hospitales sería como en la figura 1

Figura 1: Porcentaje de muestras tomadas entre 24-72h de vida del recién nacido



En el siguiente gráfico se puede observar como mejora este indicador a lo largo del año (figura 2) alcanzándose el nivel óptimo desde mediados de 2015

Figura 2.



B. Etapa 1. Calidad de la muestra

Objetivo: Garantizar la calidad y adecuación de la muestra.

Nivel:

- ✓ Óptimo: $\leq 0.5\%$ de muestras no válidas.
- ✓ Aceptable: $\leq 2\%$ de muestras no válidas.

NOTA: se considera muestra no válida aquella contaminada con desinfectante, muestra no impregnada o con muestra insuficiente, muestras muy secas o cualquier otra causa de toma de muestra incorrecta.

El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2015 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2015:** 3.91%
- ✓ **Melilla 2015:** 5.04%

Como consecuencia de tomarse la muestra en las maternidades, se reduce el número de personas implicadas en dicha toma (anteriormente se realizaba en los distintos Centros de Salud de la Región) y por tanto se mejora en la calidad de la misma además de no tener que pedir nueva muestra a los padres con lo que ello conlleva en ansiedad para los padres y retraso en el diagnóstico de los recién nacidos.

Figura 3. Porcentaje de muestras no válidas por hospitales.



En el siguiente gráfico se puede observar la mejoría en el porcentaje de muestras no válidas:

Figura 4. Calidad de la muestra en la Región de Murcia en 2015



C. Etapa 2: Tiempo de recepción de las muestras en el laboratorio.

Objetivo: Garantizar la correcta recepción de las muestras en el laboratorio en un plazo de tiempo adecuado y evitar el extravío de muestras.

Nivel:

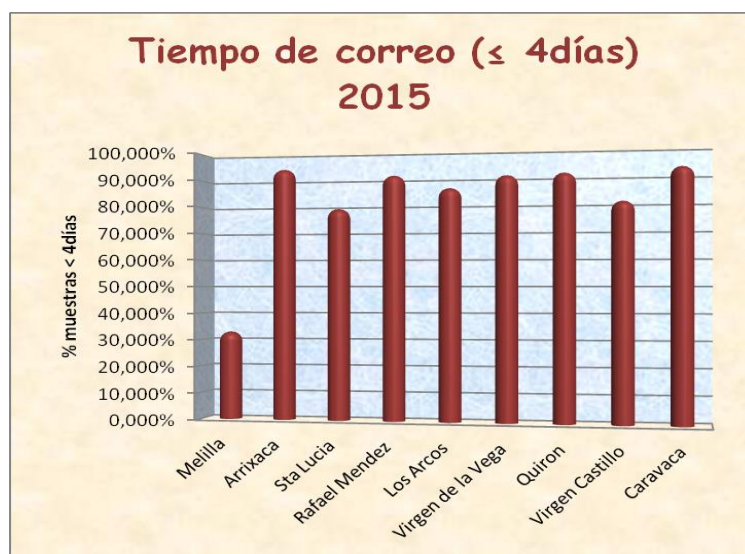
- ✓ Óptimo: $\geq 95\%$ de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 3 días de la extracción y $\geq 99\%$ antes de 4 días de la extracción.
- ✓ Aceptable: 95% de las muestras se reciban en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 4 días de la extracción.

El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2015 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2015:** 89.70% < 4 días
- ✓ **Melilla 2015:** 32.99% < 4 días

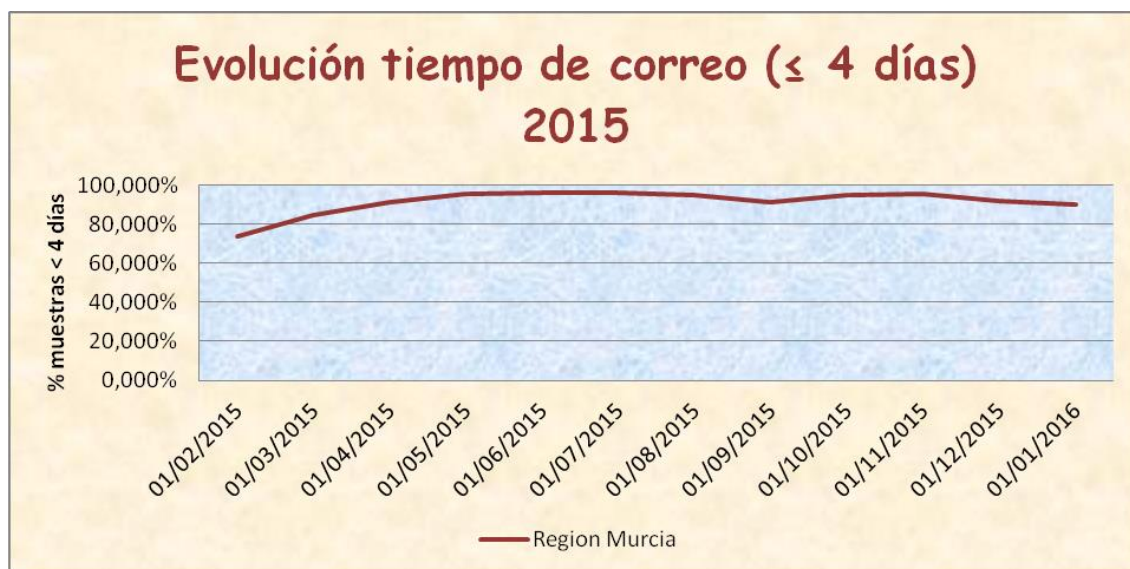
Otra consecuencia de la centralización de la toma de muestra en los hospitales antes del alta de la madre es que las muestras de sangre y orina impregnadas en papel son enviadas directamente desde las maternidades de los distintos centros hospitalarios, lo que reduce la posibilidad de extravío de la muestra así como el tiempo en el que llega al laboratorio de cribado.

Figura 5. Porcentaje de muestras que tardan menos de 4 días en llegar al laboratorio desde la toma de muestra por hospitales.



A lo largo del año se han mejorado los tiempos de llegada de las muestras al laboratorio, aunque aún hay mucho que hacer para mejorar este requisito y poder estar en el nivel óptimo del mismo.

Figura 6. Evolución del tiempo de correo en la Región de Murcia



Cuanto más se mejoren estos requisitos, antes se podrán tener los diagnósticos de recién nacidos afectados de cualquiera de las patologías que se detectan a través del cribado neonatal y por tanto antes se puede instaurar el tratamiento adecuado. Para poder conseguir esto es necesaria la colaboración de todos profesionales que intervienen en todo este proceso, que en conjunto es muy complejo.

INDICADORES TRIMESTRALES

ETAPA 1 – Toma de muestra

	1er trimestre (enero – marzo 2015)	2º trimestre (abril – junio 2015)	3er trimestre (julio – septiembre 2015)	4º trimestre (octubre – diciembre 2015)	Óptimo. Aceptable.
1.b. (*) toma muestra (24 – 72h)	68.91%	96.68%	97.34%	97.73%	> 99% > 95%
1.c. (*) calidad muestra	7.46%	2.71%	4.00%	2.59	< 0.5% < 2%
1.d. Trazabilidad	97.31%	96.85%	93.82%	92.02%	100% > 99%

(*) Sin Melilla

Calidad de la muestra

Hospital	Peso	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre
Arrixaca	46.61%	2.84%	5.15%	1.99%
Sta Lucía	17.23%	2.28%	2.25%	1.27%
Rafael Méndez	10.20%	0.25%	0.43%	1.19%
Los Arcos	7.52%	1.57%	1.14%	2.92%
La Vega	5.39%	7.02%	12.68%	5.58%
Quirón	5.42%	0.44%	1.94%	6.31%
Virgen del Castillo	3.42%	5.97%	6.45%	12.41%
Caravaca	3.93%	6.86%	4.51%	0%

ETAPA 2 – Transporte muestra

	1er trimestre (enero – marzo 2015)	2º trimestre (abril – junio 2015)	3er trimestre (julio – septiembre 2015)	4º trimestre (octubre – diciembre 2015)	Óptimo. Acceptable.
2.a. (*) tiempo correo	67.18% (3 días) 77,28% (4 días)	90.11% (3 días) 94.08% (4 días)	86.15% (3 días) 93.26% (4 días)	86.85% (3 días) 94.07% (4 días)	> 95% < 3 días > 99% < 4 días > 95% < 4 días

(*) Sin Melilla

Hospital	Peso	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre
Arrixaca	46.61%	95.54% (3 días) 96.93% (4 días)	94.70% (3 días) 96.50% (4 días)	93.56% (3 días) 95.60% (4 días)
Sta Lucía	17.23%	71.54% (3 días) 82.65% (4 días)	63.76% (3 días) 83.47% (4 días)	70.96% (3 días) 89.23% (4 días)
Rafael Méndez	10.20%	98.72% (3 días) 99.23% (4 días)	88.50% (3 días) 96.96% (4 días)	96.89% (3 días) 99.52% (4 días)
Los Arcos	7.52%	92.55% (3 días) 96.08% (4 días)	83.71% (3 días) 91.14% (4 días)	83.77% (3 días) 92.53% (4 días)
La Vega	5.39%	91.23% (3 días) 94.30% (4 días)	92.19% (3 días) 96.58% (4 días)	93.66% (3 días) 97.74% (4 días)
Quirón	5.42%	97.81% (3 días) 99.12% (4 días)	93.20% (3 días) 99.51% (4 días)	83.33% (3 días) 94.59% (4 días)
Virgen del Castillo	3.42%	65.67% (3 días) 85.82% (4 días)	61.29% (3 días) 75.81% (4 días)	46.90% (3 días) 79.31% (4 días)
Caravaca	3.93%	98.04% (3 días) 98.04% (4 días)	89.47% (3 días) 96.24% (4 días)	90.68% (3 días) 96.27% (4 días)

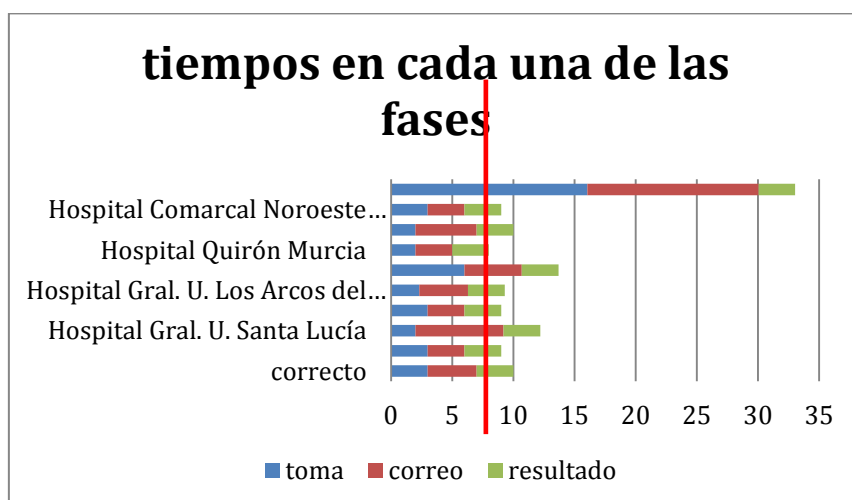
ETAPA 3 – Laboratorio

	1er trimestre (enero – marzo 2015)	2º trimestre (abril – junio 2015)	3er trimestre (julio – septiembre 2015)	4º trimestre (octubre – diciembre 2015)	Óptimo. Aceptable.
3.a. Tiempo resultados (< 3 días)	98.14%	97.36%	99.24%	99.10%	> 99% > 95%
3.b. (*) edad 1er resultado (< 10 días)	55.18%	85.91%	86.50%	78.65 % (90.23%/54.98%)	>99% >95%
3.c. (*) edad 2º resultado (< 20 días)	19.05%	29.40%	32.66%	27.13%	> 99% > 95%

(*) Sin Melilla

Indicador 3.b por Hospitales:

Hospital	Peso	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre		
				Oct-Dic	Oct-Nov	Dic
Arrixaca	46.61%	94.90%	94.90%	85.29%	93.54%	68.70%
Sta Lucía	17.23%	66.82%	63.62%	64.45%	80.18%	30.49%
Rafael Méndez	10.20%	95.38%	91.32%	90.26%	97.84%	67.64%
Los Arcos	7.52%	89.41%	82.00%	69.03%	84.29%	39.75%
La Vega	5.39%	75.44%	97.56%	82.37%	99.47%	39.24%
Quirón	5.42%	88.59%	95.63%	77.25%	91.40%	55.37%
Virgen del Castillo	3.42%	52.98%	62.10%	58.78%	73.11%	25.33%
Caravaca	3.93%	81.37%	82.70%	68.68%	88.68%	38.31%



2.- Indicadores de calidad del Area de Citogenética.

Los objetivos marcados para esta Area son los siguientes:

1. Indicador del cumplimiento del “tiempo de respuesta” ”(Establecidos en el contrato de gestión con la Dirección Médica del HCUVA):
 - a. Cariotipo postnatal (< 2 meses)
 - b. Cariotipo prenatal (< 21 días)Objetivo deseable: 80% para el cariotipo postnatal en sangre periférica y 95% para el cariotipo prenatal (tanto en líquido amniótico como en vellosidad corial).
2. Indicador analítico “fallo de crecimiento celular”: el objetivo marcado es de <2% para los tres tipos de muestras. Este objetivo se ha basado en las guías europeas que establecen una tasa de éxito mínima del 98% para sangre periférica, líquido amniótico y cultivo largo de vellosidad corial (“General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics”. European Cytogeneticists Association Newsletter. No. 29 January 2012).
3. Porcentaje de “incidencias en la recepción de muestras” (en base al nº de muestras con incidencias pre-analíticas): <1%.

3.- Indicadores de calidad del Area de Genética Molecular.

Los objetivos marcados son:

1. Indicador del cumplimiento de “tiempos de respuesta “por patología”(Establecidos en el contrato de gestión con la Dirección Médica del HCUVA). Objetivo deseable: 85%.
 - a. FRAX (<2 meses)
 - b. Fibrosis Quística (<2 meses)
 - c. QF-PCR sobre muestras de líquido amniótico y vellosidad corial (<3 días)
2. Porcentaje de incidencias en la recepción de muestras (en base al nº de muestras con “incidencias pre-analíticas”): <1%.
3. Porcentaje de incidencias repeticiones (en base al nº de “fallo de amplificación”): <2%.

Como se refleja en la siguientes tablas, en general, los objetivos marcados se han cumplido satisfactoriamente para las áreas de Citogenética y Genética Molecular.

INDICADORES DE CALIDAD MOLECULAR 2015

FASES	INDICADORES	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			CUARTO TRIMESTRE			TOTAL AÑO			TOTAL AÑO
PREANALÍTICA		QF-PCR	FRAX	FQ	QF-PCR	FRAX	FQ	QF-PCR	FRAX	FQ	QF-PCR	FRAX	FQ	QF-PCR (*)	FRAX	FQ (**)	
	Nº muestras procesadas PRENATAL	130			123			95			114			466			
	Nº muestras procesadas PRE+POSTNATAL	161	180	65	163	171	73	118	91	55	147	185	71	593	627	264	1.484
	Incidenias PRE	1	0	0	2	0	0	1	1	0	1	0	0	5	1	0	6
ANALÍTICA																	
	Fallos de amplificación	0	1	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	4	2	6
	Total Incidenias ANA	1	1	2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	1	4	2	7
POST-ANALÍTICA																	
	Incidenias POST	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2
	Tiempos de respuesta (días)	2,02	37,7	46,3	2,1	33,8	23,2	2,5	24,9	21,1	2,4	31,7	23,1	2,35	32,9	28,2	15 (***)

(*) Los tiempos de respuestas para QF-PCR se han calculado exclusivamente sobre muestra de líquido amniótico y vellosidad corial.

(**) Para el cálculo de muestras procesadas por Screening de mutaciones para la Fibrosis Quística (FQ), incluimos los motivos FQ e Infertilidad con análisis CF-EU2 (no secuenciación por estar fuera del alcance).

(***) Total de incidencias registradas en el Laboratorio de Molecular que afectan al alcance de la acreditación (sobre un total de 41 registros).

INDICADORES DE CALIDAD CITOGENETICA 2015

FASES	INDICADORES	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			CUARTO TRIMESTRE			TOTAL AÑO			TOTAL AÑO
		S	LA	VC	S	LA	VC	S	LA	VC	S	LA	VC	S	LA	VC	S+LA+VC
PREANALÍTICA																	
	Número de muestras procesadas	231	75	45(-2)*	219	80	43	137	56	32	199	67	46(-1)*	786	278	166(-3)*	1230(-3)*
ANALÍTICA	Incidenias en la recepción	18	0	0	5	0	0	4	1	0	3	0	0	30	1	0	31
	Total Incidenias	4	0	3	1	7	3	2	1	1	9	0	5	16	8	12	36
	Fallos de crecimiento celular	4	0	1	1	7	0	1	0	0	7	0	1	13	7	2	22
POST-ANALÍTICA	Calidad/estudio insuficiente	0	0	1	0	0	3	1	1	1	2	0	4	3	1	9	13
	Tiempos de respuesta (días)	60,7	15,2	20,6	66,6	18,4	20,3	51,3	17,2	20	36,5	17,8	21,1	53,7	17,1	20,5	31,9

Cariotipos en sangre periférica (S), líquido amniótico (LA) y vellosidad corial (VC).

X. ACTIVIDAD CIENTIFICA

El CBGC participa con los siguientes **grupos de investigación**:

- Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (**IMIB**): Investigación en Pediatría (código GI/IMIB/CO20/2011) y Bases Clínicas Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva (código GI/IMIB/CO31/2011)
- Grupo de investigación sanitaria de la Región de Murcia en Genética Clínica y Enfermedades Raras (código SSIS-005)
- Grupo Clínico Vinculado a Pdl Medicina Pediátrica y del Desarrollo de **CIBERER** (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)
- Red **GIRMOGEN** (Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético)

En términos generales las líneas de investigación que se han venido desarrollando son:

1. Discapacidad intelectual y /o anomalías congénitas.
2. Cáncer hereditario.
3. Displasias ectodérmicas.
4. Enfermedades metabólicas-endocrinas.
5. Desarrollo de nuevas tecnologías.

PROYECTOS DE INVESTIGACION

- **“Investigación del síndrome PTEN-tumores hamartomatosos. Espectro fenotípico, cánceres asociados, bases moleculares conocidas y búsqueda de nuevos genes”**. Instituto de Salud Carlos III. FIS-PI14/00459. Ene 2015 – Dic 2017. Participación: Investigador colaborador: P. Carbonell. Investigador principal: Miguel Urioste Azcorra (CNIO).
- **“Caracterización fenotípica y genotípica de la Displasia Ectodérmica Hipohidrótica en población española”**. Instituto de Salud Carlos III. Expediente: PI14/01259 Ene 2015 – Dic 2018. Participación: Investigador colaborador: G. Glover y M.C. Martinez Romero. Investigador principal: Encarnación Guillén Navarro.

COLABORACION EN ENSAYO CLINICOS

- La Sección de Citogenética participa en el “Ensayo clínico en fase I prospectivo, unicéntrico, abierto, no aleatorizado, para evaluar la infusión intravenosa de células mesenquimales de médula ósea autólogas fucosiladas como terapia en pacientes con osteoporosis establecida con fractura de bajo impacto”. FFIS. Código CSM/OP/2011.
- La Sección de Metabolopatías, en colaboración con el Servicio de Pediatría del HCUV Arrixaca, participa en el proyecto KOGNITO. “Efectos de kuvan® sobre niños con Fenilcetonuria”.

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTIFICAS

- **“Clinical Comparison of 10q26 Overlapping Deletions:Delineating the Critical Region for Urogenital Anomalies”** (2015). Vera-Carbonell A., V. López-González, J.A. Bafalliu, M.J, Ballesta- Martinez , A. Fernández, E. Guillén-Navarro, I. López-Expósito. Am J Med Genet A. 167A(4):786-90.
- **“Gene polymorphisms and HLA-G expression in spontaneous abortions”**. (2015). García Laez V, Serra V, Bellver J, Ferro J, Vidal G, de los santos, J, Rubio C, Martín J, Martínez MC, de los Santos MJ. Medicina Reproductiva y Embriología Clínica. 02:82-92.

OTRAS PUBLICACIONES

- **Enfermedades recomendadas para ser incluidas en los programas de Cribado Neonatal**. Manual Clínico del Cribado Metabólico. Segunda Ed. 2015 ISBN 978-84-16183-83-8 .Cap. 11. M^a Jesús Juan Fita y col. Pag.187-208.

COMUNICACIONES A CONGRESOS

XLII Reunión de la Sociedad de Pediatría del Sureste de España (Lorca, 24-25 de abril de 2015).

- **“Optimización de los indicadores de calidad en el programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia e implicación en el diagnóstico y tratamiento”** Juan Fita, M.J.; Egea Mellado, J.M.; González Gallego, I; Vives Piñera, I.; Martos Tello, J.M.; López Expósito, I.

Congreso Regional de Calidad Asistencial (Murcia, 16-17 junio 2015).

- **“Indicadores de calidad en el Programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia”**. Reche Burgos, Carmen María; Vicente Martínez, Purificación; López García, Juan Pedro; Vázquez Moreno, Esperanza; Egea Mellado, José María, Juan Fita, María Jesús.

VI Congreso Regional de Enfermedades Metabólicas Hereditarias de la Región de Murcia (La Manga, 18-20 septiembre 2015).

- **“Cribado neonatal ampliado en la Región de Murcia. Enfermedades incluidas y su prevalencia en comparación con el resto de Comunidades Autónomas y la Comunidad Europea”.** J.M. Egea Mellado.

IX Congreso Nacional del Laboratorio Clínico (Madrid, 7-9 octubre de 2015)

- **“Atención a los niveles de amonio en neonatos. A propósito de un caso”.** L. Albert Botella, J.C. del Rey Jiménez, M.J. Juan Fita, J.M. Egea Mellado, C. Ramírez Ruíz, V. Guardiola Castillo, I. González Gallego.

XI Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo (Pamplona 14-16 octubre de 2015).

- **“Revisión de casos de Hiperglicinemia no cetósica en los últimos 15 años”** Sanchez Soler MJ, López González V, Domingo Jiménez MR, González Gallego I, Guillén Navarro E. Gil Ortega D.

XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Fibrosis Quística (Murcia 5-7 noviembre 2015).

- **“Resultados del programa de cribado neonatal para la Fibrosis Quística en España”** Estudio colaborativo en el que participa La Sección de Metabolopatías del Centro de Bioquímica y Genética Clínica.

XXVIII Congreso Nacional de Genética Humana. AEGH (Palma de Mallorca, mayo del 2015).

- **“Disomia funcional del gen FANCB en una paciente con un derivado del cromosoma Y”.** A Vera-Carbonell, JA Bafalliu, V López-González, MJ Ballesta-Martínez, MJ Sánchez-Soler , L Rodríguez, I López-Expósito, E Guillén-Navarro.
- **“Validación del Kit Elucigene CF-EU2v1 para su uso en diagnóstico prenatal “** G. Glover, MC Martinez, P. Carbonell.

VIII Congreso Nacional de Enfermedades Raras (Murcia, octubre de 2015)

- **“Experiencia en el análisis con array-CGH en el CBGC de Murcia”** Bafalliu JA, Vera-Carbonell A; Soler G, López- Expósito I.
- **“Importancia de la identificación de anomalías cromosómicas para el adecuado asesoramiento genético. A propósito de un caso”.** Vera-Carbonell A; Bafalliu JA, Soler G, López- Expósito I.
- **“Alteraciones genómicas detectadas por array-CGH en pacientes con translocaciones aparentemente equilibradas”.** Soler G, Bafalliu JA, Vera-Carbonell A; López- Expósito I.
- **“Importancia de la calidad del cariotipo de alta resolución en el diagnóstico de las Enfermedades Raras”.** I. Bocos-Rodríguez, E Moya-Arno, MC Bernabé-Martínez, P Salas-Valero , J Abellán-Moreno.

CURSO FORMACIÓN CONTINUADA REALIZADO E IMPARTIDO

Curso **“Actualización en nuevas tecnologías en el laboratorio de Genética Clínica”** (2015). Ponentes:

Defectos Congénitos de la glicosilación. M^a Jesús Juan Fita.

Caracterización molecular de la displasia ectodérmica hipohidróica. M. Carmen Martínez Romero.

Información aportada por los registros de variantes genómicas al análisis con aCGH. Juan A. Bafallú Vidal.

Evaluación del diagnóstico precoz de las alteraciones de la beta-oxidación mitocondrial en la Región de Murcia. Jose Maria Egea.

Caracterización de un rec(1), originado de una inserción intracromosómica de origen materno, en un diagnóstico prenatal. Isabel López.

Disomia funcional del gen FANCB en una paciente con un derivado del cromosoma Y. Ascensión Vera.

PONENCIAS IMPARTIDAS EN CURSOS/MASTER/CONGRESOS Y JORNADAS

I Jornada Regional de Enfermedades Raras (Molina de Segura, 28 febrero 2015).

- **Investigación y perspectivas en Pediatría.** G. Glover.

Master de Biotecnología de la Reproducción Humana Asistida. Instituto Universitario IVI. (Valencia, 14 de Febrero 2015).

- **Alteraciones cromosómicas de la pareja estéril/infértil y Asesoramiento Genético reproductivo**. M. Carmen Martínez.

Programa de Master y Doctorado: *“BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN EN LOS MAMÍFEROS” de la Facultad de Veterinaria del la UMU.* IVI (Murcia, 17 de Febrero 2015)

- **“Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis”.** M. Carmen Martínez.

Jornada Coloquio de Reproducción Asistida: IVI Almería (Almería, 19 de Mayo de 2015).

- **“La reproducción desde otro punto de vista”** M. Carmen Martínez.

Ponencias en el VIII Congreso Nacional Enfermedades Raras. (Murcia, 24-26 de Octubre de 2015):

- **“Identificación de Variantes genéticas en la Displasia Ectodérmica Hipohidróica”** M. Carmen Martínez.

- **“Diagnóstico genético de ER mediante array- CGH”.** Juan Antonio Bafalliu.
- **“Importancia del Cribado Neonatal Ampliado en el Diagnóstico de Enfermedades Raras”** I. González Gallego.

I Congreso X Frágil de la Región de Murcia (Murcia, 19 de Diciembre de 2015)

- **“El diagnóstico Genético del Síndrome X frágil. Como ha cambiado del siglo XX al XXI”.** G. Glover .

Clinica User Meeting. Agilent Technologies (Barcelona, 14 de abril de 2015).

- **“Experiencia con el análisis de microarrays CGH de Agilent en el CBGC de Murcia”.** Juan Antonio Bafalliu.

Ponencias IV Jornada de Cardiogenética. HCUVA.(27 Noviembre 2015):

- **“Enfermedad de Dúchenne. ¿Miopatía de niños, cardiopatía de mujeres?”.** G. Glover.
- **“Cardiopatías asociadas al síndrome de delección 22q11”.** M. Carmen Martínez.

ASITENCIA A CURSOS/ JORNADAS

Webinar Anemia Falciforme en Cribado Neonatal, organizada por la SEQC (25 de noviembre 2015 J.M). Egea Mellado, I. González Gallego, M.J. Juan Fita.

Annual Symposium de la SSIEM (Lyon, Italia, 1-4 septiembre de 2015). J.M. Egea Mellado.

XI Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo (Pamplona, 14-16 octubre de 2015). M.J. Juan Fita.

XXI Edición de la Reunión anual de Centros de Cribado Neonatal (Madrid, 30 de noviembre de 2015). I. González Gallego.

MLPA-WorkShop, MRC-Holland (Madrid, 11 Febrero de 2015.). M. Carmen Martínez.

4th Course in Next Generation Sequencing. European Society of Human Genetics. (Bertinoro, Italia, 13-16 de Mayo de 2015) M. Carmen Martínez.

V Curso de Enfermedades Genéticas Cardíacas. Fundación CASER (Madrid, 11 y 12 de Junio de 2015). M. Carmen Martínez.

Genética Molecular aplicada al diagnóstico de Enfermedades Hereditarias II. Curso On-line 2014/2015 de la SEQC (Barcelona, Septiembre 2015). M. Carmen Martínez, Ascensión Vera.

Curso de Genética y Genómica Aplicada, organizado por CIBERER (El Escorial, Madrid del 9 al 13 de marzo 2015). Isabel López.

20 Aniversario del Programa EMCA (Murcia, 24 Mayo 2015). Isabel López.

Liderazgo efectivo y gestión de equipos. Escuela de Formación e Innovación. (20h) 2015.

XXV Jornada de Proyectos Europeos de la Universidad de Murcia (Murcia, 22 octubre 2015). Isabel López.

IV Jornada de Cardiogenética (Murcia, 27 noviembre 2015). Isabel López, M.Carmen Martínez, Guillermo Glover.

IV Aula de Genética Humana. PALEX (26 de febrero de 2015). Ascensión Vera, Juan Antonio Bafalliu.

MDA course on Next Generation Sequencing data Analysis, Centro de Investigación Biomédica en Red, Área Temática de Enfermedades Raras. (CIBERRER) (Valencia, septiembre de 2015). Guillermo Glover.

Protocolos y vías clínicas. EMCA (20-22 Junio 2015). Ascensión Vera.

OTRAS ACTIVIDADES

Todos los facultativos son miembros de asociaciones científicas relacionadas con el campo de la Genética, participando algunos de ellos de forma activa en el desempeño de sus actividades o siendo miembros de los distintos comités que las componen.

Algunas de estas asociaciones son: Asociación Española de Genética Humana, Asociación Española de Diagnóstico Prenatal, Asociación Europea de Genética Humana, Asociación de Estudios para los Errores Congénitos del Metabolismo, Asociación Española de Cribado Neonatal, Comisión Perinatal de la SEQC, Asociación de Citogenetistas Europeos, etc

El Centro colabora activamente con el Sistema de Información de Enfermedades Raras (**SIER**) dependiente de la Dirección General de Planificación Sanitaria, Farmacia y Atención al Ciudadano.

XI. FORMACIÓN ESPECIALIZADA RESIDENTES

La Genética Clínica constituye desde hace décadas una especialidad en la práctica totalidad de la Comunidad Europea e Internacional y recientemente ha sido aprobado en España el Real Decreto de Troncalidad por el que se crea la Especialidad Pluridisciplinar de Genética Clínica.

El CBGC engloba todas las áreas de Laboratorio de Genética Clínica: Genética Bioquímica, Citogenética y Genética Molecular. Su misión es contribuir a la prestación de una Asistencia Pública Sanitaria de manera competitiva, eficiente y de calidad en el diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas y Enfermedades Raras.

La plantilla del Centro está formada por un equipo multidisciplinar de 9 facultativos (biólogos, farmacéuticos y bioquímicos) con amplia experiencia en Citogenética convencional y molecular, Genética Molecular y Genética Bioquímica.

Nuestra organización dentro del HCUVA y actividad asistencial, nos permite ofrecer completar la formación obligatoria, o profundizar durante las rotaciones libres, en todas o algunas de las áreas de la Genética Clínica. Está abierto a cualquier especialista clínico o de laboratorio interesado. Así, desde 1995 el Centro realiza formación docente de los residentes de Análisis Clínicos, Bioquímica Clínica, Inmunología, Obstetricia/Ginecología y Genética Médica/Pediatría con el fin de adquirir competencias en las áreas específicas contempladas en sus Programas de Formación elaborados por la Comisión Nacional de la Especialidad (Orden SCO/3369/2006 y Orden SCO/3252/2006, publicadas en el BOE 262).

La oferta formativa del Centro contempla las siguientes actividades:

1.- Citogenética

Acercamiento a las técnicas de citogenética clínica convencional en diferentes tejidos (prenatal y postnatal) y citogenética molecular (FISH, arrayCGH). Inicio a la interpretación y asesoramiento genético de las anomalías cromosómicas y a la emisión de informes.

2.- Genética Molecular

Métodos de extracción y procesamiento de ADN/ARN en diferentes tipos de muestras biológicas. Análisis molecular de las enfermedades genéticas con diferentes patrones de herencia y su adecuado abordaje (PCR convencional y otras modalidades, análisis

de fragmentos mediante Electroforesis Capilar y secuenciación Sanger). Así como estudios de reordenamientos mediante MLPA y QF-PCR. Manejo de equipamiento básico del laboratorio, como termocicladores, equipos Real-Time, analizadores automáticos y secuenciador de NGS. Interpretación de los resultados y de variantes genéticas en el contexto clínico.

3.- Genética Bioquímica

Conocimientos generales sobre métodos instrumentales (electroforesis, cromatografía, inmunoensayo, espectrofotometría, Cromatografía de gases/Espectrometría de Masas y Espectrometría de masas en tándem, entre otras), conocimientos específicos de Genética y conocimientos de Bioquímica Clínica (errores innatos del metabolismo de los hidratos de carbono, estudio de la función tiroidea, trastorno del metabolismo intermediario: aminoacidopatías, organicoacidurias y enfermedades mitocondriales, enfermedades lisosomales y peroxisomales, hemoglobinopatías, entre otros).

En el 2015 han rotado por las distintas Unidades del Centro los siguientes residentes:

Servicio Análisis Clínicos del H.C.U.V. Arrixaca Murcia:

María Isabel Muñoz García

Lourdes Albert Botella

Juan Carlos del Rey Jiménez

M. Luisa Azurmendi Funes

Mireya Calzada

Servicio Inmunología del H.C.U.V. Arrixaca Murcia:

Erika Novoa

Servicio Análisis Clínicos del H.U. Sta. Lucia Cartagena:

Africa de Bejar Almira

Ana Maria Hernando Holgado

Hospital General Universitario de Alicante:

Pablo Sánchez Gonzáles

La alta especialización y experiencia del conjunto de los facultativos del Centro permite ofrecer al especialista en formación una visión integrada de la importancia de la traslación y personalización de los avances científicos al día a día de la actividad asistencial.

Asimismo, el CBCG, además de organizar sesiones formativas internas, participa en el calendario de cursos y sesiones docentes de otros servicios (Pediatría, Unidad de Medicina Fetal, etc) organizados por la Comisión de Docencia del HCUVA para completar la formación básica común a todas las especialidades.

Por todo ello, el CBGC aspira a consolidarse como centro de referencia especializado en formación en Genética Clínica de la Región de Murcia una vez se decreta la aprobación de un plan de formación específico especializado dentro del Programa de troncalidad y nuevas especialidades y acorde con las Recomendaciones del Comité de Ministros de la Unión Europea sobre la creación de Servicios de Genética (CMRec(2010)11E).