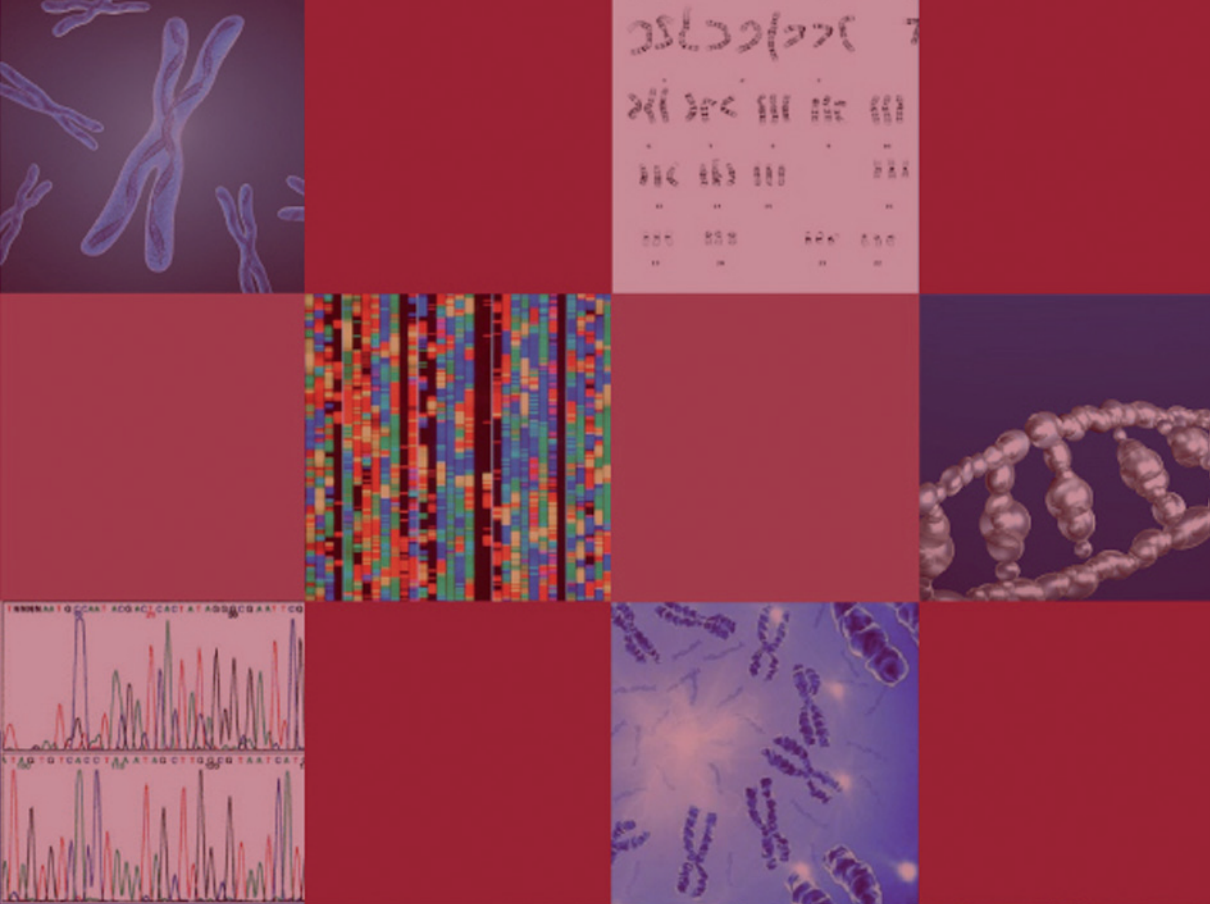




Memoria de Actividad Año 2017

**Centro de Bioquímica y Genética Clínica
(CBGC)**



Año 2017

Servicio
Murciano
de Salud



Región de Murcia
Consejería de Salud



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

Arrixaca
Hospital Clínico Universitario
"Virgen de la Arrixaca"

Centro de Bioquímica y Genética Clínica
Hospital Materno Infantil (planta -2)
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
30120 El Palmar (Murcia)



Copyright 2018. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Servicio Murciano de Salud

Autores:

Isabel López Expósito, Inmaculada González Gallego, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Guillermo Glover López, Lucía Moral Valencia, Ana M^a Hita López, Ascensión Vera Carbonell, M^a Carmen Martínez Romero, José María Egea Mellado, María J. Juan Fita, Gloria Soler Sánchez, Pablo Carbonell Meseguer

Directora:

Isabel López Expósito

ISBN: 978-84-15162-92-6

Depósito Legal: MU-832-2018



ÍNDICE

PRESENTACIÓN	4
I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS	5
II. UBICACIÓN, ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS	11
III. CARTERA DE SERVICIOS	12
IV. GESTIÓN ECONÓMICA	25
Evolución de los gastos por capítulos	
Evolución de los ingresos por facturación	
V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL	
LABORATORIO CITOGENÉTICA	37
Cariotipo convencional	
ArrayCGH	
LABORATORIO METABOLOPATÍAS	50
Cribado Neonatal	
Estudios Selectivos	
LABORATORIO GENÉTICA MOLECULAR	62
Estudios genéticos según patología	
VI. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	72
Programas de Intercomparación	
Evolución Indicadores de Calidad	
VII. INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y FORMACIÓN	89

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 durante el año 2017.



Feliciano Sarabia & Isabel López

Nuestro propósito es compaginar la labor asistencial con la investigación en el campo de las Enfermedades Raras y cumplir con los objetivos contemplados en el **Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (PIER)**, recientemente aprobado, para mejorar la prevención, detección precoz y el diagnóstico genético de este tipo de enfermedades.

En este año se han conseguido mejorar los indicadores de calidad del **Programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia** gracias a las acciones realizadas en colaboración con la Dirección General de Asistencia Sanitaria y a todo el personal implicado en la toma y transporte de las primeras muestras al laboratorio de Metabolopatías.

La elaboración de esta memoria no habría sido posible sin el esfuerzo y compromiso de todo el personal del Centro. Quisiera destacar el reciente reconocimiento y distinción, por su dedicación notoria y relevante al Servicio de la Administración Regional, a una trabajadora de nuestro Centro, Feliciano Sarabia.

Finalmente agradezco el inestimable apoyo, ayuda y colaboración prestada por el Equipo Directivo del Área 1- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, así como por el personal directivo del SMS y la Dirección General de Asistencia Sanitaria.

Murcia, mayo de 2018

Isabel López Expósito
Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El Centro de Bioquímica Genética Clínica (CBGC) es un Centro de Diagnóstico Sanitario Regional, creado en el año 1975 con el objetivo de la detección precoz, el diagnóstico, la prevención e investigación de las enfermedades genéticas. Su cartera de servicios puede consultarse a través de la web de MurciaSalud, e incluye los análisis genéticos diagnósticos de anomalías cromosómicas, enfermedades hereditarias del metabolismo, alteraciones moleculares y el cáncer hereditario.

El **análisis genético diagnóstico** es el procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos del material genético con el objeto principal de confirmar o descartar una enfermedad. Actualmente se conoce el origen genético de alrededor de 5000 enfermedades que están causadas por distintos mecanismos y se debe por tanto utilizar distintos abordajes para su diagnóstico.

Dichos análisis son esenciales para el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad genética, selección y seguimiento de tratamientos y para la toma de decisiones reproductivas, no solo para las personas que están siendo estudiadas sino también para la familia, por lo que deben vincularse sistemáticamente al asesoramiento genético.

En el caso de las enfermedades raras (ER), Enfermedades Raras, el 80% tienen un origen genético y el tiempo medio para conseguir un diagnóstico es de 5 años, siendo una de las principales dificultades a las que se enfrentan las personas afectadas y sus familias, ya que el retraso en el diagnóstico puede conllevar el empeoramiento clínico de la salud del paciente por no tener acceso a un abordaje terapéutico temprano y adecuado. Además, la ausencia de diagnóstico puede implicar el desconocimiento del riesgo de tener más hijos afectados y la posibilidad de identificar a las personas portadoras que podrían beneficiarse del adecuado asesoramiento genético y prevenir la transmisión de una enfermedad genética hereditaria.

Según la normativa vigente, la indicación de los análisis genéticos con fines sanitarios debe vincularse sistemáticamente al asesoramiento genético y ambos procesos deberán ser efectuados por personal cualificado y llevarse a cabo en centros

acreditados que reúnan los requisitos de calidad que reglamentariamente se establezcan al efecto (artículo 56 de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica). En este sentido, **el CBGC está acreditado como laboratorio clínico por ENAC, bajo la norma UNE-EN ISO 15189** (Anexo Técnico: https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/328318-anexo_enac.pdf), lo que constata su gestión eficiente ya que dados unos recursos globales limitados consigue unos resultados óptimos en términos de calidad y adecuación.

Los profesionales del CBGC siempre han estado comprometidos con la investigación y la formación continuada en el campo de la Genética Clínica con la finalidad de que los pacientes puedan beneficiarse de los últimos avances científicos y tecnológicos. Prueba de ello es la implantación en el laboratorio de Genética Molecular, de la **tecnología de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS: Next Generation Sequencing)** que proporciona un mayor rendimiento diagnóstico, con una reducción sustancial del tiempo de respuesta y costes económicos. Dicha técnica se ha aplicado inicialmente para el diagnóstico genético de los síndromes de cáncer hereditario mediante el uso de un panel NGS y posteriormente para el estudio de las Displasias Ectodérmicas, Fibrosis Quística y Fiebre Mediterránea Familiar. Durante el año 2017 se ha diseñado, en estrecha colaboración con los facultativos de Genética Médica, un panel NGS customizado para el abordaje de aquellas enfermedades raras que con mayor frecuencia se solicitan y se externalizan en nuestra Región. Durante el año 2018 esperamos incorporar dicho panel NGS para el estudio rutinario de más de 30 enfermedades genéticas, ampliando con ello la oferta de pruebas genéticas y genómicas del Centro, con el consiguiente ahorro que ello va a suponer para el SMS y mejora para el paciente y sus familiares.

Otro de los importantes avances conseguidos en el Centro ha sido la adquisición e implantación de un **nuevo Sistema de Información de Laboratorio (Gestlab)**, que arrancó en noviembre para los laboratorios de Citogenética y de Molecular, y en enero de 2018 en el laboratorio de Metabolopatías. Este nuevo SIL permitirá la gestión global de la actividad del Centro y la integración con los sistemas de información corporativos, conforme a la estrategia corporativa de historia clínica electrónica del

SMS. Para ello, se ha elaborado y actualizando el **catálogo de pruebas** genómicas y metabólicas del Centro para la petición electrónica, manteniendo reuniones con los facultativos de la Sección de Genética Médica para definir los formularios asociados a cada prueba y evitar realizar test genéticos que no estén claramente indicados y justificados.

El CBGC, como referente en materia de calidad y seguridad, ha firmado un Pacto de Gestión con el Area I Arrixaca para velar por la mejora de la Calidad asistencial y la seguridad de los pacientes, estableciendo objetivos e indicadores de evaluación. De esta forma, el CBGC se compromete con el cumplimiento, difusión y evaluación de los objetivos marcados en dicho Pacto de Gestión, además de colaborar con la Dirección, la Unidad de Calidad Asistencial y la Subdirección General de Calidad Asistencia, Seguridad y Evaluación para la consecución de los mismos.

En cuanto a la Responsabilidad Social Corporativa (RSC) del Centro, además del cometido en sí mismo de ser referencia en materia de análisis genéticos, actúa de forma integral con los objetivos que marca la gestión del HCUVA estando inmerso con la política de gestión medioambiental como un servicio más de esta área de Salud. Un aspecto destacado en materia de RSC, es la colaboración que mantiene el Centro desde hace varios años a nivel comercial con la **Asociación para la integración de las personas con discapacidad intelectual (CEOM)** que realiza en su taller de imprenta el sobre de la prueba del talón.

Entre los **objetivos** que el CBGC se ha marcado para el 2018 cabe destacar:

1.- Mejorar el circuito de solicitud de las segundas muestras dentro del **Programa de Cribado Neonatal** con el objeto de disminuir el tiempo de toma y transporte de la muestra al laboratorio de Metabolopatías y así garantizar la pronta instauración del tratamiento en los casos positivos confirmados en segunda muestra. Este objetivo está contemplado en el **Plan Integral de Enfermedades Raras**, en la línea de actuación 9.2.

2.- Integración del CBGC a la estrategia corporativa de historia clínica electrónica del SMS y al sistema de información de enfermedades raras (SIER).

3.- Incrementar los recursos humanos en el CBGC con el objetivo principal de obtener el máximo rendimiento de las técnicas de genómica disponibles y cumplir con los objetivos contemplados en el PIER.

4.- Incorporar a la práctica rutinaria las técnicas de NGS mediante la utilización del panel NGS para Enfermedades Raras, recientemente desarrollado en el Centro, para actualizar la cartera de servicios del Centro a la demanda de diagnóstico genético en nuestra Región (línea de actuación 10.2 del PIER).

5.- Remodelar el Centro y adecuar los espacios necesarios en el laboratorio de Genética Molecular (dotación económica contemplada en el PIER).

6.- Crear una Unidad de Genómica y una Unidad de Extracción de ADN para la gestión y procesamiento de muestras pre y postnatales para estudios genéticos y genómicos.

7.- Elaborar el proyecto para la ampliación y actualización de tasas y precios públicos del CBGC.

8.- Cumplir con los objetivos marcados en el Pacto de Gestión con el Area I Arrixaca, para la mejora de la Calidad asistencial y la seguridad de los pacientes, y con el Sistema de Gestión de la Calidad establecido en el CBGC.

9.- Ampliar la cartera de servicios del CBGC al aCGH para los estudios genéticos prenatales (línea de actuación 8.7 del PIER). Se ha iniciado un proyecto piloto con la Unidad de Medicina Fetal del HCUVA durante el primer semestre del 2018 y tras su evaluación, se pretende ampliar al resto de los Hospitales en el segundo semestre.

10.- Divulgar la actividad del Centro y facilitar el acceso a la información sobre los recursos diagnósticos disponibles en el CBGC, según el objetivo 5 de la línea estratégica de Información del PIER de "garantizar el acceso a la información general

sobre ER y los recursos disponibles en la Región de Murcia en los en los ámbitos sanitario, educativo y social”.

11.-Ampliar la cartera de servicios del CBGC en el laboratorio de Metabolopatías para la determinación de % CDT para el estudio de las alteraciones hereditarias de la glicosilación en pacientes con sospecha clínica.

12.- Ampliar la acreditación por ENAC a todas las enfermedades que se diagnostican mediante el Tándem-Masas en el Programa de Cribado Neonatal (línea de actuación 10.1 del PIER)

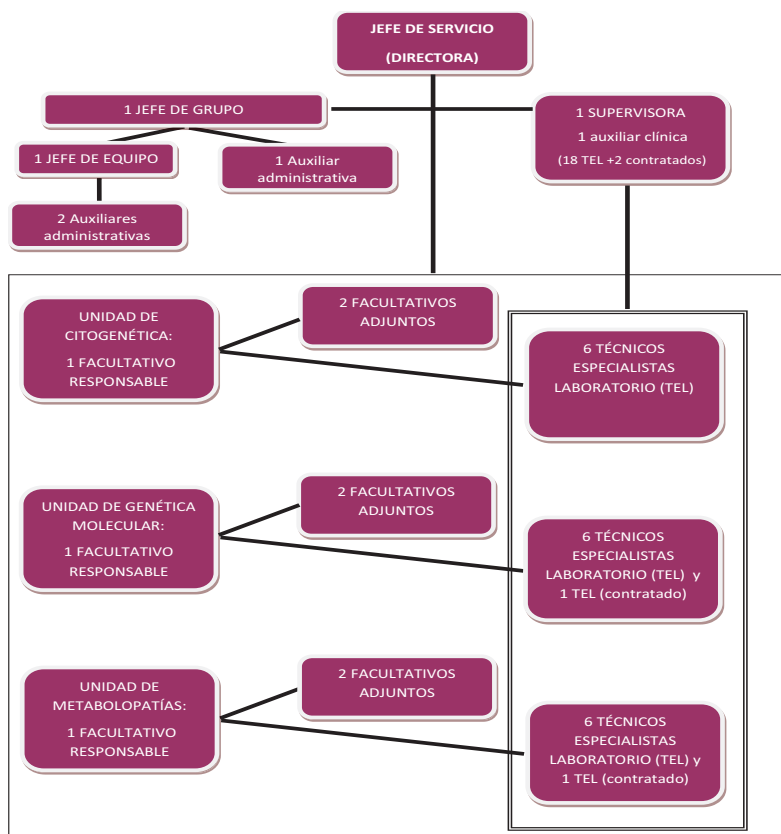
Para llevar a cabo todas estas tareas como Centro de Referencia Regional de análisis genéticos así como para poder cumplir con los objetivos ya mencionados del PIER además de poder **ampliar el número de enfermedades a detectar en el PCN a la Hiperplasia Adrenal Congénita** (línea de actuación 9.3) es absolutamente necesario el adecuado refuerzo de recursos humanos del Centro.



II. UBICACIÓN , ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS

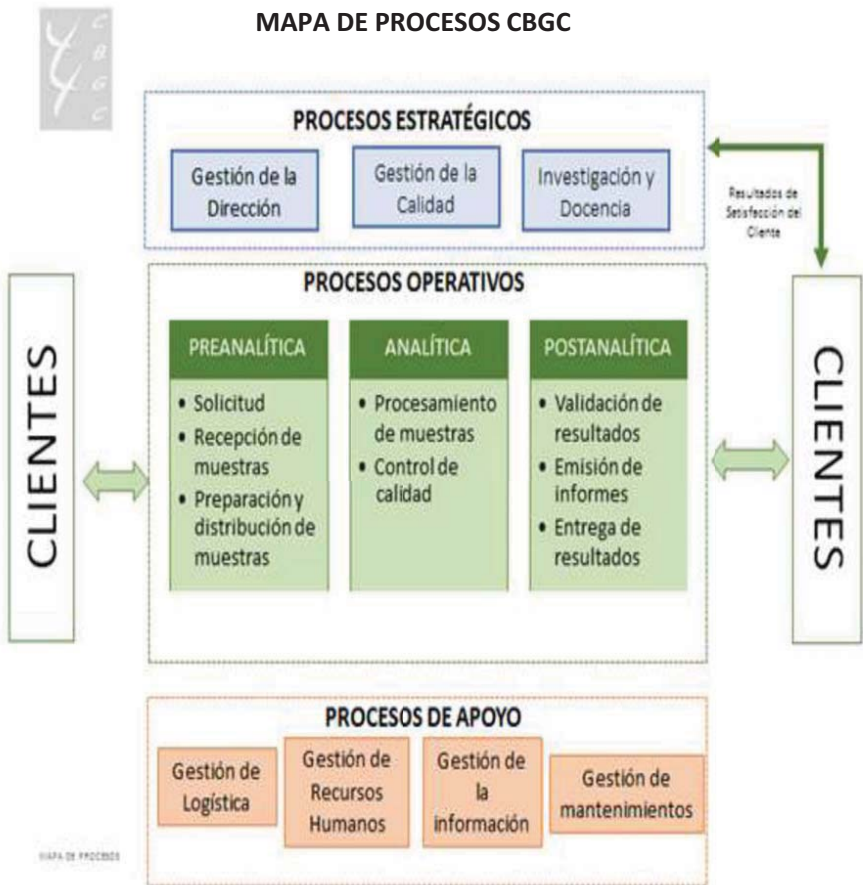
El Centro está ubicado en el nuevo Edificio del Materno-Infantil, planta -2, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Ctra. de Cartagena s/n. El Palmar. Murcia.

Actualmente dispone de una plantilla de 37 personas: 1 directora o Jefe de Servicio, 9 facultativos (3 por cada una de las áreas de diagnóstico), 1 supervisora, 20 técnicos especialistas de laboratorio, 5 auxiliares administrativos, 1 auxiliar de clínica.



Durante el año 2017, el puesto de Auxiliar de Servicios se ha transformado en un TEL y se ha creado un nuevo puesto de TEL para la Unidad de Genética Molecular. Además, un TEL de la Unidad de Citogenética ha realizado funciones el 50% de su tiempo en la Unidad de Genética Molecular, pasando a formar parte de esta Unidad en 2018.

El **mapa de procesos** del Centro nos aporta una visión global de la estructura y actividades que comprenden el laboratorio y la interrelación que existe entre los procesos estratégicos, operativos y de apoyo. La orientación a la gestión por procesos está permitiendo identificar al Centro posibles mejoras, definir responsabilidades y funciones específicas de los puestos de trabajo, identificar necesidades, mejorar el flujo de información entre las distintos procesos además de relacionar todos los procesos en el marco de la organización para la evaluación de la Gestión del Riesgo.



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 del estudio 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.

CARTERA DE SERVICIOS CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA

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. Déficit de Biotinidasa. Otras alteraciones del metabolismo.

A1. Aminoacidopatías

A1.1. Hiperfenilalaninemia (HFA)

- a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por espectrometría de masas en tándem (MSMS)
- b) Aminograma por cromatografía intercambio iónico (CIO)

A1.2. Fenilcetonuria (PKU)

- a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por MSMS
- b) Aminograma por CIO

A1.3. Defecto en la síntesis del cofactor biopterina (BIOPT (BS))

- a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por MSMS
- b) Aminograma por CIO

A1.4. Defecto en la regeneración del cofactor biopterina (BIOPT(Reg))

- a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por MSMS
- b) Aminograma por CIO

A1.5. Tirosinemia (TYR I, TYR II, TYR III)

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

A1.6. Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD)

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

A1.7. Homocistinuria (HCY)

- a) Homocistina por CIO
- b) Metionina y homocistina por MSMS
- c) Aminograma por CIO

A1.8. Hiperglicinemia no cetósica (NKHG)

- a) Glicina por CIO y MSMS

A1.9. Cistinuria

- a) Cistina, Lisina, Citrulina, Arginina por CIO y MSMS
- b) Cistina (Test de Brand cualitativo)

A1.10. Citrulinemia tipo I y II (CIT-I y II)

- a) Aminograma por CIO

b) Citrulina por MSMS y GC-MS
c) orótico por MSMS
A1.11. Aciduria argininosuccínica (ASA)
a) ácido argininosuccínico por CIO y MSMS
A1.12. Hipermetioninemias (Met)
a) Metionina por MSMS
b) Aminograma por CIO
A1.13. Argininemias
a) Arginina por MSMS
b) Aminograma por CIO
A1.14. HHH (hiperamoniemia, hiperornitinemia, homocitrulinuria)
a) ornitina por MSMS
b) Aminograma por CIO
c) homocitrulina por MSMS
A1.15. Iminoglicinuria
a) prolina e hidroxiprolina por MSMS
b) Aminograma por CIO
A2. Organicoacidurias
A2.1. Aciduria Glutárica (GA-I)
a) Ac. Glutárico, Ac, 3-OH-glutárico por GC-MS
b) Glutarilcarnitina por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.2. Aciduria Metilmalónica (MMA, MUT, Cbl A,B)
a) Ac. Metilmalónico, Ac. Metilcitrónico, Ac. 3-OH-propionico por GC-MS.
b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.3. Aciduria Metilmalónica (Cbl C,D) con homocistinuria
a) Ac. Metilmalónico, Ac. Metilcitrónico, Ac. 3-OH-propionico por GC-MS
b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) Aminograma por CIO
d) homocistina por MSMS
A2.4. Aciduria Propiónica (PA)
a) Ac. Metilcitrónico, propionilglicina, tigilglicina por GC-MS
b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.5. Aciduria Isovalérica (IVA)
a) Isovalerilglicina, 3-OH-isovalérico por GC-MS
b) Isovalerilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.6 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 MSMS
c) Actividad de biotinidasa por test cualitativo
d) Actividad de biotinidasa por test cuantitativo

A2.7 Isobutirilglicinuria (IBG)
a) isobutirilglicina por GC-MS
b) butirilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO.
A2.8 2-metilbutirilglicinuria (2-MBG)
a) 2-metilbutirilglicina por GC-MS
b) isovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.9 Beta-cetotiolasa (BKT)
a) 2-metil-3-OH-butírico, 3-OHbutírico, tigilglicina por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, tigilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.10 Aciduria 2-metil-3-hidroxibutírica (2MBG)
a) 2-metil-3-OH-butírico, 3-OH isovalérico, 2-etilhidracrílico, tigilglicina por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.11 Beta-metilcrotonilglicinuria (3-MCC)
a) Beta-metilcrotonilglicina, ácido 3-OHisovalérico por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.12 Aciduria 3-OH-3-metilglutárica (HMG)
a) 3-OH 3-metilglutárico, 3-OH-isovalérico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 3-metilcrotonilglicina por GCMS
b) 3-hidroxi-isovalerilcarnitina (C5OH) y 3-metilglutarilcarnitina (C6DC) , carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.13 Aciduria etilmalónica
b) Ácidos etilmalónico y metilsuccínico por GCMS
b) isobutirilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.14 Aciduria malónica
c) Ácido malónico por GCMS
b) Carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.15 Deficiencia múltiple de carboxilasas/def holocarboxilasa sintetasa (MCD)
a) Ac láctico, Ac. Metilcitrato, Ac. 3-OH-propionico, Ac. 3-OH-isovalerico por GC-MS
A2.17 Aciduria 3-metilglutacónica (tipos I al V)
a) 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico, aconítico, succínico y 2-cetoglutarato por GC-MS
b) 3-OH isovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.18 Aciduria fumárica
a) ácido fumárico por GC-MS
b) ácido fumárico por MSMS

A2.19 Aciduria piroglutámica
a) ácido piroglutámico por GC-MS
b) ácido piroglutámico por MS-MS
A3. Defectos de la β-oxidación
A3.1. Defecto de la Acil-Carnitina deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
b) Butirilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
A3.2. Defecto de la Acil-Carnitina deshidrogenasa de cadena media (MCAD)(**)
a) Ác. dicarboxílicos, hexanoilglicina, suberilglicina por CG-MS
b) Octanoilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) α -Cetoácidos por Test NDPH
A3.3. Defecto de la Hidroxiacil-Carnitina deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)(**)
a) Hidroxiácidos de cadena larga por GC-MS
b) 3-OH Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-OH Palmitoleilcarnitina (C16:1-OH); 3-OH Oleilcarnitina (C18:1-OH); 3-OH Estearoilcarnitina (C18-OH) por MSMS
A3.4. Defecto de la Hidroxiacil-Carnitina deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)(**)
a) miristodienoilcarnitina (C14:2); miristoleilcarnitina (C14:1); miristoilcarnitina (C14) por MSMS
A3.5. Deficiencia de la proteína trifuncional (TFP)
a) Hidroxiácidos de cadena larga por GC-MS
b) 3-OH Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-OH Palmitoleilcarnitina (C16:1-OH); 3-OH Oleilcarnitina (C18:1-OH); 3-OH Estearoilcarnitina (C18-OH) por MSMS
A3.6. Defecto primario de captación de carnitina (CUD)
a) Carnitina libre por MSMS
A3.7. Déficit de carnitina-acilcarnitina translocasa (CACT)
a) Determinación de acilcarnitinas de cadena larga (C16, C16:1, C18, C18:1 y C18:2) carnitina libre y total por MSMS
A3.8. Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa I (CPT I)
a) Carnitina libre, C16 (palmitoilcarnitina), C18 (estearilcarnitina), carnitina total por MSMS
A3.9. Deficiencia de carnitina palmitoil transferasa II (CPT II)
a) Carnitina libre, C16 (palmitoilcarnitina), C18 (estearilcarnitina), C18:1, C18:2, carnitina total por MSMS
A3.10 Aciduria glutárica tipo II (GLUT II) o deficiencia múltiple de acilCoA deshidrogenasa (MADD)
a) ácidos 2-OHglutárico, 3-OHisovalérico, 4-OHbutírico, 5-OHhexanoico, etilmalónico, glutárico, dicarboxílicos, 2-metilbutirilglicina, isobutirilglicina e isovalerilglicina por GC-MS
b) C4-C18 saturadas e insaturadas (C5, C8, C10, C14, C14:1), carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
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) Detección ácido orótico u uracilo por GC-MS
c) Citrulina y orótico por MSMS
A5.2. Acidemia argininosuccínica (ASL)
a) Ac. Argininosuccínico, citrulina y lisina por CIO
b) Detección ácido orótico u uracilo por GC-MS
c) Detección ácido Argininosuccínico por MS-MS
A5.3. Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
A5.4. Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa (CPS-I), , ASA, Arginasa)
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
A5.5. Deficiencia de arginino succinato sintetasa (ASA)
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
A5.6. Deficiencia de arginasa
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
c) orótico por MS-MS
A6. Enfermedades de depósito
A6.1. Mucopolisacaridosis
a) Mucopolisacáridos (electroforesis en acetato celulosa)
b) Glucosaminglicanos totales (DMB)
A6.2. Oligosacaridosis
a) Oligosacáridos (TLC)
A7. Otras patologías
A7.1. Alteración del metabolismo de las purinas. Deficiencia de adenilosuccinato liasa
a) Detección de succinilpurinas (Test de SAICAR)
A7.2. Deficiencia de sulfito oxidasa:(deficiencia cofactor molibdeno)
a) Detección de sulfitos por sulfitest
b) Sulfocisteína por CIO
c) Sulfocisteína por MSMS
A7.3. Galactosemia clásica (**)
a) Galactosa-1-fosfato en eritrocitos
b) aminoácidos por CIO
A7.4. Intolerancia proteica lisinúrica
a) Orótico y uracilo por CG-MS
b) aminoácidos por MSMS

c) aminoácidos por CIO
A7.5. Hipotonía con cistinuria
a) aminoácidos por CIO
A7.6. Xantínuria
a) xantina por MSMS.
A7.7. Enfermedad de Cánavan
a) N-acetilaspártico por MSMS
b) N-acetilaspártico por GCMS
A7.8. Alcaptonuria
a) Ácido homogentísico por MSMS
b) Ácido homogentísico por GCMS
A7.9. Hiperoxaluria
a) Ácido glicólico por MSMS
b) Ácido glicólico, glicérico y oxálico por GCMS
A7.10. Aciduria mevalónica
b) Ácido mevalónico y mevalonolactona por GCMS
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 MSMS
b) Aminoácidos por CIO
B3. Organicoacidurias
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
B4. Alteraciones de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
B5. Fibrosis Quística IRT
a) Detección de IRT por enzimoimmunoensayo (ELISA)
B6. Cistinuria
a) Detección de Cistina por Test de Brand
b) Detección de Cistina por MSMS
B7. Deficiencia de Biotinidasa
a) Actividad de biotinidasa por test cualitativo
B8. Hemoglobinopatías
a) anemia falciforme
b) rasgo drepanocítico
c) otras variantes de hemoglobina
C) Asesoramiento Genético de las alteraciones detectadas.
D) Monitorización bioquímica de pacientes con alteración metabólica.

*El presente estudio incluye las enfermedades endocrino-metabólicas de la cartera común básica de servicios asistenciales del Sistema Nacional de Salud (orden SSI/2065/2014 de 31 de octubre; BOE Nº 269 de jueves 6 de noviembre de 2014).

El panel de enfermedades cribadas mediante el Programa de Cribado Neonatal de la Región de Murcia puede consultarse en http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/347564-enfermedades_detectables.pdf

(**) Alteraciones que pueden ser confirmadas en la Sección de Genética Molecular CBGC.

Tiempo de respuesta del Laboratorio de Metabolopatías:

- Informes selectivos: 2 meses
- Informes selectivos urgentes: 7días
- Informes Cribado Neonatal (3 días laborables tras la recepción de la muestras)

Nota. Los resultados positivos son comunicados en menos de 24h tras su detección

GENÉTICA MOLECULAR Y CITOGENÉTICA	
ESTUDIO PRENATAL	Tiempo respuesta
Cariotipo en Líquido Amniótico	21 días
Cariotipo en Vellosidad Corial	25 días
Cariotipo en Sangre de Cordón	7 días
Estudio rápido de aneuploidías más frecuentes (QF-PCR: 13,18,21,X e Y)	3 días
Estudio en restos abortivos (incluye QF-PCR ampliado a :15,16 y 22)	60 días
Otros estudios genéticos y/o metabólicos (que estén dentro de la cartera de servicios)	
Reserva de ADN fetal	
ANÁLISIS CROMOSÓMICO (POSTNATAL)	
Cariotipo en sangre periférica alta resolución (bandas GTG)	60 días
Cariotipo en biopsia de piel y en otros tejidos (bandas GTG)	60 días
Cultivo celular para otros estudios posteriores	
Estudio rápido de aneuploidías más frecuentes (QF-PCR: 13,18,21,X e Y)	3 días
Caracterización anomalías cromosómicas (mediante FISH /aCGH)	30 días
Estudio alteraciones numéricas en mosaico (mediante FISH)	30 días
Array-CGH	60 días
PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS	
Aarskog-Scott	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen FGD1 por MLPA	30 días
Acondroplasia	
Análisis mutación prevalente gen FGFR3	30 días
Alagille	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen JAG1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Angelman	
Identificación de deleciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días

Angioedema hereditario	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SERPING1 por MLPA	30 días
Beckwith Wiedemann	
Identificación de del/dup genes KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C por MLPA	30 días
Análisis metilación genes KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C	30 días
Estudio familiar mediante FISH (microduplicación 11p15)	30 días
Cardiopatías (mutación familiar)	
Estudio familiar por secuenciación de caso índice con mutación conocida	30 días
Charcot Marie Tooth	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen PMP22 por MLPA	30 días
Cri-du-Chat	
Identificación de deleciones 5p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	
Secuenciación completa del gen LCHAD	90 días
Análisis mutación Q510E por secuenciación exón del gen LCHAD (Exón 15)	30 días
Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	
Secuenciación completa del gen MCAD	90 días
Análisis mutación K304E por secuenciación exón 11 del gen MCAD (Exón 11)	30 días
Deficiencia intelectual FRAXE	
Identificación de deleciones/duplicaciones y metilación gen AFF2 por MLPA	30 días
Delección 1p36	
Identificación de deleciones/duplicaciones subteloméricas por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 14	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 20	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 7	30 días
Displasia Ectodérmica	
Secuenciación completa del gen EDA	90 días
Secuenciación completa del gen EDAR	90 días
Secuenciación completa del gen EDARAD	90 días
Secuenciación completa del gen p63	90 días
Secuenciación completa del gen WNT10A	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones en los 5 genes por MLPA	30 días
Distrofia Miotónica de Steinert	
Análisis repeticiones CAG en el gen DMPK	30 días
Distrofia Muscular de Becker	
Secuenciación completa del gen DMD	90 días
Distrofia muscular de cinturas por deficiencia de Miotilina	
Secuenciación completa del gen MYOT	90 días
Distrofia Muscular de Duchenne	
Secuenciación completa del gen DMD	90 días
Distrofia muscular Oculofaríngea	
Análisis repeticiones CGC en el gen PABP2	30 días
Galactosemia	

Secuenciación completa del gen GALT	90 días
Fibrosis Quística	
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
Secuenciación completa del gen CFTR	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	30 días
Fiebre Mediterránea Familiar	
Análisis mutaciones prevalentes gen MEFV	30 días
Secuenciación completa del gen MEFV	90 días
Ictiosis ligada al X	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen STS por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Inactivación Cromosoma X	30 días
Infertilidad Masculina	
Análisis microdeleciones del cromosoma Y por PCR multiplex (SRY/AZF)	30 días
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
Kallmann	
Identificación de deleciones/duplicaciones gen KAL1 por MLPA	30 días
Leiomiomatosis Hereditaria	
Secuenciación completa del gen HLRCC	90 días
Lesch-Nyhan	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen HPRT1 por MLPA	30 días
Microdelección 22q11	
Identificación de deleciones/duplicaciones mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Microdelección 17q11 (NF1)	
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Miller-Diecker Lisencefalia	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen LIS1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Noonan	
Secuenciación completa del gen PTPN11	90 días
Pancreatitis Crónica Hereditaria	
Secuenciación completa del gen PRSS1	90 días
Secuenciación completa del gen SPINK1	90 días
Phelan-Mc-Dermid	
Identificación de la deleción 22q13 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)	
Análisis mutación prevalente gen HMBS	30 días
Secuenciación completa del gen HMBS	90 días
Prader-Willi	
Identificación de deleciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Retraso Mental Ligado al X	

Identificación de deleciones/duplicaciones en el cromosoma X por MLPA	30 días
Rett	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen MECP2 por MLPA	30 días
Rubinstein Taybi	
Identificación de del/dup en genes CREBBP/EP300 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Silver Russell	
Identificación de del/dup genes KCNQ10T1, H16 y CDKN1C por MLPA	30 días
Análisis metilación genes KCNQ10T1, H19 y CDKN1C	30 días
Simpson-Golabi-Behmel	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen GPC3 por MLPA	30 días
Smith-Magenis	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen RAI1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Sotos	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen NSD1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Talla baja idiopática	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SHOX por MLPA	30 días
Thomsen y Becker	
Secuenciación completa del gen CLCN1)	90 días
Treacher Collins	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen TCOF1 por MLPA	30 días
Uña-Rótula	
Secuenciación completa del gen LMX1B	90 días
Williams	
Identificación de deleción 7q11 mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Wilson	
Secuenciación completa del gen ATP7B	90 días
Wolf-Hirschhorn	
Identificación de deleción 4p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
X Frágil	
Análisis repeticiones CGG gen FMR-1	30 días
Extracción, valoración y almacenamiento de ADN	
SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO	90 días caso índice.
Neoplasia endocrina múltiple tipo I	30 días estudio familiar
Secuenciación completa del gen Menin (MEN1)	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	
Secuenciación completa del gen RET	
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch)	

Secuenciación completa del gen MLH1	
Secuenciación completa del gen MSH2	
Secuenciación completa del gen MSH6	
Secuenciación completa del gen PMS2	
Identificación de deleciones/duplicaciones en los 4 genes por MLPA	
Oligodendroglioma	
Deleción 1p/19q por MLPA (somática)	
Poliposis adenomatosa familiar	
Secuenciación completa del gen APC (Forma dominante)	
Secuenciación completa del gen MYH (MUTYH) (Forma recesiva)	
Cáncer gástrico difuso hereditario	
Secuenciación completa de gen CDH1	
Síndrome de Li Fraumeni	
Secuenciación completa del gen TP53	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
Síndrome de Von Hippel -Lindau	
Secuenciación completa gen VHL	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
Síndrome de Cowden	
Secuenciación completa del gen PTEN	
Cáncer colorrectal Inestabilidad de microsatélites (Fenotipo MSI)	
MSI por PCR fluorescente múltiplex	
Cáncer de mama y ovario hereditario	
Secuenciación completa genes BRCA1 y BRCA2	
Paranglioma familiar	
Secuenciación completa genes SDHA, SDHB y SDHD	
Síndrome de Peutz Jeghers	
Secuenciación completa gen STK11	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
NGS	
NGS Cáncer Hereditario (panel de 94 genes: AIP, ALK, APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCI, FANCL, FANCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2B, PMS1, PMS2, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SBDS, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC)	
NGS Panel Displasias Ectodérmicas (panel de 96 genes)	
NGS Secuenciación gen CFTR (Multiplicom)	
NGS Secuenciación gen DMD (Multiplicom)	
NGS Secuenciación gen MEFV (Multiplicom)	
Asesoramiento genético de las anomalías detectadas	

Notas: En los estudios familiares, el tiempo de respuesta puede ser menor. Los resultados positivos son comunicados en menos de 24h tras su detección.

IV. GESTIÓN ECONÓMICA

Aunque el Centro de Bioquímica y Genética Clínica es actualmente un Centro dependiente de la Dirección General de Asistencia Sanitaria, su ubicación estratégica en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca hace que, a nivel operativo y funcional, esté integrado respecto al capítulo II como un Servicio más a nivel de presupuesto dentro del Hospital.

Por ello solo se analiza desde el punto de vista económico, los gastos e ingresos reales del Centro con el fin de dar una visión global de la dimensión del mismo y de la productividad en materia de capital técnico y humano.

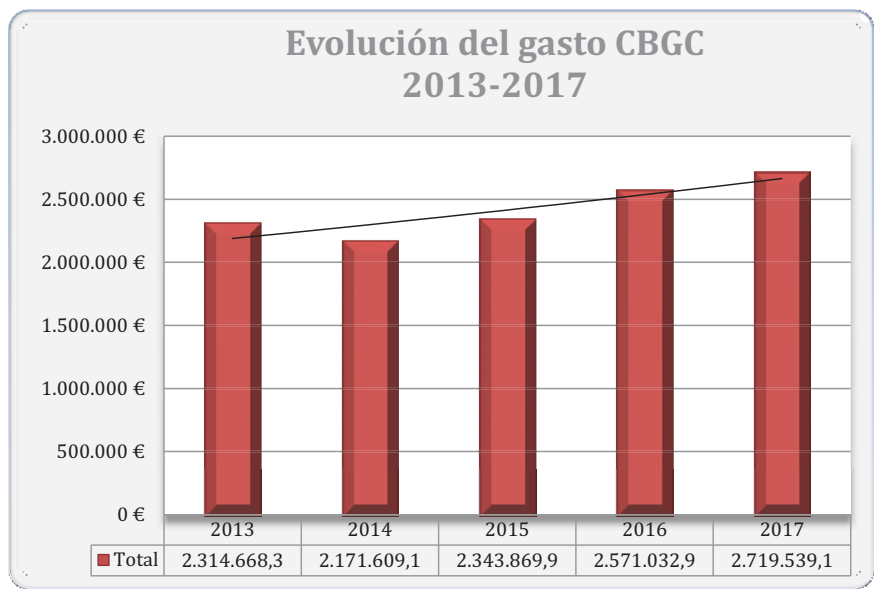
Desde el punto de vista económico realizamos la memoria económica con los datos de los últimos cinco años, ya que el estudio de los mismos por quinquenios nos da una visión amplia y correcta de nuestra evolución en el medio y corto plazo.

EVOLUCIÓN DE LOS GASTOS POR CAPÍTULO. PERIODO 2013-2017

Tabla I. Datos económicos clasificados por capítulos

EJERCICIO /CAPÍTULO	2013	2014	2015	2016	2017	Dif. 2017-2016
I - PERSONAL	1.455.466,57 €	1.373.310,73 €	1.421.970,14 €	1.461.896,24 €	1.500.845,20 €	38.948,96 €
II - BIENES Y SS	763.114,08 €	739.178,29 €	821.340,62 €	1.030.536,73 €	1.165.472,19 €	134.935,46 €
VI-INVERSIONES	96.087,67 €	59.120,09 €	100.559,21 €	78.600,00 €	53.221,76 €	- 25.378,24 €
TOTALES	2.314.668,32 €	2.171.609,11 €	2.343.869,97 €	2.571.032,97 €	2.719.539,15 €	148.506,18 €
Estructura porcentual del gasto						
EJERCICIO /CAPÍTULO	2013	2014	2015	2016	2017	
I - PERSONAL	63,24%	60,67%	60,67%	56,86%	55,19%	
II - BIENES Y SS	32,97%	34,04%	35,04%	40,08%	42,86%	
VI-INVERSIONES	4,15%	2,72%	4,29%	3,06%	1,96%	
TOTALES	100%	100%	100%	100%	100%	
Tasa variación interanual						
EJERCICIO /CAPÍTULO	2013	2014vs2013	2015vs2014	2016vs2015	2017vs2016	tasa variación 2013-2017
I - PERSONAL	-	-5,64%	3,54%	2,81%	2,66%	3,12%
II - BIENES Y SS	-	-3,14%	11,12%	25,47%	13,09%	52,73%
VI-INVERSIONES	-	-38,47%	70,09%	-21,84%	-32,29%	-44,61%
TOTALES	-	-6,18%	7,93%	9,69%	5,78%	17,49%

Gráfico 1 . Evolución del gasto en los últimos 5 años

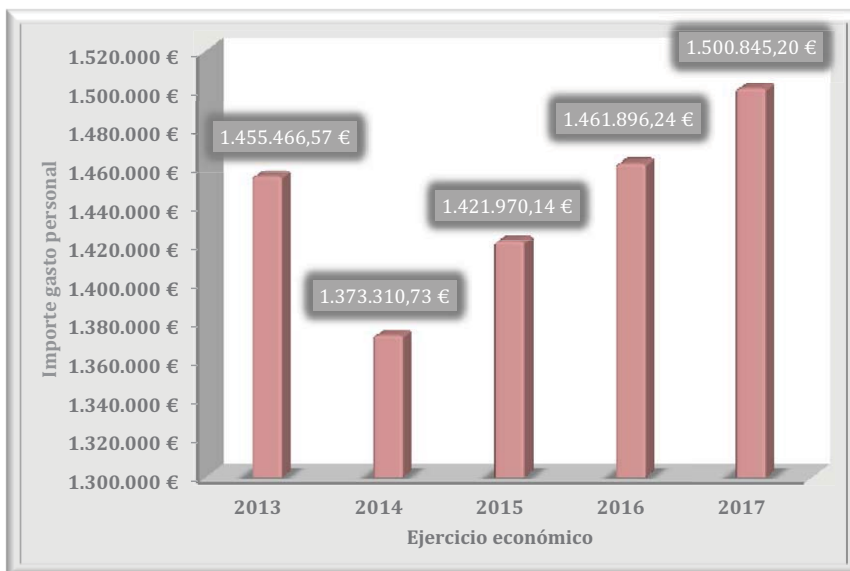


Observamos, tanto en la tabla I como en el gráfico 1, que a nivel agregado los gastos del Centro han evolucionado en este periodo al alza, y aunque la tasa de variación de todo el periodo 2013 a 2017 ha sido de un 17,49%, la tasa media de variación anual ha sido de un 4,30% (ver tabla I) por ello la pendiente de tendencia del gasto es suave. Con respecto al 2017 la variación interanual ha sido de un 5,78%, esta magnitud en términos monetarios es de 148.506,18 €.

En los apartados siguientes analizamos el gasto real de forma gráfica en cada uno de los capítulos que componen el gasto del Centro, identificando las causas que a nivel económico han motivado las distintas desviaciones con respecto al ejercicio anterior.

A. Gastos de Personal (capítulo I)

Gráfico 2. Evolución gastos de Personal 2013-2017



Los gastos relativos al capítulo I (gastos de personal) para el ejercicio económico 2017 ascendieron 1.500.845,20€ siendo la tasa de variación respecto al ejercicio anterior del 2,66%. La magnitud del incremento del gasto que asciende a 36.801,28€, es debida a la transformación de una puesto de ayudante de servicios en un Técnico Especialista de Laboratorio, y a la creación de una nueva plaza de TEL, no habiendo incrementos sustanciales en las distintas partidas presupuestarias.

La estructura funcional del Centro, por tanto, ha variado muy poco y desde 2007 solo ha habido un incremento en su plantilla de un nuevo puesto de TEL y la conversión de una plaza por otra.

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

Gráfico 3. Evolución del gasto capítulo II bienes corrientes y servicios 2013-2017

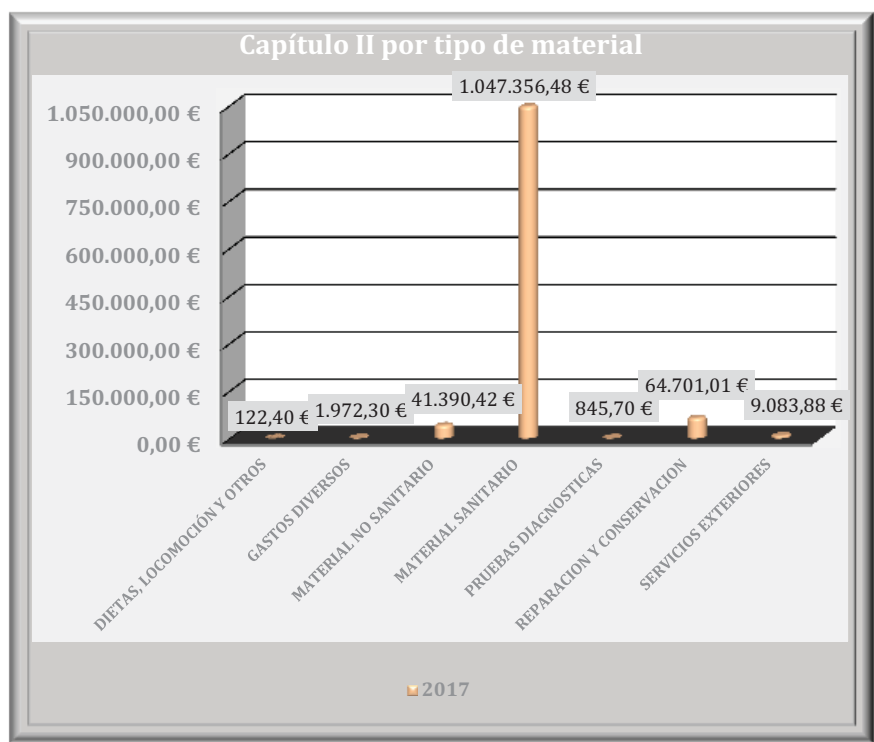


El gasto en el capítulo II, correspondiente a bienes corrientes y servicios, ha variado en un 13% respecto del ejercicio anterior (2016-2017). Si trazásemos una línea de tendencia, con respecto al crecimiento de este gasto, observaríamos que lo hace en menor medida que en el ejercicio 2015-2016 donde el incremento del gasto fue más acentuado (variación del 25%). Sin embargo, a pesar de que este incremento alcanza 134.935,46€, la estructura porcentual del gasto de este capítulo pasa de un 40,08%, a un 42,86% (ver tabla I).

En el gráfico siguiente el capítulo II se ha desagregado por artículos, estos van desde cursos de formación a suministros y comunicaciones. Como cabía de esperar, por el perfil asistencial del Centro, el material sanitario es el que ha alcanzado una cifra mayor, 1.047.356,48€, que representa el 90% del total. Se constata que el gasto de las restantes partidas representa un gasto residual.

Esta situación es debida a que la integración a nivel funcional con el HCUVA proporciona al Centro economías a escala, que de no ser así implicarían un mayor gasto en mantenimientos de aparatos y equipos, soporte informático, y otros servicios, por citar algunos ejemplos.

Gráfico 4. Gastos capítulo II en 2017 a nivel artículo.



En la tabla siguiente y en los Gráficos 5 y 6 se refleja el incremento del gasto en material sanitario en las distintas Secciones que componen el Centro.

Tabla II. Origen del incremento del gasto

Sección	Reactivos/Material Laboratorio	2016	2017	diferencia	var
Genética Molecular	Material Laboratorio	321.929,12 €	457.640,59 €	135.711,47	42%
	REACTIVOS Y ANÁLOGOS	319.718,84 €	455.668,58 €	135.949,74 €	43%
	Otro material de laboratorio	2.210,28 €	1.972,01 €	-238,27 €	-11%
	Reactivos/Material de laboratorio	99,31%	99,57%		
Citogenética	Material Laboratorio	166.805,37 €	198.589,92 €	31.784,55 €	19%
	REACTIVOS Y ANÁLOGOS	164.389,34 €	197.408,46 €	33.019,12 €	20%
	Otro material de laboratorio	2.416,03 €	1.181,46 €	-1.234,57 €	-51%
	Reactivos/Material de laboratorio	98,55%	99,41%		
Metabopatías	Material Laboratorio	418.742,49 €	392.874,33 €	-25.868,16 €	-6%
	REACTIVOS Y ANÁLOGOS	415.897,40 €	389.706,75 €	-26.190,65 €	-6%
	Otro material de laboratorio	2.845,09 €	3.167,58 €	322,49 €	11%
	Reactivos/Material de laboratorio	99,32%	99,19%		

Gráfico 5. Variación del gasto en reactivos y análogos

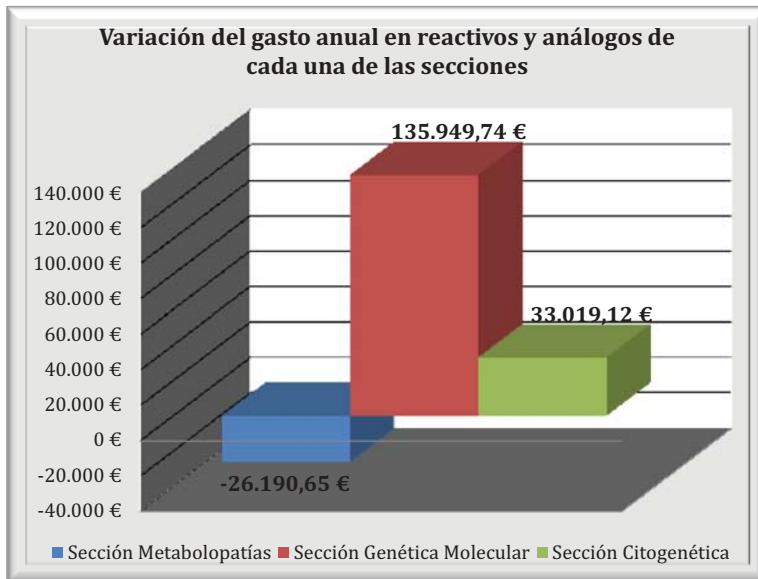
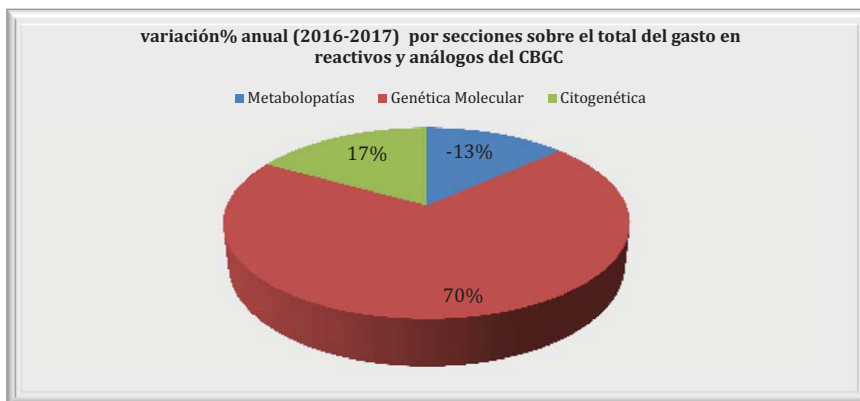


Gráfico 6. % Variación por secciones del gasto en reactivos y análogos



En la tabla II el material de laboratorio está desagregado a nivel de agrupación de cuenta siendo los reactivos consumidos los que representan casi el 99% del gasto en las tres secciones. Este tipo de consumo es muy sensible a la variación de la demanda asistencial pues su aumento o disminución está directamente relacionado con el número de determinaciones realizadas en cada uno de los laboratorios, por ello las desviaciones con respecto al ejercicio anterior nos aportan además de la variación del consumo para este ejercicio, la relación directa con las distintas políticas adoptadas por el Centro y los cambios en la demanda asistencial.

En la **Sección de Genética Molecular** el incremento del gasto ha sido de 135.949,74€ en “reactivos y análogos” (var. 43% 2017-2016). Sobre el conjunto del laboratorio representa un porcentaje mayor de la desviación debido a la variación (-) de Metabolopatías, y al menor porcentaje de variación con respecto a Citogenética. (70% var, ver gráfico 6). Aunque la desviación del gasto en esta Sección es debida al aumento de la demanda asistencial (ver incremento del número de análisis realizado en el apartado VIII) también se han producido cambios en los patrones de consumo de reactivos debido a la materialización de las actuaciones llevadas a cabo tanto por la política del Centro, los acuerdos de Gestión pactados con el Áreal, la automatización de algunos procedimientos, y cambios de criterios en los peticionarios. Algunos de estos aspectos son:

- El incremento del gasto-en-consumo de kits destinados al diagnóstico de la fibrosis quística (FQ) ($\Delta + 60.000$ €; 44% var.) debido al aumento continuado de las peticiones de la Unidad de Reproducción Asistida (URA) para realizar el estudio de la FQ a todas las pacientes y sus parejas que se van a someter a un tratamiento de reproducción asistida, según el cambio de protocolo introducido en el último trimestre del 2016. Citar también que en sentido inverso el consumo de kit de infertilidad masculina ha disminuido ($-6.543,68$ €; -5% var.) por una menor demanda de los peticionarios.
- El aumento del consumo de los Kits de extracción de ADN ($\Delta + 20.981,4$ €; 15% var.) se corresponde también con un gasto asociado directamente con el incremento de la demanda de estudios de genética molecular y de arrayCGH.
- La puesta en funcionamiento técnica NGS en el año 2016 y su perfeccionamiento en este ejercicio han permitido que existan cambios en los patrones de consumo de reactivos dado que, aunque el aumento del gasto asociado a estas nuevas técnicas tiene un valor de 81.192,22€ lo que supone sobre el conjunto una variación del 59%, ha habido también una disminución de los reactivos consumidos para la técnica de secuenciación Sanger ($\Delta - 19731,99$ €; -15%); comienza a reflejarse en términos económicos la sustitución de una tecnología de diagnóstico genético por otra.
- La disminución del número de pruebas invasivas realizadas para el diagnóstico prenatal de anomalías cromosómicas ha supuesto que en la sección de Genética Molecular hayan disminuido el gasto en reactivos utilizados para la detección de aneuploidías ($\Delta - 10.307,88$, -8%) mediante la técnica de la QF-PCR. Por otro lado el aumento de solicitudes de Arrays en la sección de Citogenética y la contribución del contrato de gestión-sobre el pacto “no hacer para hacer” también implica que el gasto en reactivo MPLA haya disminuido ($\Delta - 7.488,33$ €, -8%)

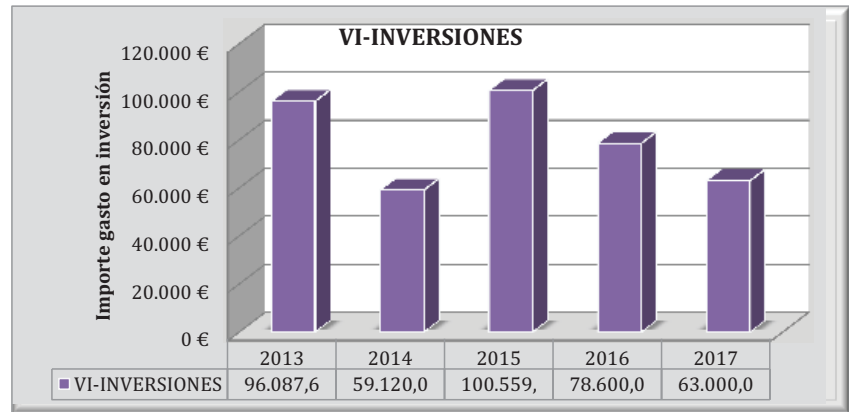
En la **Sección de Metabolopatías**, los gastos en reactivos y análogos para este ejercicio han alcanzado la cifra de 389.706,75 €, sin embargo la desviación del gasto en esta subpartida ha sido del -13% (ver gráfico 6). La causa directa, como apuntábamos al comienzo del apartado, es debido a la disminución de la demanda y específicamente al menor número de nacimientos en la Región de Murcia que ha implicado un menor consumo de reactivos de screening (Δ - 40.831, -156%).

En la **Sección de Citogenética**, el incremento del consumo de reactivos está en relación con el aumento de la demanda de los estudios mediante arrayCGH, al igual que en años anteriores. El aumento del gasto en reactivos arrayCGH para este ejercicio ha sido de 32.520,39 €, y supone el 98% de la variación del gasto en reactivos de esta sección (ver tabla II)

Existe también un incremento en el consumo de reactivos asociados a técnicas FISH, que se utilizan principalmente para la confirmación de anomalías detectadas mediante la técnica de arrayCGH y MLPA, por un valor de 1.036,85€

C. Inversiones reales (capítulo VI)

Gráfico 7. Inversiones 2013-2017



La variación de la inversión en equipamiento para el ejercicio 2017, con respecto al ejercicio 2016, ha sido de un (-) 20%, en términos económicos y se corresponde con una disminución del programa de 15.600 €. Este presupuesto asignado ha sido

invertido en la adquisición de pequeños y medianos equipos de tecnología ya utilizada en el laboratorio con el objetivo de mantener la capacidad productiva.

En general, del estudio exhaustivo de la evolución del gasto por capítulos, confirmamos que todo el incremento del gasto del ejercicio económico en el capítulo de bienes corrientes y servicios, que es el que presenta una mayor tasa de variación (52,73% para todo el periodo 2013-2017), se ha materializado en un incremento de la actividad. Como queda reflejado en los apartados VI, VII y VIII de esta memoria, observamos que el mayor incremento de la demanda asistencial se produce en las secciones de Citogenética y Molecular. El incremento de la demanda de los estudios de la Sección de Citogenética son los de aCGH (en sustitución del cariotipo convencional), en la Sección de Molecular por el incremento en el estudio de la FQ y el incremento de estudios de genómica por NGS. El aumento de la demanda de estudios selectivos y de confirmación en la Sección de Metabolopatías y su implicación en el aumento del gasto se ha visto compensado con la disminución del gasto en reactivos para el cribado neonatal.

Respecto a la estructura del gasto del Centro, siguen ocupando los gastos en el capítulo I más del 50%, los gastos en capítulo II (bienes corrientes y servicios) han aumentado casi tres puntos porcentuales con respecto al año anterior (40,08% a 42,70%), y las inversiones ocupan un porcentaje aprox. del 2%; habiendo disminuido casi un punto porcentual con respecto al año anterior (ver tabla I). Estos datos desvelan las políticas llevadas a cabo por SMS junto la orientaciones de la dirección del laboratorio por contener el gasto aumentando la prestación asistencial un año más.

EVOLUCIÓN DE LOS INGRESOS POR FACTURACIÓN 2013-2017

Como puede observarse en el Gráfico 9, el montante correspondiente a la facturación de 2017 ha disminuido al nivel esperado de facturación ya que el importe se corresponde con los estudios realizados en este año (27.045,75€). (Grafico 8). En el ejercicio anterior la facturación alcanzó un nivel de 50.308,74€ por incluir en este periodo estudios facturables de los ejercicios 2014 y sobretodo del 2015.

Gráfico 8 . Actividad asistencial facturada a centros no pertenecientes al SMS y a particulares

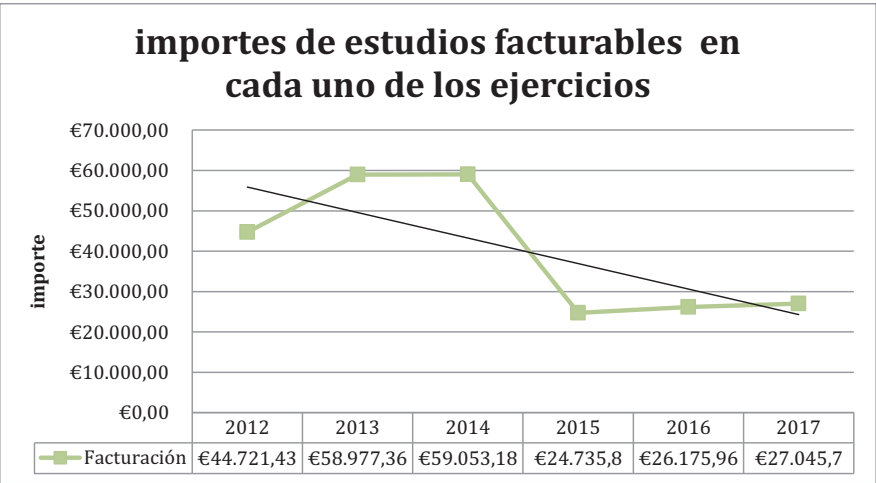


Gráfico 9. Cobros a terceros durante los ejercicios 2013-2017



Detrayendo el efecto de la facturación correspondiente a los estudios que debieron facturarse en sus respectivos ejercicios observamos en el Gráfico 11 que la tendencia es la misma que en años anteriores.

Gráfico 10. Importes estudios facturables en los ejercicios económicos 2012-2017



La explicación de esta tendencia con pendiente negativa viene dada por la disminución de las peticiones de estudios genéticos, citogenéticos y metabólicos de los Centros Sanitarios no pertenecientes al SMS (compañías privadas y Hospitales de otras CCAA) que tras la puesta en marcha de la cartera común básica han ido derivando a sus pacientes a los correspondientes laboratorios de referencia y pasando a ser excepcional el envío de muestras de otras CCAA directamente al Centro de Bioquímica y Genética Clínica.

Una excepción es el caso de la facturación a la Dirección General de Asistencia Sanitaria de Melilla, ya que el Centro de Bioquímica y Genética Clínica, concretamente su unidad de Metabolopatías, es la responsable de la realización del Programa de Cribado Neonatal (prueba de talón) a los recién nacidos de la Ciudad Autónoma desde el año 1978 hasta la actualidad.

V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL

LABORATORIO DE CITOGENÉTICA



Control y seguimiento de cultivos celulares



Montaje de la técnica de arrayCGH

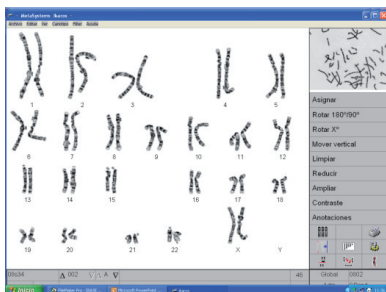
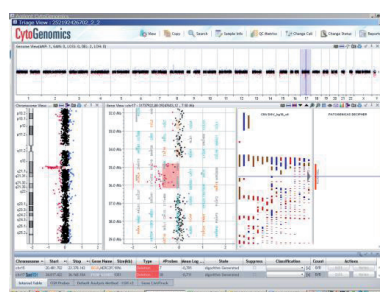


Imagen de los cromosomas en el cariotipador



Detección de una microdelección por aCGH

ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE CITOGENÉTICA

En la Sección 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 se asocian a discapacidad intelectual, malformaciones congénitas múltiples, rasgos dismórficos y 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 hacerse 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 más recientemente con el array de Hibridación Genómica Comparada (aHGC).

Las técnicas de **FISH** permiten la detección de alteraciones submicromosómicas dirigidas (microdeleciones, microduplicaciones, anomalías subteloméricas, etc.) y son de gran ayuda para la caracterización de anomalías cromosómicas estructurales, detectadas en el estudio del cariotipo convencional o molecular, así como para el estudio de mosaicismos.

La técnica de **aCGH** (microarray de Hibridación Genómica Comparada) también conocida como **cariotipo molecular**, ofrece una resolución aproximadamente 100 veces superior al cariotipo convencional permitiendo el diagnóstico de alteraciones submicroscópicas crípticas (variaciones en el número de copias) causantes de enfermedad. Esta técnica puede suponer un rendimiento de un 10% de diagnóstico extra en los pacientes que presentan discapacidad intelectual, anomalías congénitas y/o trastornos del espectro autista y cariotipo normal. Por ello, la sustitución de cariotipo, generalmente combinado con otras técnicas (FISH, MLPA), por la tecnología de aCGH tiene una clara justificación científica/asistencial puesto que permite un mejor aprovechamiento de los recursos económicos invertidos, medidos en forma del coste por anomalía detectada-diagnóstico. 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. En la siguiente tabla se muestran los distintos estudios citogenéticos que se llevan a cabo, en los distintos tipos de muestra.

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

Sección Citogenética		
ESTUDIO	TIPO DE MUESTRA	MÉTODO DIAGNÓSTICO
POSTNATAL	SANGRE PERIFÉRICA BIOPSIA PIEL	CARIOTIPO ALTA RESOLUCIÓN
		CULTIVOS
PRENATAL	LÍQUIDO AMNIÓTICO VELLOSIDAD CORIAL SANGRE CORDÓN RESTOS ABORTIVOS	CARIOTIPO CONVENCIONAL FISH ARRAY -CGH

Los análisis citogenéticos realizados durante el año 2017 se muestran en la siguiente tabla. En ella se recogen las muestras recibidas por tipo de tejido, los estudios realizados a éstas y el número total de anomalías y su porcentaje.

Tabla 2. Demanda y análisis realizados en el año 2017

Tipo de tejido	Muestras recibidas	Solo Cultivo celular	No crecimiento	Cariotipos	FISH	Array/CGH	Nº total anomalías	% con alteración
Sangre periférica	518	0	6	491	78	---	72	15,1%
Líquido amniótico	235	47	2	194	11	1	33	18,4%
Vellosidad corial	216	17	4	197	0	1	58	30,6%
Sangre de cordón	5	1	0	4	0	---	0	0%
Restos abortivos	59	---	---	---	---	18	2(+12 QF)	24%
Placenta	5	---	---	1	0	---	0(+1QF)	20%
ADN	937	---	---	---	---	911	75	11,2%
Biopsia de piel	7	3	---	1	0	3	0	0%
Células mesenquimales	12	---	---	6	---	---	0	0%
Total	1994			845	89	911	253	---

El estudio del cariotipo realizado en células mesenquimales corresponde a la colaboración en el ensayo clínico que se lleva a cabo en la Unidad de Terapia Celular y Trasplante Hematopoyético del HCUVA.

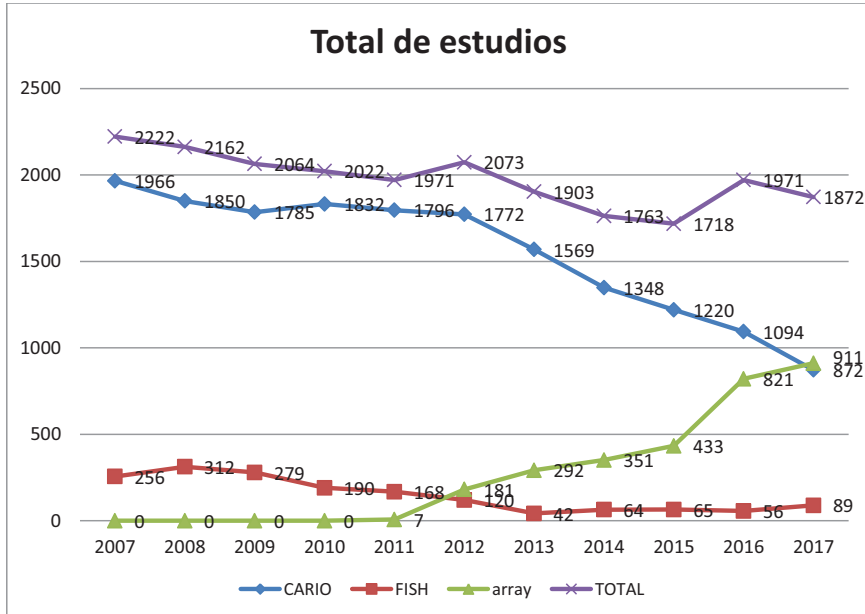
El número total de muestras analizadas (suma de cariotipo, FISH y array-CGH)

ha pasado de 1971 en 2016 a 1844 en 2017, lo que supone un ligero descenso de un 6,4% debido a la disminución de aproximadamente un 26 % en la demanda de estudios de cariotipo, tanto prenatales como postnatales, aunque la demanda de aCGH postnatal se han incrementado casi un 11%.

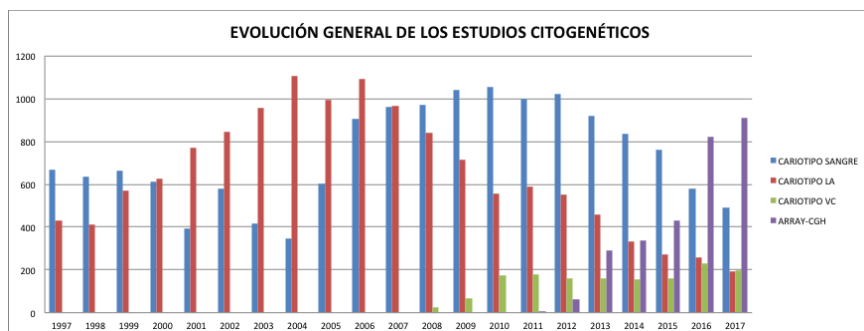
En el caso de los estudios postnatales hay una derivación cada vez mayor del cariotipo convencional al aCGH, tanto por parte de los facultativos clínicos solicitantes de estudios citogenéticos como por los propios facultativos del Centro, siempre que la sospecha clínica o indicación del estudio cumpla con los motivos establecidos para realizar el estudio mediante aCGH.

Como queda reflejado en las siguientes gráficas, desde la implantación de la técnica de arrayCGH los estudios realizados con esta técnica siguen incrementándose año tras año. Es de prever que esta tendencia siga puesto que está previsto incorporar, en el presente año, el aCGH también para los estudios prenatales en la cartera de servicios del Centro.

Grafica 1a. Evolución total de estudios citogenéticos en los últimos 10 años



Grafica 2b. Evolución total de estudios citogenéticos en los últimos 20 años



ESTUDIOS PRENATALES

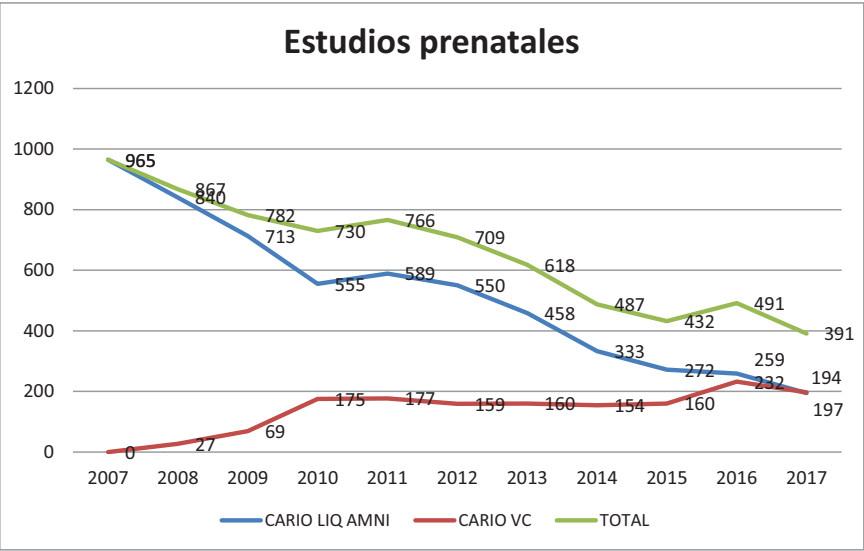
En la actualidad la amniocentesis transabdominal para la obtención de líquido amniótico es el procedimiento más utilizado para diagnóstico prenatal citogenético. Generalmente esta técnica invasiva se realiza entre las semanas 14-18, aunque el ginecólogo ocasionalmente puede indicarla cuando la gestación 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 11-13 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 positivo o NIPT (Non Invasive Prenatal Testing), indicando un riesgo incrementado de cromosopatía fetal.
- Hallazgos ecográficos anormales
- Resolución de un posible mosaicismo fetal detectado en estudio prenatal previo

Este año se observa una pequeña disminución en el número de estudios prenatales ,
igualándose los estudios realizados mediante vellosidad corial y líquido amniótico.

Gráfico 2. Evolución de los estudios prenatales en los últimos 10 años



Las anomalías cromosómicas detectadas en los estudios prenatales se recogen en las Tablas 3 (vellosidad corial) y 4 (líquido amniótico). El número de anomalías detectadas en vellosidad corial es considerablemente más alto que el detectado en líquido amniótico, siendo el número de muestras analizadas muy similar.

Tabla 3. Anomalías cromosómicas detectadas por cariotipo en velloidad corial

TIPOS DE ANOMALIAS VELLOSIDAD CORIAL	NUMÉRICA	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down: 35 S. Edwards: 10 S. Patau: 1 mos46,XY,t(1;7)(q41;q21)[25]/47,XY,t(1;7)(q41;q21),+18[5] 47,XY,+4 47,XY,+9		
POLIPLOIDIAS	Tetraploidias (mosaico):2 Triploidias: 2		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES			
TRANSLOCACIONES		46,XY,t(14;18)(q24.3;q21.3)mat 45,XX,rob(14;22)(q10;q10)pat 45,XY,rob(13;14)(q10;q10)mat	
DELECCIONES			46,XX,del(1)(q42.13q43)
DERIVADOS			46,XX,der(6)
Total: 58	53 (35 S. Down)	3	2

Tabla 4. Anomalías cromosómicas detectadas por cariotipo en muestras de líquido amniótico.

TIPOS DE ANOMALIAS L. AMNIOTICO	NUMÉRICA	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down (tris. primaria): 14 mos 47,XY,+21[18]/46,XY[15] 46,XX,rob(14;15)(q10;q10),+21 S. Edwards: 7 S. Patau: 1 Triploidias: 1		
POLIPLOIDIAS			
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	mos45,X[15]/46,X,i(X)(q10)[10]		
TRANSLOCACIONES		46,XX,t(5;18)(q?23.2;q12.2) 46,XY,t(1;7)(q41;q21)mat	
DELECCIONES			46,XX,del(7)(q31.3;q33)dn 46,XX, del(4)(p16.3p16.3)
DERIVADOS			46,XX,der(10)t(4;10)(p16.1;q26.3)pat 46,XX,der(8)del(8)(p23.1)dup(8)(p11.2p23.1) 46,XY,der(7).
Total: 33	26 (16 S. Down)	2	5

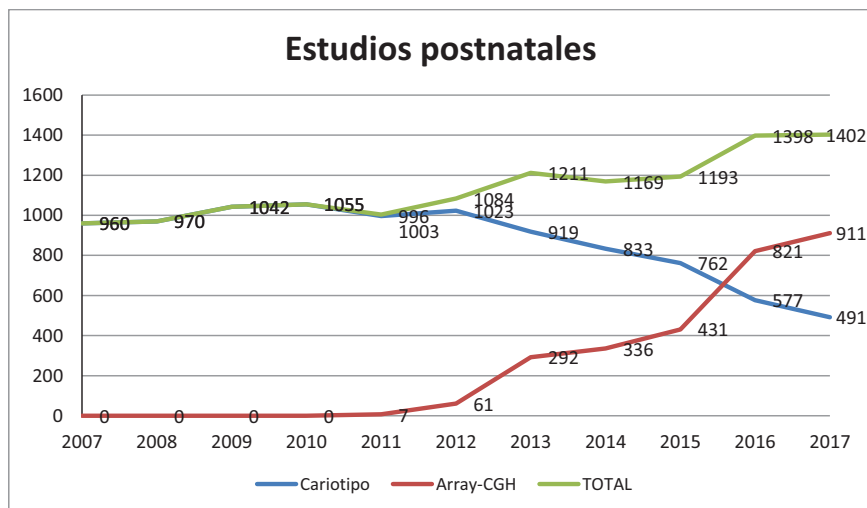
ESTUDIOS POSTNATALES

El motivo de solicitud para la realización de un estudio de cariotipo postnatal puede ser por:

- 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
- Previo a TRA

La introducción del array-CGH ha permitido que el número de estudios postnatales se hayan incrementado a partir del año 2013. El descenso en el número de cariotipos ha sido contrarrestado por un mayor incremento en el análisis por array-CGH (Gráfico 3).

Gráfico 3. Evolución de los estudios postnatales en los últimos 10 años



Cariotipo

Las anomalías cromosómicas detectadas mediante cariotipo en el año 2017 en los estudios postnatales se muestran en la Tabla 5. En la tabla quedan recogidas los

diagnósticos realizados tanto a probandos como a familiares. El porcentaje de anomalías registrado es superior al de otros años.

Tabla 5. Anomalías cromosómicas detectadas por cariotipo en el año 2017 en muestras postnatales

TIPOS DE ANOMALIAS POSTNATAL	NUMÉRICA (nº de casos)	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	S. Down (tri. Primaria):15 S.Down en mosaico:3 46,XX,rob(14;21)(q10;q10),+21 mos 46,XX,i(21)(q10)/46,XX		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	47,XXY (S.Klinefelter):4 47,XXY:1 mos 47,XXY/46,XX 47,XXX:3 (8) S.Turner : 45,X mos 45,X/46,XX:2 46,X,i(X)(q10) mos 45,X/46,X,i(X)(q10):2 46,X,idi(Y)(q11.721)/45,X: 2		
TRANSLOCACIONES		RECIPROCAS: t(17;22)(p11.2;q13.3) t(2;10)(q31.1;q25.3) mos 46,XY,t(2;2)(p11.2;p25)/46,XY	der(2)t(2;17)(q37.3;q25.3) der(2)t(2;4)(q37.3;p16.3)
INVERSIONES		ROBERSONIANAS: 10 inv(12)(p11.2;q13.3) inv(3)(p14.1;q25.1) inv(6)(p25.1;q15) inv(12)(q13.1;q21.2)	
INSERCIONES		ins(1)(p36.2;q41q32.2)	
MARCADORES EXTRAS			47,XX,+idic(15)(q13.2)dn 47,XY,+mar
DELECIONES			del 4p16.3 del(11)(q22.2;q23.3) del(22)(q11.2;q11.2): 2 del(18)(p11.21)dn del(16)(p13.3;p13.3) del(22)(q13.3;q13.33) del(6)(q27q27)
DUPLICACIONES			dup(X)(p22.31p22.31) dup(15)(q11.2;q11.2) dup(7)(q11.23q11.23)
ANILLOS			46,XX,r(9)(p24q34) mos 46,X,+r/45,X
Total: 72	37 (20 S. Down)	18	17

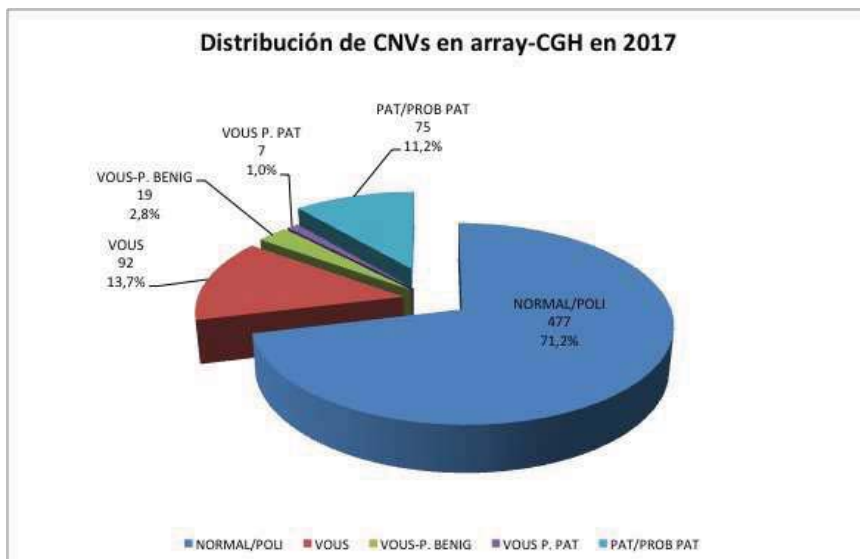
Array-CGH

Las indicaciones para solicitar un estudio de arrayCGH postnatal son:

- Discapacidad intelectual
- Trastorno generalizado del desarrollo (TGD)/ Trastornos del espectro autista (TEA)
- Retraso psicomotor (retraso del lenguaje, hipotonía)
- Malformaciones congénitas múltiples o malformación mayor
- Nacido muerto o muerto perinatal

El número total de muestras analizadas por array-CGH ha sido este año de 911, de éstas 670 corresponden a probandos. El resto corresponde a familiares y caracterización de anomalías. Se han detectado un total de 75 CNVs (variaciones en el número de copias) asociadas con patología (11,2%) , 118 de significado clínico incierto (17,6 %) y 477 probandos con CNVs sin aparente relevancia clínica (71,2%) (Gráfico 4).

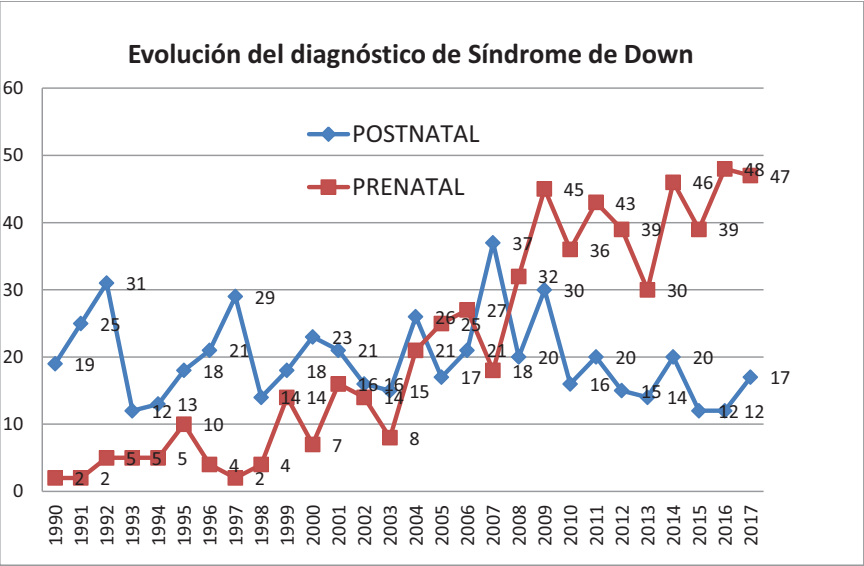
Gráfico 4. Distribución de las CNVs detectadas mediante técnica de array-CGH en 2017



HISTÓRICO DEL DIAGNOSTICO DE SÍNDROME DE DOWN

En el gráfico 5 podemos observar claramente el incremento en la detección prenatal del Síndrome de Down y la disminución del nacimiento de niños con este síndrome a partir del año 2007, cuando se implanta el screening combinado del primer trimestre en nuestra Región .

Gráfico 5. Evolución del diagnóstico de S.Down desde 1990 a 2017

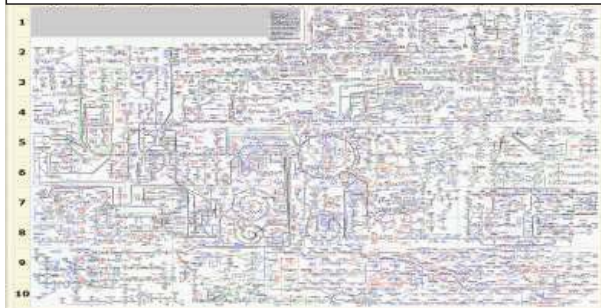


LABORATORIO DE METABOLOPATÍAS



Imagen parcial del laboratorio. Fase pre analítica.

Metabolismo humano



Espectrómetro de Masas en tándem

ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE 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 Acreditación 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 40 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.

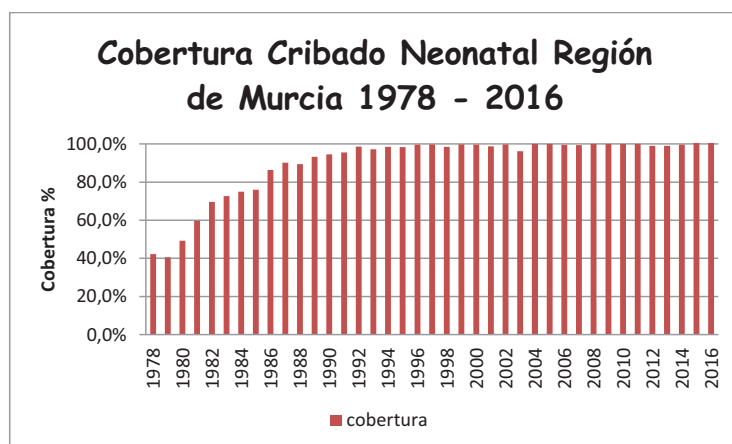
Desde 2007, la sección Metabolopatías realiza el diagnóstico precoz de más de 30 enfermedades metabólicas, entre las que se incluyen fibrosis quística, hipotiroidismo congénito primario, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-Hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo 1 (GA-I) y fenilcetonuria. Y desde marzo de 2016 se realiza también la detección de hemoglobinopatías, patologías 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 las enfermedades anteriormente mencionadas (a excepción de las hemoglobinopatías) que se realizan 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.

1. CRIBADO NEONATAL

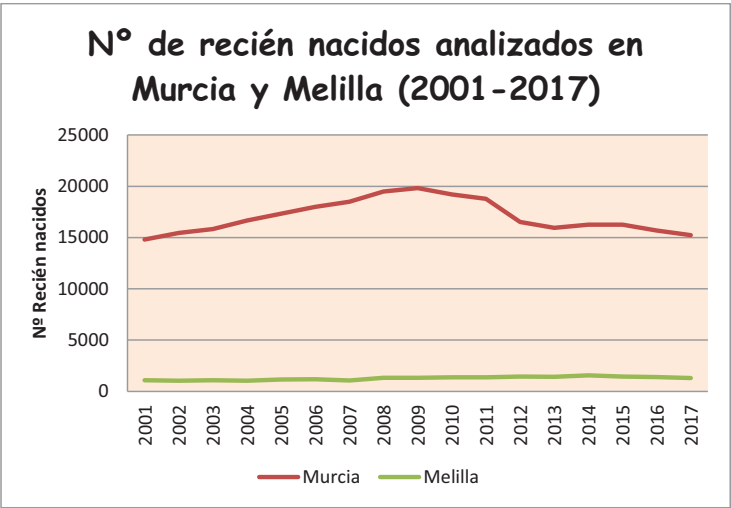
El programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se encarga de analizar las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de filtro procedentes de todos los recién nacidos de nuestra Región y de la Ciudad Autónoma de Melilla. El objetivo del programa es dar cobertura a toda la población neonatal, consiguiéndose que dicho objetivo se haya cumplido en los últimos 24 años (figura 1)

Figura 1



La evolución, en el periodo 2001-2017, 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 2017 en el programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se han analizado muestras correspondientes a 16.544 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	15.233
Melilla	1.311

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

Figura 3

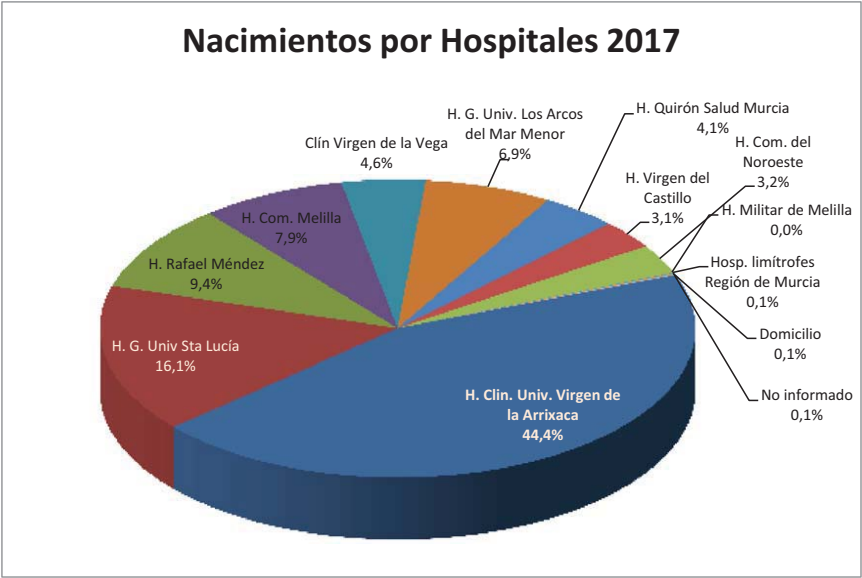


Tabla 2. Distribución de los nacimientos en la Región de Murcia

Nº R.N.	Hospitales y Clínicas
7.339	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2.659	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
1.563	Hospital Rafael Méndez (Lorca)
1.309	Hospital Comarcal de Melilla
753	Clínica Virgen de la Vega
1.145	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
686	Hospital Quirón Salud Murcia
517	Hospital Virgen del Castillo (Yecla)
528	Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca)
2	Hospital Militar de Melilla
14	Hospitales limítrofes de la Región de Murcia
16	Domicilio
13	No informado

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 y hemoglobinopatías.

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
	HEMOGLOBINOPATIAS	Hbs S, C, D, E y otras	EC
	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

EC: electroforesis capilar

(*) 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.

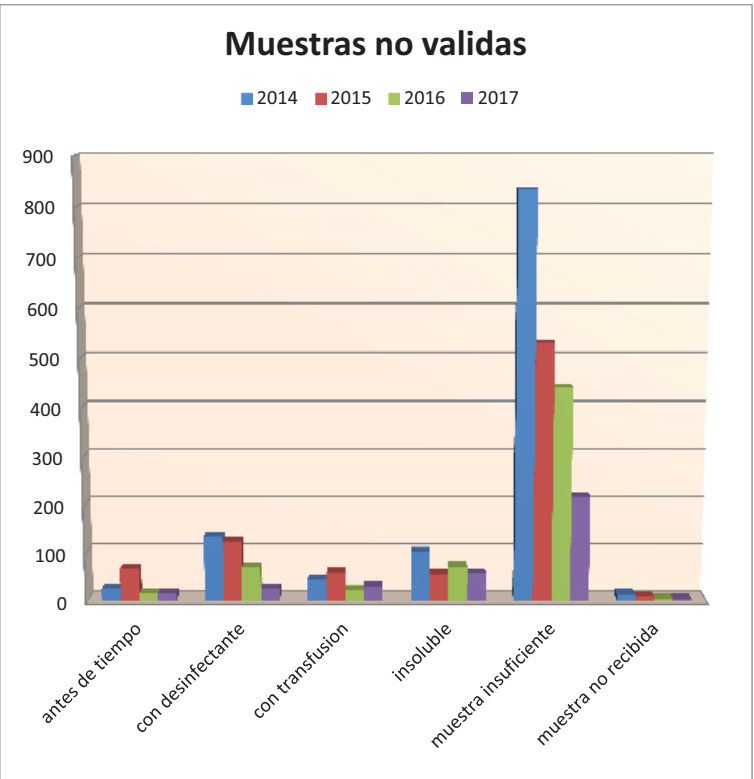
1.1. PETICIÓN DE NUEVA MUESTRA:

De un total de 16.544 primeras muestras de sangre impregnada en papel, el número de muestras rechazadas para su análisis durante el año 2017 por mala impregnación y otras causas están resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4. Muestras no validas 2017

CAUSA	
ANTES DE TIEMPO	14
CON DESINFECTANTE	24
CON TRANSFUSION	28
INSOLUBLE	56
PAPEL MAL IMPREGNADO	216
NO RECIBIDA	3
Total	341

Figura 4. Comparación muestras no válidas 2014 - 2017



Se ha producido un descenso del 44.7% del número de muestras no válidas respecto de 2016, siendo muy notable el descenso de muestras con desinfectante (65.2%) y mejorando el número de muestras insuficientes en un 50.9%.

También se solicita nueva muestra en el caso de partos prematuros (menos de 36 semanas de gestación) y gemelos del mismo sexo. En el 2017 se han solicitado 888 muestras lo que ha supuesto un descenso del 20.5% con respecto al 2016.

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 metabolopatías 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 5. Estudios Selectivos

METABOLITOS	ENFERMEDAD	MÉTODO	MUESTRA
AMINOÁCIDOS	AMINOACIDOPATÍAS ACIDURIAS ORGÁNICAS	CROMATOGRAFÍA 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

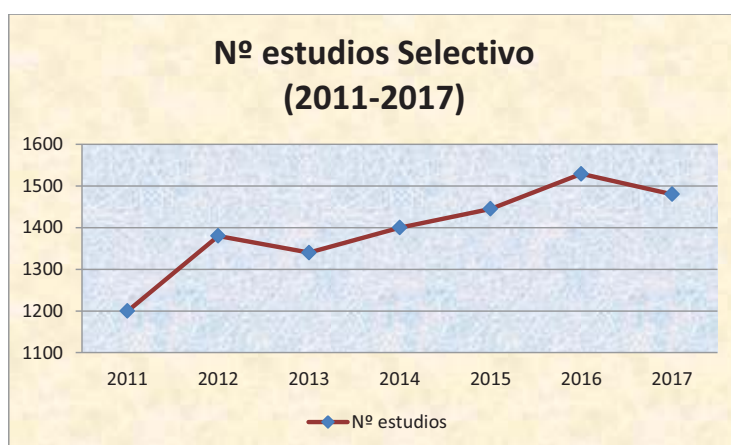
LACTATO Y PIRUVATO	ACIDOSIS LÁCTICA CONGÉNITA, ACIDURIAS ORGÁNICAS, ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTO- MÉTRICO	S, P, LCR
β-HIDROXIBUTIRATO Y ACETOACETATO	ACIDURIAS ORGÁNICAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTO- MÉTRICO	S,P,LCR
AC. GLUTÁRICO	ACIDURIA GLUTÁRICA	GASES-MASAS(GC-MS) MS/MS	S, P, 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	CROMATOGRFÍA 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 2017 fueron atendidos 707 pacientes para estudios selectivos de alteraciones hereditarias del metabolismo, actividad incluida en la labor asistencial de la Unidad de Metabolopatías , dirigida a los distintos Servicios Sanitarios de la Región y limítrofes. De los cuales:

- 538 son pacientes con sospecha clínica/bioquímica de alteración hereditaria del metabolismo a los que se ha solicitado estudio para el diagnóstico de dichas enfermedades.
- 169 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 6 años de los estudios realizados a pacientes remitidos a la Sección de Metabopatías.

Figura 5



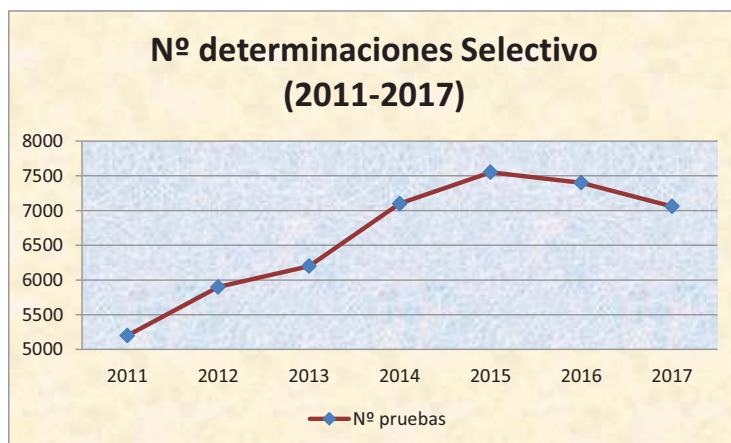
El número de determinaciones realizadas durante 2017 a pacientes remitidos a la Unidad de Metabopatías con sospecha clínica/bioquímica de alteración hereditaria del metabolismo y en tratamiento, se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Determinaciones realizadas en el año 2017

Estudio de Enfermedades metabólicas	Nº Determ.
Metabolismo intermediario y β-oxidación de ácidos grasos	
Acilcarnitinas (MS/MS)	2079
Aminoácidos (Cromatografía Intercambio Iónico)	826
Ácidos Orgánicos (GC/MS)	479
Estudio preliminar de enfermedades mitocondriales:	

Lactato (Enzimático)	251
Piruvato (Enzimático)	226
Betahidroxibutirato (Enzimático)	15
Betahidroxibutirato/Acetoacetato (Enzimático)	15
Screening enfermedades lisosomales:	
Glucosaminglicanos (DMB): Espectrofotometría UV-Vis.	122
Mucopolisacáridos (Electroforesis acetato de celulosa)	2
Oligosacáridos (Cromatografía placa fina)	106
Estudios para deficiencia de Biotinidasa:	
Biotinidasa cualitativa (colorimetría)	363
Biotinidasa cuantitativa (Espectrofotometría UV-Vis)	11
Estudio de la deficiencia de la sulfito oxidasa:	
Sulfitest (Test cualitativo)	137
Screening de la deficiencia de la Adenilosuccinato liasa:	
Test Saicar (espectrofotometría UV-Vis)	157
Estudio galactosemia (def. Galactosa-1-P-uridil tranferasa):	
Galactosa 1-fosfato eritrocitaria (Enzimático)	33
Hemoglobina (tira reactiva)	33
Pruebas bioquímicas en orina:	
Cistina (Test de Brand): colorimetría	436
Creatinina (tira reactiva)	746
pH (potenciometría)	748

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



En el año 2017 se han detectado un total de 28 afectos de Enfermedades Hereditarias del Metabolismo, además de 5 de Fibrosis Quística (FQ) y 2 de Hemoglobinopatías (Tabla 7).

Tabla 7. Casos detectados durante 2017 (se incluye cribado neonatal y estudios selectivos).

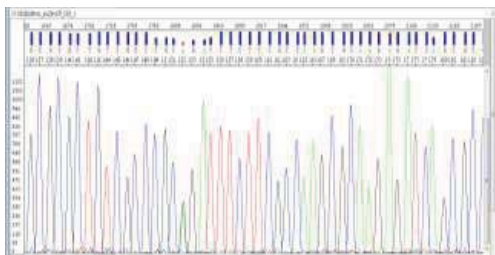
Alteración	Nº de casos
Hipotiroidismo Congénito Primario	9
Hipertiropinemias	2
Hiperfenilalaninemia	2
β -Metilcrotonilglicinuria	2
Déficit de Biotinidasa	1
VLCAD	1
Enfermedad Mitocondrial. Déficit CoQ10	1
Cistinurias	
Tipo I	2
Cistinuria-lisinuria	4
Galactosemia (déficit GAL1PUT)	1
IsobutirilCoA.Deshidrogenasa deficiencia	1
Aciduria Argininosuccínica	1
Citrulinemia tipo I	1
 Fibrosis Quística	 5
Estado portador Hb C	29
Estado portador Hb S	30
Estado portador Hb D	3
Rasgo drepanocítico S/C	1
C/ $\delta\beta$ 0Talasemia	1

Todas las alteraciones han sido confirmadas mediante estudios enzimáticos y/o moleculares.

LABORATORIO GENÉTICA MOLECULAR



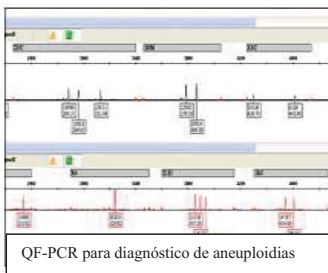
Preparación de las muestras de ADN



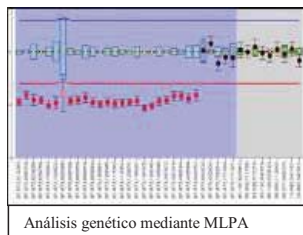
Electroferograma. Secuenciación Sanger



Tecnología NGS. Miseq de Illumina



QF-PCR para diagnóstico de aneuploidias



Análisis genético mediante MLPA

ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE GENÉTICA MOLECULAR

La función principal de la Unidad de Genética Molecular (UGM) es el estudio de determinadas enfermedades genéticas aplicando diferentes técnicas de análisis molecular y genómico (Tabla 1). La aplicación de estas técnicas permite realizar el diagnóstico prenatal y postnatal de individuos afectados de una enfermedad molecular, así como la detección de portadores asintomáticos que pueden transmitirla a su descendencia.

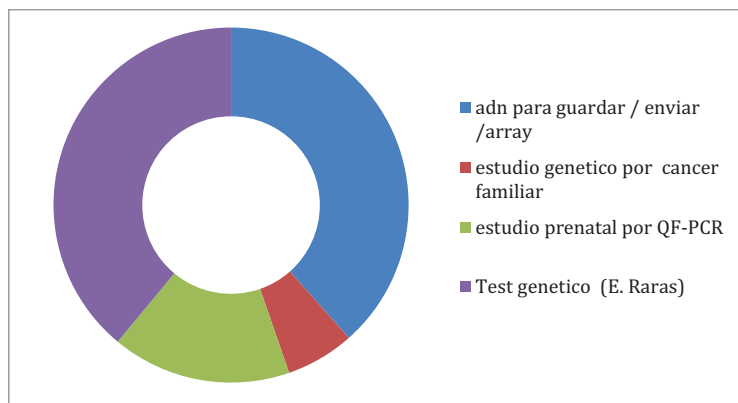
Tabla 1: Técnicas básicas utilizadas en la Unidad de Genética Molecular

Genética Molecular
MÉTODO DIAGNÓSTICO (PARA MUESTRAS DE ADN PRENATALES Y POSTNATALES)
QF-PCR para detección de aneuploidias cromosómicas
MLPA para detección de deleciones/duplicaciones
Secuenciación por NGS (Secuenciación masiva)
Secuenciación Sanger
Análisis de expansión de tripletes
Estudios de microsatélites mediante PCR múltiplex
PCR fluorescente multiplex.
Estudios de inactivación y de DUP (Disomía uniparental)

Esta Unidad también tiene amplia experiencia en el abordaje del análisis genético de los síndromes de predisposición al cáncer hereditario. Entre un 5-10% de todos los cánceres presentan un componente hereditario de alta penetrancia como consecuencia de mutaciones germinales en genes responsables de los síndromes de predisposición hereditaria. Por ello, las técnicas de diagnóstico genético se centran en el análisis de alteraciones genéticas en la línea germinal (mutaciones puntuales y grandes reordenamientos) en aquellos genes responsables de síndromes de sospecha de cáncer hereditario

A grandes rasgos, la distribución de los análisis realizados durante el 2017 se muestra en la siguiente Figura.

Figura 1. Distribución de las muestras recibidas en la U. de Genética Molecular en 2017



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. Además, cada vez es mayor el número de enfermedades dependientes de un diagnóstico molecular para ser identificadas con la precisión que permita emplear tratamientos específicos adecuados a cada caso, este es el objetivo de la **medicina personalizada**, por tanto es evidente que la genética molecular es esencial en los procesos de diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de los tratamientos y terapias adecuadas a cada caso, tanto de las enfermedades comunes como de las denominadas “**enfermedades raras**”. Además, el conocimiento de la alteración genética desencadenante de una patología, resulta imprescindible en la toma de decisiones vinculadas al consejo genético y a las opciones reproductivas

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

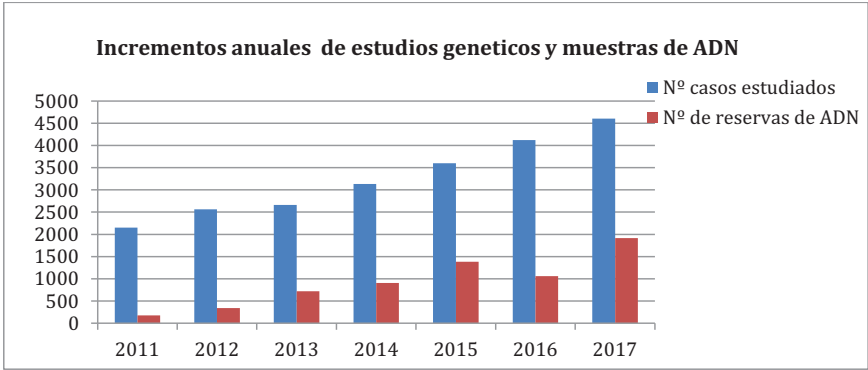
considerada la técnica *Gold Estándar* para detectar este tipo de mutaciones (cambio de un nucleótido por otro, o pequeñas deleciones e inserciones). Durante este año, esta tecnología nos ha permitido el diagnóstico mediante secuenciación completa o de exones específicos de aproximadamente 70 genes diferentes. No obstante, esta técnica presenta limitaciones cuando la región a secuenciar es grande, en cuanto a su laboriosidad, o cuando se tiene que abordar una enfermedad genéticamente heterogénea. El hito más destacable realizado en la UGM durante el año 2017, tenemos que atribuírselo a los avances y las nuevas perspectivas en el campo de la secuenciación con la incorporación de la **tecnología de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS: Next Generation Sequencing)** a la práctica asistencial. La NGS permite la secuenciación rápida de miles de millones de pares de bases de ADN de un individuo y proporciona un aumento del rendimiento diagnóstico con unos costes económicos y en tiempo de respuesta considerablemente más reducidos. Actualmente la NGS se suele utilizar como método de cribado de SNV (Single Nucleotide Variation) o indels (pequeñas inserciones/deleciones) para su posterior confirmación con secuenciación Sanger.

Durante el año 2017, además de la utilización rutinaria de la NGS para el estudio del cáncer familiar que se inició el año anterior, se ha implementado de la tecnología Multiplicom para el análisis completo de los genes responsables de la Distrofia muscular de Duchenne (DMD), Fibrosis Quística (CFTR) y Fiebre mediterránea Familiar (MEFV). También es importante destacar el diseño propio de un panel NGS de “Enfermedades Raras”, para el estudio de aproximadamente más de 30 enfermedades de origen genético que con mayor frecuencia se solicitan y se externalizan en nuestra Región. Esto nos permitirá aumentar la eficacia en el diagnóstico genético y optimizar el aprovechamiento de los recursos del SMS. Actualmente, en la cartera de servicios del CBGC hay incluidas más de 50 enfermedades raras de origen molecular y con este nuevo panel de NGS se podrán abordar alrededor de 30 nuevas enfermedades.

La implementación de todas estas mejoras tecnológicas ha supuesto un incremento, año tras año, de la demanda de estudios genéticos y por tanto del número de patologías diagnosticables en nuestro Centro, lo que ha llevado a ampliar

continuamente la cartera de servicios de la Unidad, siguiendo siempre las *guidelines* de las principales sociedades científicas de genética a nivel internacional. El aumento constante de los estudios genéticos realizados en los últimos años queda reflejado en la siguiente figura.

Figura 2. Incrementos anuales de estudios genéticos y extracciones de ADN con otros fines.



La actividad asistencial realizada en el año 2017 y el número de casos detectados con alteraciones moleculares o variantes genéticas causantes de enfermedad se muestra en la Tabla 1.

Se han realizado un total de 4602 estudios a 4918 muestras recibidas, identificándose 247 variantes genéticas asociadas a patología, además de la detección del estado de portador de distintas enfermedades de origen genético. Ello supone un **incremento de actividad, con respecto al año anterior, de alrededor del 30 % de muestras procesadas y del 18 % de pruebas genéticas y genómicas realizadas.**

Se han identificado un total de 247 alteraciones moleculares o variantes genéticas causantes de enfermedad, además de la detección de portadores de diferentes trastornos de origen genético. Al tratarse de patologías con base genética y por tanto

hereditaria, en la unidad de Genética Molecular (GM) se ha ido generando un registro de estas familias afectadas y/o portadoras de nuestro entorno.

Tabla 2: Estudios de genética molecular y casos positivos detectados en 2017

ESTUDIOS GENÉTICA MOLECULAR 2017		
PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS	Nº de estudios	Casos positivos
QF-PCR Prenatal	470	73
QF-PCR Postnatal	385	15
Acondroplasia	6	5
Análisis mutación prevalente gen FGFR3		
Angelman	9	2
Identificación de deleciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA		
Angioedema hereditario	1	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SERPING1 por MLPA		
Beckwith Wiedemann	24	3
Identificación de del/dup genes KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C por MLPA		
Análisis metilación genes KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C		
Cardiopatías (mutación familiar)	67	33
Charcot Marie Tooth	24	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen PMP22 por MLPA		
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	4	3
Secuenciación completa del gen LCHAD		
Análisis mutación Q510E por secuenciación exón del gen LCHAD (Exón 15)		
Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	1	1
Secuenciación completa del gen MCAD		
Análisis mutación K304E por secuenciación exón 11 del gen MCAD (Exón 11)		
Disomía Uniparental Cromosoma 14	13	
Disomía Uniparental Cromosoma 15	3	
Disomía Uniparental Cromosoma 7	3	
Disomía Uniparental Cromosoma 20	1	
Displasia Ectodérmica (genes EDA,EDAR,EDARAD,p63,WNT10A)	28	8
Distrofia Miotónica de Steinert	17	9
Análisis repeticiones CAG en el gen DMPK		
Distrofia muscular de cinturas por deficiencia de Miotilina	18	5
Secuenciación completa del gen MYOT		
Distrofia Muscular de Duchenne	48	
Secuenciación completa del gen DMD		
Distrofia muscular Oculofaríngea	17	

Análisis repeticiones CGC en el gen PABPN1 /(PABP2)		
Ehlers Danlos	19	12
Galactosemia	3	2
Secuenciación completa del gen GALT		
Fibrosis Quística		8 (+ 64 port)
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	1570	
Secuenciación completa del gen CFTR	141	
Identificación de delecciones/duplicaciones por MLPA	58	
Fiebre Mediterránea Familiar	19	2
Análisis mutaciones prevalentes gen MEFV		
Secuenciación completa del gen MEFV		
Inactivación Cromosoma X	6	1
Infertilidad Masculina	111	3
Análisis microdelecciones del cromosoma Y por PCR multiplex (SRY/AZF)	19	
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR		
Legius	1	
Microdelección 22q11	63	4
Identificación de delecciones/duplicaciones mediante MLPA		
Estudio familiar mediante FISH		
Neurofibromatosis tipo I	24	4
Marfan	2	
Noonan	36	5
Secuenciación completa del gen PTPN11		
Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)	44	9
Análisis mutación prevalente gen HMBS		
Secuenciación completa del gen HMBS		
Prader-Willi	36	1
Identificación de delecciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA		
Retraso Mental Ligado al X	4	
Identificación de delecciones/duplicaciones en el cromosoma X por MLPA		
Rubinstein Taybi	4	
Identificación de del/dup en genes CREBBP/EP300 por MLPA		
Silver Russell	24	2
Identificación de del/dup genes KCNQ10T1, H16 y CDKN1C por MLPA		
Análisis metilación genes KCNQ10T1, H19 y CDKN1C		
Simpson-Golabi-Behmel	1	
Identificación de delecciones/duplicaciones en el gen GPC3 por MLPA		
Sotos	3	
Identificación de delecciones/duplicaciones en el gen NSD1 por MLPA		
Estudio familiar mediante FISH		
Talla baja idiopática		

Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SHOX por MLPA	29	2
Williams	4	
Identificación de deleción 7q11 mediante MLPA		
Estudio familiar mediante FISH		
Wilson	17	
Secuenciación completa del gen ATP7B		
X Frágil	766	2(+15 portador)
Análisis repeticiones CGG gen FMR-1		
Xeroderma Pigmentosa	5	3
NGS Panel Displasias Ectodérmicas (panel de 96 genes)	16	
NGS Secuenciación gen CFTR (Multiplicom)	38	(6 port)
NGS Secuenciación gen MEFV (Multiplicom)	10	3
TOTAL ESTUDIOS SINDROMES GENÉTICOS	4212	220 (+ 70 port FQ)
SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO		
Neoplasia endocrina múltiple tipo I	33	
Secuenciación completa del gen Menin (MEN1)		
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA		
Neoplasia endocrina múltiple tipo II	13	1
Secuenciación completa del gen RET		
Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch)	113	15
Oligodendroglioma	14	
Deleción 1p/19q por MLPA (somática)		
Poliposis adenomatosa familiar	71	1
Secuenciación completa del gen APC (Forma dominante)		
Secuenciación completa del gen MYH (MUTYH) (Forma recesiva)		
Cáncer gástrico difuso hereditario	1	
Síndrome de Cowden	15	
Secuenciación completa del gen PTEN		
Cáncer de mama y ovario hereditario	1	
Secuenciación completa genes BRCA1 y BRCA2		
Paraganglioma familiar	6	2
Secuenciación completa genes SDHA, SDHB y SDHDB		
Síndrome de Peutz Jeghers	3	1
Secuenciación completa gen STK11		
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA		
Síndrome Tumoral Hamartomatoso asociado a PTEN	15	
Secuenciación completa gen PTEN		
NGS Cáncer Hereditario	105	7

NGS panel de 94 genes: AIP, ALK, APC, ATM, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, BUB1B, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN1C, CDKN2A, CEBPA, CEP57, CHEK2, CYLD, DDB2, DICER1, DIS3L2, EGFR, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, EXT1, EXT2, EZH2, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANGC, FANCI, FANCL, FAMCM, FH, FLCN, GATA2, GPC3, HNF1A, HRAS, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NSD1, PALB2, PHOX2B, PMS1, PMS2, PRF1, PRKAR1A, PTCH1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, RHBDF2, RUNX1, SBD5, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SLX4, SMAD4, SMARCB1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC.		
TOTAL ESTUDIOS CANCER HEREDITARIO	390	27
TOTAL ESTUDIOS GENETICA MOLECULAR	4602	247
Extracción, valoración y almacenamiento de ADN	1915	

El número de solicitudes para el estudio de la **Fibrosis Quística (FQ)** y del **X-Frágil** siguen incrementándose notablemente durante los últimos años debido al aumento de las peticiones procedentes de la Unidad de Reproducción Asistida del HCUVA. Con respecto a la FQ, se han realizado un total de 1570 estudios lo que supone un incremento >200% con respecto al año 2016. Y los análisis del **X-Frágil** se han incrementado un 33,3% con respecto al año anterior. No obstante, se han mantenido los tiempos de respuesta (Tabla 3) para estos estudios y otros, como la QF-PCR y secuenciación Sanger, incluidos dentro del alcance de la acreditación.

Tabla 3: Muestras recibidas y tiempos de respuesta para distintos estudios.

MUESTRAS RECIBIDAS Y TIEMPOS DE RESPUESTA (2017)									
	Casos	Respuesta (días)	QF-PCR (prenatal/postnatal)	FRAX	FQ (EU2)	Sanger CFTR (Completa/familia)	Sanger Alcanice (Completa/familia)	NGS (*)	Total
Prenatal	153	3,35							
Post-Natal	134	2,61	287	207 (35,84d)	539 (28,30d)	45 (83,71d)	106 (74,04d)	66 (115,96d)	1250
Aborto	8	2,5							
Prenatal	171	3,12							
Post-Natal	158	3,34	329	223 (36,45d)	565 (18,08d)	51 (61,39d)	63 (50,32d)	75 (162,18d)	1306
Aborto	19	6,57							
Prenatal	94	3,32							
Post-Natal	85	5,14	179+60=239	159 (34,06d) +59=218	344 (30,33 d) +122=466	31 (33,40d) +10=45	11 (25,78d) +80=91	39 (84,5d)	1098
Aborto	9	9,7							
			855	648	1570	141	260	180	3654
Prenatal (3,25d)				32,88 días	25,08 días			135,33 días	
Postnatal (4,2d)									

Hay que destacar que la utilización de la NGS se ha establecido como método de análisis de cáncer hereditario, incrementándose a más del doble los estudios realizados con respecto al año anterior. Es de esperar que, durante los próximos años,

la mayoría de las patologías que actualmente se resuelven mediante secuenciación Sanger, se aborden mediante esta nueva tecnología.

En referencia a la técnica del MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification), se ha incrementado el número de nuevas enfermedades originadas por duplicaciones/delecciones que pueden diagnosticarse, incluyendo, entre otros, el estudio de los siguientes genes: SHOX, MECP2, JAG1, NSD1, TCOF1, RAI1, CREBBP/EP300, HPRT1, SERPING1 y GPC3/CPC4. Además, mediante una modificación de la técnica de MLPA, “la MS-MLPA” (Methylation-Specific MLPA), la UGM ha incorporado recientemente el estudio de nuevas enfermedades de impronta, como son: Síndromes Prader Willi/Angelman like, Deficiencia Intelectual FRAXE (gen AFF2), Síndrome de Becwith Wiedeman, Síndrome de Silver Russell, Síndrome de Temple y Disomías Uniparentales 7, 6 y 20.

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 Región, el análisis de estos datos nos ha permitido contribuir con ello al estudio sobre la prevalencia de las Enfermedades Raras de la Región de Murcia.

Además, los facultativos de esta Unidad han participado en congresos nacionales e internacionales en la difusión de su actividad profesional (ver apartado actividad científica) y en diversos proyectos de investigación financiados por diferentes organismos nacionales en colaboración con otros centros de investigación y de diagnóstico molecular similares al nuestro. La experiencia acumulada nos ha convertido en un referente nacional para algunas de estas patologías como la displasia ectodérmica y el cáncer familiar.

VI 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.euroispi-accreditation.org)

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

Ref.: CLCJ/6855. Fecha de emisión 06/11/2014

Código Validación Electrónica: s04Z99c7A/h92028m

La vigencia de la acreditación y del presente certificado 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

*Actualmente se denomina GenQA.

Tabla 2. Programas de Intercomparación del área de Metabolopatías.

ORGANIZADOR	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	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 y TSH: 1997 IRT:2007	1998	1998	1998	2008
MAGNITUDES	Aminoácidos: fenilalanina, tirosina, valina, leucina+isoleucina, metionina, citrulina, arginina, alanina, 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	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 2017 se han obtenido los siguientes resultados en los siguientes indicadores:

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.

El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2017 ha sido:

Región de Murcia 2017:	98.77%
Melilla 2017:	38.74%

Respecto a 2016, este indicador ha mejorado un 0.8% en las muestras recibidas de la Región de Murcia y ha descendido un 1.9% en las muestras procedentes de la Ciudad Autónoma de Melilla.

Desglosado por hospitales sería como en la figura 1

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



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 2016 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2017:** 1.60%
- ✓ **Melilla 2017:** 4.06%

Este indicador ha mejorado un 100.6% respecto al año 2016, alcanzándose el nivel aceptable en las muestras recibidas de las maternidades de la Región de Murcia. En el caso de las muestras recibidas de la Ciudad Autónoma de Melilla también se ha mejorado este indicador en un 25.9% respecto al año pasado aunque no se llega a

alcanzar el nivel aceptable exigido, ya que dichas muestras son tomadas en los distintos Centros de Salud de Melilla.

Este parámetro es importante ya que reducir el número de muestras no válidas para su análisis supondría 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 2. Porcentaje de muestras no válidas por hospitales.



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 2016 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2016:** 96.04% < 4 días
- ✓ **Melilla 2016:** 38.06% < 4 días

La muestra de sangre impregnada en papel se envía desde las distintas maternidades de la Región de Murcia. Se ha conseguido mejorar el indicador un 1.9% respecto a 2016, alcanzando el nivel aceptable exigido. Con respecto a la Ciudad Autónoma de Melilla este indicador se ha mejorado un 8.8% aunque aún está muy lejos del nivel aceptable. Esto es debido a que las muestras son enviadas por los padres mediante correo ordinario.

Figura 3. Porcentaje de muestras que tardan menos de 4 días en llegar al laboratorio desde la toma de muestra por hospitales.



En el último año se han conseguido mejorar los indicadores de calidad del Programa de Cribado Neonatal en cuanto a la toma, calidad y transporte de la 1ª muestra en las plantas de maternidad, con el beneficio que ello supone para acortar el tiempo en obtener un diagnóstico. Ello ha sido gracias a las acciones formativas y correctoras

realizadas y a la colaboración de la DGAS y al personal sanitario encargado de la toma y transporte de las muestras.

Tabla 1. Evolución de los indicadores de calidad en el año 2017

INDICADORES 2017	primer trimestre 2017	segundo trimestre 2017	tercer trimestre 2017	cuarto trimestre 2017
1,a Participación	99,99	99,99	99,99	99,99
1,b. tiempo de toma de muestra (% de muestras que se toman entre las 24-72 horas)	99.01	98.79	98.43	98.84
1,c. calidad de la muestra (% de muestras no válidas)	2.20	1.54	1.44	1.23
1,d trazabilidad (% de muestras de las que se conoce el resultado final del proceso)	99.63	98.96	86.82	94.57
2,a tiempo de recepción de muestras en el laboratorio (% de muestras recibidas en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 3 días tras la extracción)	92.32	92.57	93.37	93.46
2,a tiempo de recepción de muestras en el laboratorio ((% de muestras recibidas en el laboratorio antes de que hayan transcurrido 4 días tras la extracción))	96.60	96.81	96.27	96.55
3,a tiempo de respuesta del laboratorio (% de muestras finalizadas (con fecha de conclusión para el ms) a los 3 días de haberse recibido	97.37	92.69	97.31	97.68
3,b edad del recién nacido a la obtención del resultado en primera muestra (% de recién nacidos cuya edad a la detección es antes de 10 días de vida)	88.25	79.75	90.51	85.29
3,b edad del recién nacido a la obtención del resultado en segunda muestra (% de recién nacidos cuya edad a la detección es antes de los 20 días de vida)	36.06	28.97	26.21	28.99
4,b remisión desde el laboratorio de cribado a la unidad clínica de seguimiento	100	100	100	100

El desglose de los indicadores de las distintas etapas se refleja en las siguientes tablas

INDICADORES TRIMESTRALES

ETAPA 1 – Toma de muestra			
	1.b. (*) toma muestra (24 – 72h)	1.c. (*) calidad muestra	1.d. Trazabilidad
Óptimo.	> 99%	< 0.5%	100%
Aceptable.	> 95%.	< 2%	> 99%
2º trimestre (abril – junio 2015)	96.68%	2.71%	96.85%
3er trimestre (julio – septiembre 2015)	97.34%	4.00%	93.82%
4º trimestre (octubre – diciembre 2015)	97.73%	2.59%	94.98%
1er trimestre (enero – marzo 2016)	97.79%	3.64%	98.57%
2º trimestre (abril – junio 2016)	98.12%	2.69%	97.66%
3er trimestre (julio – septiembre 2016)	97.67%	3.42%	87.08% (94.09%)
4er trimestre (octubre – diciembre 2016)	97.96%	3.11%	99.50%
1er trimestre (enero – marzo 2017)	99.01%	2.20%	99.63%
2º trimestre (abril – junio 2017)	98.79%	1.54%	98.96%
3er trimestre (julio – septiembre 2017)	98.43%	1.44%	86.82%
4er trimestre (octubre – diciembre 2017)	98.84%	1.23%	94.57%

(*) Sin Melilla

Calidad de la muestra

Hospital	Peso	2016				2017			
		1er trimestre	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre	1er trimestre	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre
Arrixaca	43%	4.61%	2.82%	2.87%	3.23%	2.29%	1.54%	1.53%	1.47%
Sta Lucía	16%	4.53%	3.36%	6.08%	4.69%	4.27%	3.69%	1.18%	0.44%
Rafael Méndez	10%	0.25%	0.28%	0.20%	0.46%	0.76%	0.00%	0.00%	0.24%
Los Arcos	6.5%	2.64%	2.99%	2.51%	2.27%	0.36%	0.37%	2.15%	1.57%
La Vega	5%	0.00%	0.00%	3.07%	0.44%	0.00%	0.56%	1.08%	0.00%
Quirón	5%	0.50%	2.33%	1.70%	1.79%	0.00%	1.63%	4.62%	5.68%
Virgen del Castillo	3%	9.16%	8.20%	6.96%	12.07%	6.20%	0.75%	0.00%	0.00%
Caravaca	2.5%	1.69%	3.50%	8.50%	0.69%	0.00%	0.00%	1.45%	0.00%

NOTA: Se produce una mejoría en general salvo Quirón en el tercer trimestre

	Arrixaca			Sta Lucía		
	N (total)	3.7 (N) (%)	3F (N)(%)	N (total)	3.7 (N) (%)	3F (N)(%)
1er trimestre 2016	1910	78 (4.08%)	4 (0.21%)	706	28 (3.97%)	1 (0.14%)
2º trimestre 2016	1594	39 (2.45%)	5 (0.31%)	626	14 (2.24%)	3 (0.48%)
3er trimestre 2016	2163	49 (2.27%)	10 (0.46%)	790	41 (5.19%)	3 (0.38%)
4º trimestre 2016	1981	59 (2.98%)	4 (0.20%)	768	29 (3.78%)	5 (0.65%)
1er trimestre 2017	1789	38 (2.12%)	2 (0.11%)	679	25 (3.68%)	1 (0.15%)
2º trimestre 2017	1755	27 (1.54%)	0 (0.00%)	624	22 (3.53%)	0 (0.00%)
3er trimestre 2017	1891	15 (0.79%)	8 (0.42%)	678	4 (0.59%)	0 (0.00%)
4º trimestre 2017	1904	28 (1.47%)	0 (0.00%)	678	0 (0.00%)	1 (0.14%)

ETAPA 2 – Transporte muestra

	2.a. (*) tiempo correo
Óptimo.	> 95% < 3 días > 99% < 4 días
Aceptable.	> 95% < 4 días
1er trimestre (enero – marzo 2016)	82.01% (3 días) 92.24% (4 días)
2º trimestre (abril – junio 2016)	89.96% (3 días) 94.99% (4 días)
3er trimestre (julio – septiembre 2016)	83.41% (3 días) 91.86% (4 días)
4º trimestre (octubre – diciembre 2016)	90.94% (3 días) 95.88% (4 días)
1er trimestre (enero – marzo 2017)	92.32% (3 días) 96.60% (4 días)
2º trimestre (abril – junio 2017)	92.57% (3 días) 96.81% (4 días)
3º trimestre (julio – septiembre 2017)	93.37% (3 días) 96.27% (4 días)
4º trimestre (octubre – diciembre 2016)	93.46% (3 días) 96.55% (4 días)

(*) Sin Melilla

		2016		2017			
Hospital	Peso	3er trimestre	4º trimestre	1er trimestre	2º trimestre	3er trimestre	4º trimestre
Arrixaca	43%	94.87% (3 días) 96.39% (4 días)	97.02% (3 días) 97.88% (4 días)	96.76% (3 días) 97.93% (4 días)	97.72% (3 días) 98.35% (4 días)	97.30% (3 días) 97.57% (4 días)	96.85% (3 días) 97.74% (4 días)
Sta Lucía	16%	57.60% (3 días) 80.25% (4 días)	80.34% (3 días) 91.41% (4 días)	86.01% (3 días) 92.64% (4 días)	87.66% (3 días) 94.39% (4 días)	91.45% (3 días) 94.40% (4 días)	92.04% (3 días) 94.84% (4 días)
Rafael Méndez	10%	89.37% (3 días) 97.95% (4 días)	91.76% (3 días) 97.25% (4 días)	96.18% (3 días) 100.00% (4 días)	93.89% (3 días) 98.89% (4 días)	91.48% (3 días) 98.00% (4 días)	88.05% (3 días) 96.59% (4 días)
Los Arcos	6.5%	85.75% (3 días) 93.02% (4 días)	89.94% (3 días) 98.38% (4 días)	84.12% (3 días) 94.95% (4 días)	96.67% (3 días) 100.00% (4 días)	93.91% (3 días) 97.13% (4 días)	98.43% (3 días) 99.69% (4 días)
La Vega	5%	83.33% (3 días) 92.98% (4 días)	86.67% (3 días) 96.44% (4 días)	95.94% (3 días) 99.49% (4 días)	92.14% (3 días) 96.07% (4 días)	94.62% (3 días) 100.00% (4 días)	94.27% (3 días) 98.96% (4 días)
Quirón	5%	67.23% (3 días) 79.15% (4 días)	92.41% (3 días) 98.21% (4 días)	73.86% (3 días) 88.89% (4 días)	50.00% (3 días) 78.80% (4 días)	55.49% (3 días) 75.14% (4 días)	57.39% (3 días) 78.98% (4 días)
Virgen del Castillo	3%	72.79% (3 días) 86.08% (4 días)	74.14% (3 días) 85.34% (4 días)	85.97% (3 días) 96.49% (4 días)	99.25% (3 días) 99.25% (4 días)	97.64% (3 días) 100.00% (4 días)	99.27% (3 días) 100.00% (4 días)
Caravaca	2.5%	71.24% (3 días) 93.46% (4 días)	85.42% (3 días) 90.28% (4 días)	95.12% (3 días) 99.19% (4 días)	90.98% (3 días) 100.00% (4 días)	98.55% (3 días) 100.00% (4 días)	98.62% (3 días) 98.62% (4 días)

ETAPA 3 – Laboratorio – MS/MS

	3.a. Tiempo resultados (< 3 días)	3.b. (*) edad 1er resultado (< 10 días)	3.c. (*) edad 2º resultado (< 20 días)
Óptimo.	> 99%	> 99%	> 99%
Aceptable.	> 95%	> 95%	> 95%
1er trimestre (enero – marzo 2015)	98.14%	55.18%	19.05%
2º trimestre (abril – junio 2015)	97.36%	85.91%	29.40%
3er trimestre (julio – septiembre 2015)	99.24%	86.50%	32.66%
4º trimestre (octubre – diciembre 2015)	99.10%	78.65%	28.77%
1er trimestre (enero – marzo 2016)	97.86%	79.55%	27.17%
2º trimestre (abril – junio 2016)	97.15%	88.60%	34.77%
3er trimestre (julio – septiembre 2016)	89.82% (99.82%)	74.79%	17.7%
4º trimestre (octubre – diciembre 2016)	97.99%	84.38%	31.66%
1er trimestre (enero – marzo 2017)	97.37%	88.25%	36.06%
2º trimestre (abril – junio 2017)	92.69%	79.75%	28.97%
3er trimestre (julio – septiembre 2017)	97.31%	90.51%	26.21%

(*) Sin Melilla

ETAPA 3 – Laboratorio – 1º trimestre 2017

		3.a. Tiempo resultados (< 3 días)	3.b. (*) edad 1er resultado (< 10 días)	3.c. (*) edad 2º resultado (< 20 días)
Óptimo.		> 99%	> 99%	> 99%
Aceptable.		> 95%	> 95%	> 95%
MS/MS	1º trimestre 2017	97.37%	88.25%	36.06%
	2º trimestre 2017	92.69%	79.75%	28.97%
	3º trimestre 2017	97.31%	90.51%	26.21%
	4º trimestre 2017	97.68%	85.29%	28.99%
TSH	1º trimestre 2017	97.01%	92.29%	46.83%
	2º trimestre 2017	96.96%	89.18%	49.62%
	3º trimestre 2017	99.84%	95.81%	47.41%
	4º trimestre 2017	99.95%	94.02%	46.08%
IRT	1º trimestre 2017	98.43%	94.91%	33.10%
	2º trimestre 2017	99.94%	92.04%	24.46%
	3º trimestre 2017	99.84%	95.89%	34.15%
	4º trimestre 2017	99.84%	94.22%	25.33%
Biot	1º trimestre 2017	50.04%	61.45%	16.67%
	2º trimestre 2017	74.06%	77.81%	30.00%
	3º trimestre 2017	71.48%	82.91%	11.11%
	4º trimestre 2017	53.87%	61.58%	25.00%
Hbs	1º trimestre 2017	24.42%	41.41%	8.3%
	2º trimestre 2017	36.62%	53.48%	14.81%
	3º trimestre 2017	33.62%	59.28%	6.67%
	4º trimestre 2017	23.51%	38.77%	25.00%

(*) Sin Melilla

RESUMEN 2017**ETAPA 1 – Toma de muestra**

	1.b. (*) toma muestra (24 – 72h)	1.c. (*) calidad muestra	1.d. Trazabilidad
Óptimo.	> 99%	< 0.5%	100%
Aceptable.	> 95%	< 2%	> 99%
2017	98.77%	1.60%	97.44%

(*) Sin Melilla

ETAPA 2 – Transporte muestra

	2.a. (*) tiempo correo
Óptimo.	> 95% < 3 días > 99% < 4 días
Aceptable.	> 95% < 4 días
2017	91.93% (3 días) 96.10% (4 días)

(*) Sin Melilla

2.- INDICADORES DE CALIDAD DEL AREA DE CITOGENÉTICA.

Los indicadores de las fases pre analítica, analítica y post analítica se reflejan en la Tabla 2 y los objetivos marcados son los siguientes:

1. Para el indicador analítico **“fallo de crecimiento celular”**, el objetivo marcado es de < 2% para los tres tipos de muestra. 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).
2. Para el indicador de **“calidad/estudio insuficiente”**, el objetivo marcado es < 2% para los tres tipos de muestra. Este indicador es difícil de valorar puesto que el nivel de bandas y cantidad de metafases establecidas para realizar el estudio completo (según el tipo de muestra y motivo de la solicitud) no solo depende de los procedimientos analíticos sino también de la calidad y cantidad de la muestra recibida.
3. Para el indicador del cumplimiento del **“tiempo de respuesta”**: Objetivo deseable: 80% para el cariotipo postnatal en sangre periférica y 95% para el cariotipo prenatal (tanto en líquido amniótico como en vellosidad corial), respecto al tiempo establecido en la cartera de servicios del Centro de 60 días para el postnatal y de 21 días para el prenatal.

3.- INDICADORES DE CALIDAD DEL AREA DE GENÉTICA MOLECULAR.

Los indicadores de las fases pre analítica, analítica y post analítica se reflejan en la Tabla 3 y los objetivos marcados son los siguientes:

1. **“Porcentaje del cumplimiento de tiempos de respuesta por patología”**. Objetivo deseable: 90 %, respecto al tiempo establecido en la cartera de servicios del Centro de 30 días para estudios de FRAX y FQ, 3 días para QF-PCR sobre muestras de líquido amniótico y vellosidad corial. Y de 90 días para la secuenciación Sanger
2. **“Porcentaje de incidencias en la recepción de muestras (en base al nº de muestras con incidencias preanalíticas).”** Objetivo deseable: <1%.

3. **Porcentaje de incidencias repeticiones de análisis** (en base al “nº de casos con fallo de amplificación”). Objetivo deseable: < 0,2%.

En general, los objetivos propuestos para las áreas de Citogenética y Genética Molecular se han cumplido satisfactoriamente.

4.- PROYECTO “NO HACER” DEL ACUERDO DE GESTIÓN CON EL ÁREA I-MURCIA/OESTE. Se han contemplado los siguientes objetivos para No hacer estudios genéticos mal indicados y/o sustituirlos por técnicas más actualizadas:

1.- **“No hacer estudios de cariotipo postnatales mal indicados y derivarlos a arrayCGH, si cumplen con los motivos establecidos”.** La evaluación cuatrimestral del indicador (porcentaje de cariotipos derivados a aCGH) confirma el cumplimiento del objetivo, que ha incrementado del 5,8% al 13,3% en el tercer cuatrimestre.

2.- **“No hacer el estudio de las mutaciones más prevalentes de la FQ, si la pareja es portadora de una mutación (realizar secuenciación completa del gen CFTR)”** se ha valorado de nuevo y comprobado que es más económico y rápido hacer el kit de las mutaciones más prevalentes a los dos miembros de la pareja. Solo en el caso de que un miembro de la pareja sea portador y en el otro no se detecte ninguna mutación con el kit, se realiza la secuenciación completa del gen.

3.- **“No hacer el estudio mediante MLPA si se va a realizar una aCGH, ante una solicitud por sospecha de síndrome de microdelección/microduplicación”.** El porcentaje de solicitudes para MLPA que no se han cursado al tener una solicitud adicional de CGH-Array ha ido incrementando a lo largo del año.

Tabla 2. INDICADORES DE CALIDAD TOTALES MOLECULAR 2017

FASES	INDICADORES	TOTAL					
PRE ANALÍTICA		QF-PCR	FRAX	FQ (EU2)	FQ CFTR (seq)	SEQ Completa + Familiar (alcance)	TOTAL (*)
	Nº muestras procesadas	855	648	1570	141	260	3474
	Incidencias PRE	7	4	5	1	0	17
ANALÍTICA							
	Fallos de amplificación	0	2	0	0	3	5
	Total Incidencias ANA	0	2	0	0	3	5
POST-ANALÍTICA							
	Incidencias POST	1	1	0	0	0	2
	418 casos Prenatal = Tiempos de respuesta (días)	3,25días	32,88 días	25,08 días	62,58 días	56,96 días	

(*) 24 Incidencias registradas dentro del alcance de la acreditación ISO 15189 sobre un total de 41 registros.

Los tiempos de respuestas para QF-PCR se han calculado exclusivamente sobre muestra de líquido amniótico, vellosidad corial y sangre de cordón.

Tabla 3.

INDICADORES DE CALIDAD CITOGENÉTICA 2017

FASES	INDICADORES	PRIMER CUATRIMESTRE			SEGUNDO CUATRIMESTRE			TERCER CUATRIMESTRE			TOTAL AÑO			TOTAL AÑO
		S	LA	VC	S	LA	VC	S	LA	VC	S	LA	VC	
PREANALÍTICA														
	Número de muestras procesadas	191	65	64(-3)*	180	61	73(-3)	105	53	52(-2)	476	179	189	844
	Incidencias en la recepción	4	0	0	2	0	1	6	0	0	12	0	1	13
ANALÍTICA														
	Total Incidencias	1	1	3	8	1	4	4	0	1	13	2	8	23
	Fallos de crecimiento celular	0	1	0	3	1	3	3	0	1	6	2	4	12
POST-ANALÍTICA														
	Calidad/estudio insuficiente	1	0	3	5	0	1	1	0	0	7	0	4	11
	Tiempos de respuesta (días)	42	14,3	19,4	34,9	13,9	17,9	24,5	16,1	19,1	33,8	14,8	18,8	22,5

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

VII INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y FORMACIÓN

El personal facultativo del CBGC forma parte de los siguientes grupos de investigación, cuya investigadora principal es la Dra. Encarna Guillen:

- Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (**IMIB**): Investigación en Pediatría (código GI/IMIB/CO20/2011).
- **Grupo de investigación sanitaria de la Región de Murcia en Genética Clínica y Enfermedades Raras** (código FFIS-005)
- Grupo Clínico Vinculado a Pdl Medicina Pediátrica y del Desarrollo de **CIBERER** (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)

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

- **“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. Martínez Romero. Investigador principal: Encarnación Guillén Navarro.
- Proyecto FIS (Exp Nº PI17/00796). **“Implementación de la secuenciación masiva en el diagnóstico e identificación de nuevos genes en la Displasia Ectodérmica” (2017- 3 años)**

COLABORACION EN ENSAYO CLINICOS Y OTROS PROYECTOS

- 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 Genética Molecular forma parte del CSUR de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca, acreditada como Unidad de Referencia Europea (Heart-GUARD 2016)
- 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”. Y desde el año 2016 en el “European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD)”, con el objetivo de definir algoritmos diagnósticos para estas enfermedades desde la experiencia de los Centros de Cribado Neonatal Europeos

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTIFICAS

- **“Four Years' Experience in the Diagnosis of Very Long-Chain Acyl-CoA Dehydrogenase Deficiency in Infants Detected in Three Spanish Newborn Screening Centers”.** Merinero B, Alcaide P, Martín-Hernández E, Morais A, García-Silva MT, Quijada-Fraile P, Pedrón-Giner C, Dulin E, Yahyaoui R, Egea JM, Belanger-Quintana A, Blasco-Alonso J, Fernandez Ruano ML, Besga B, Ferrer-López I, Leal F, Ugarte M, Ruiz-Sala P, Pérez B, Pérez-Cerdá C. JIMD Rep. 2017 Jul 29. doi: 10.1007/8904_2017_40.
- **“Two siblings with alternate unbalanced recombinants derived from a paternal inv(6)(p24q27): clinical and genetic characterization.”** Vera-Carbonell A, Rodríguez L,

Bafalliu-Vidal JA, Ballesta-Martínez M, Soler-Sánchez G, López-González V, Sánchez-Soler MJ, Abellán-Moreno J, Serrano-Antón AT, López-Expósito I, Guillén-Navarro E. **Meeting abstracts from the 11th European Cytogenetics Conference.** *Molecular Cytogenetics* 2017, 10 (Suppl 1): 1.P76. pp 37.

OTRAS PUBLICACIONES

- ***“Regulación de los análisis genéticos. Pruebas diagnósticas vs investigación genética”.*** II Curso de Investigación Clínica: Normas de Buena Prácticas. Capítulo 12. Isabel López Expósito. 1ª Edición, Murcia 2017. ISBN: 978-84-617-8410-3.

COMUNICACIONES A CONGRESOS Y JORNADAS

13th International Congress of Inborn Errors of Metabolism (ICIEM 2017), Rio de Janeiro (Brazil) September 5-8 2017:

- ***“10 years of expanded newborn screening program on southeastern Spain: impact on clinical outcome of inborn errors of metabolism”.*** David Gil Ortega, Maria Jesús Juan-Fita; José María Egea Mellado; Inmaculada Vives Piñera; Inmaculada González Gallego.

European Human Genetics Conference (Copenhagen, 27-30 mayo 2017)

- ***“Two news cases of Temple syndrome caused by isolated hypomethylation of the 14q32 imprinted DLK1/MEG3 region”.*** M. Sanchez Soler, V. López-Gonzalez, M. Ballesta-Martinez, A. Serran-Antón, L. Rodríguez-Peña, G. Glover-López, M. Martinez-Romero, I. López-Expósito, E. Guillén-Navarro.

-***“Becker Muscular Dystrophy: a natural gene editing”*** I. Pérez Sanchez, M. Sabater-Molina, ME. Nicolás-Rocamora, M.C. Martínez-Romero, MC. Olmo, D. López-Cuenca, C. Gil, G. Glover, J.R. Gimeno

47th Annual European Society for Dermatological Research (Salzburg, 27-30 de Sept 2017).

-***“Mutational spectrum in 39 Spanish patients with Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia”.*** M C. Martínez, M J. Ballesta-Martínez, V. López-González, M. Barrada-Sánchez 5, L. Rodríguez-Peña, P. Sánchez-Pedreño M T. Martínez-Menchón, P. Carbonell, G. Glover-López, E. Guillén-Navarro. “

XII Congreso Nacional de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM), Las Palmas de Gran Canaria, 18-20 de octubre de 2017.

- ***“Aciduria mevalónica, acidosis metabolica y metaemoglobinemia. ¿Casualidad o causalidad?”.*** Gil Otega D, Vives Piñera I, Juan Fita MJ, Egea Mellado JM, Gonzalez Gallego I.

- ***“Tratamiento con 3-hidroxi-butirato (3-HB) en deficiencia de acil CoA deshidrogenasa múltiple”***. Gil Orgtega D, Ibáñez Micó S, Vives Piñera I, Domingo Jiménez R, Juan Fita MJ, Egea Mellado JM, González Gallego I

- ***“Tirosinemia tipo 3: una enfermedad rara a tener en cuenta”*** Gil Orgtega D, Morais López A, Bergua Martinez A Vives Piñera I, Pérez- Cerdá Silvestre C., González Gallego I.

- ***“10 años del Programa de Cribado Neonatal Ampliado por espectrometría de masas en tándem de la Región de Murcia: impacto Clínico en los Errores Congénitos del Metabolismo”***. González Gallego I, Egea Mellado JM, Gil Ortega D, Vives Piñera I, Juan Fita MJ.

I Congreso Interdisciplinar en Genética Humana (Madrid, 25-28 de abril de 2017).

- ***“Evaluación del impacto de la técnica de array-CGH en el diagnóstico de enfermedades raras”***. Juan Antonio Bafalliu Vidal, Ascension Vera Carbonell, Gloria Soler Sánchez, Isabel López Expósito, María Eugenia Tudela Tortosa, Isabel Bocos Rodriguez.

- ***“Variabilidad fenotípica en trastornos del Neurodesarrollo con alteraciones en la región 16p11.2”*** Gloria Soler Sánchez, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Ascension Vera Carbonell, Piedad Salas Valero, Mª Carmen Bernabé Martínez, Mª José Sanchez Soler, Mª Juliana Ballesta-Martinez, Vanesa López-Gonzalez, Ana Teresa Serrano-Antón; Lidia Rodriguez, Encarna Guillén-Navarro, Isabel López-Expósito.

-***“Variantes Genéticas en pacientes Españoles con signo de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica”***. Martínez-Romero Mª Carmen, Rodríguez-Peña Lidia, Ballesta-Martínez Mª Juliana, López-González Vanesa, Barreda-Sánchez María, Glover-López Guillermo, Gener-Querol Blanca, Llanos-Rivas Isabel, Seidel Verónica, Noguera-Morel Lucero, Sánchez del Pozo Jaime, Lapunzina Pablo¹⁰, Lorda-Sánchez Isabel, Sánchez-Pedreño Paloma, Guillén-Navarro Encarna.

- ***“Caracterización de genes Citocromo P450 En Porfiría Aguda Intermitente en población Española”***. Barreda Sánchez M; Glóver López G; Martínez Romero MC; Carbonell Meseguer P; López González V; Ballesta Martínez MJ; Guillén Navarro E.

XL Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica, SENEP. 25-27 de mayo de 2017. Madrid.

- ***“Rendimiento Diagnóstico del CGH-Array en el Estudio de Pacientes con Discapacidad Intelectual, Síndrome Dismórfico y/o Trastornos del Neurodesarrollo”***. Salvador Ibáñez Micó, Helena Alarcón Martínez, Eduardo Martínez Salcedo, Carmen Martínez Fernández, Diana Ghandour Fabre, Ascensión Vera carbonell, Gloria Soler Sánchez, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Rosario Domingo Jiménez

XLII Congreso Asociación Española de Nefrología Pediátrica. (Madrid, 17-20 de mayo de 2017)

- ***"Caracterización fenotípica y utilidad del cribado metabólico neonatal en población pediátrica con cistinuria"***. Piñero Fernández JA , Vicente Calderón C , Lorente Sánchez MJ , González Gallego I, Egea Mellado JM, Juan Fita MJ, Zambudio Carmona G, Guirao Piñera MJ.

X Congreso Internacional de Enfermedades Raras (Murcia, 24 y 25 de noviembre 2017).

- ***"Caracterización feno-genotípica de una paciente con Neurofibromatosis tipo 1"***. Vera Carbonell, Ascensión; Ballesta Martínez, María Juliana; Martínez Romero, María Carmen; Soler Sánchez, Gloria; Bafalliu Vidal, Juan Antonio; López González, Vanesa.

-***"Aplicación de la secuenciación masiva (NGS) al estudio genético de la Displasia Ectodérmica"***. Martínez-Romero MC; Ballesta-Martínez MJ; López-González V ; Barreda-Sánchez M; Rodríguez-Peña L; García Chicano, MA; Sánchez-Soler MJ; Martínez-Menchón MT; Sánchez-Pedreño P; Cabonell-Meseguer, P; Glover-López G; López-Expósito, I; Guillén-Navarro E y grupo GIEDE (Grupo de Investigación Español de Displasia Ectodérmica).

II Jornadas Científica IMIB-Arrixaca (Murcia, 27 de noviembre 2017)

- ***"Optimization of karyotyping technique in bone marrow mesenchymal stem cells for clinical applications"*** María del Carmen Algueró Martín, Ana María García Hernández, Miguel Blanquer Blanquer, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Ascensión Vera Carbonell, Gloria Soler Sánchez, Isabel Lopez Exposito y col.

- ***"Análisis de la estabilidad génica de las células mesenquimales de medula ósea humana fabricadas para uso clínico en la unidad de producción celular imib-arrixaca"***. Ana María García Hernández, María del Carmen Algueró Martín, Miguel Blanquer Blanquer, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Ascensión Vera Carbonell, Gloria Soler Sánchez, Isabel Lopez Exposito y col

- ***"Caracterización fenotípica y molecular de una familia con síndrome lácrimo-aurículo-dento-digital (LADD)"*** María Juliana Ballesta Martínez, Vanesa Lopez Gonzalez, M^a José Sánchez soler, Ana Teresa Serrano Antón, Lidia Rodriguez, Remedios Gil Ferrer, Guillermo Glover Lopez, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Isabel Lopez Expósito, Benjamin Rodriguez, Iluis Armengol Dulcet, Encarnacion Guillen Navarro

CURSO FORMACIÓN CONTINUADA REALIZADO E IMPARTIDO

Curso Formación Continuada (organizado por Docencia y Formación A1, HCUVA)
PROTOCOLOS Y GUÍAS DE ACTUACIÓN EN GENÉTICA CLÍNICA. Primer semestre E-17-16336-01 y segundo semestre E-17-18073-01, dirigido a facultativos del Centro de

Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) y la Sección de Genética Medica del Servicio de Pediatría del HCUVA.

Sesiones y ponentes:

Evaluación de los estudios realizados en muestras de VC	Ascensión Vera Carbonell
Organización de la catálogo de pruebas de Citogenética	Juan Antonio Bafalliu Vidal
Organización del catálogo de pruebas de Genética Molecular.	Guillermo Glover López
Organización de la catálogo de pruebas de Metabolopatías	Inmaculada Gonzalez Gallego
Evaluación de las peticiones de análisis genéticos realizadas, desde todas las Áreas de Salud en el año 2015, para la elaboración de un Catálogo Regional Único.	Isabel López Expósito
Aciduria Argininosuccinica detectada en cribado neonatal	Jose Maria Egea Mellado
Cribado neonatal de Hemoglobinopatías. 1 año de experiencia	Maria Jesús Juan Fita
Consenso array prenatal	Gloria Soler Sanchez
Primeros resultados de NGS en cáncer hereditario	Pablo Carbonell Meseguer
¿Mecanismos de compensación de dosis en el cromosoma X?	M ^a Carmen Martinez Romero

Curso teórico- práctico de Formación Continuada (organizado por Docencia y Formación A1, HCUVA), titulado: **“Técnicas de Diagnóstico en Genética Clínica”**, dirigido a Técnicos Especialistas de Laboratorio de Diagnóstico Clínico (1ª edición, 2017). Acción formativa nºE-17-18018-01.

El personal facultativo del Centro ha impartido las clases teóricas y casi la totalidad del personal TEL han participado como alumnos y como profesores de la parte práctica de su ámbito de conocimiento.

OTRAS PONENCIAS IMPARTIDAS EN CURSOS/MASTER/CONGRESOS Y JORNADAS

- “Regulación de los análisis genéticos”** II WorkER Meeting Investigación en Enfermedades Raras (Murcia y Cartagena, 2017). Isabel López
- “Diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas”** dentro del Master Universitario en “Prevención y Promoción del Desarrollo Infantil y Atención Temprana”. (7ª Edición.) Facultad de Psicología. Universidad de Murcia, 2017. Isabel López y Ascensión Vera.
- “Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis”**. Dentro del programa de Master y Doctorado: “Biología de la Reproducción en los Mamíferos” de la Facultad de Veterinaria de la UMU. IVI Murcia, 10 de Febrero 2017. M. Carmen Martínez
- **“Técnicas diagnóstico genético en el laboratorio de Reproducción Asistida”**. I Máster propio en Reproducción Humana de la Universidad de Murcia. Cátedra Tahe Fertilidad-Universidad de Murcia. Murcia, 20 Junio 2017. M. Carmen Martínez.
- “Evolución en el diagnóstico de Errores Congénitos del metabolismo”**. Fundación Rafa Puede. San Javier 28 de Febrero 2017. Mª Jesús Juan Fita

ASISTENCIA A CURSOS/ JORNADAS

- **“Práctica Clínica en Hematología Pediátrica”**. Madrid, 23-24 nov 2017. Mª Jesús Juan Fita
- **“Introducción a la Administración Electrónica”**. Isabel López. Juan A. Bafalliu
- **“Jornada de difusión del proyecto de redes europeas de referencia”**. Madrid, Ministerio de Sanidad, 25 de enero de 2017. Isabel López.
- **“Jornada de avances en gestión e investigación de enfermedades raras en la Región de Murcia”**. Murcia, 26 de enero de 2017. Isabel López. Inmaculada Gonzalez
- **XI Congreso Regional de Calidad Asistencial. (SOMUCA)**. Murcia, 14 y 15 de junio de 2017. Isabel López.
- **“Simposio Internacional: Diagnóstico prenatal no invasivo y diagnóstico genético reproductivo”** Fundación Ramón Areces. Madrid, 8 y 9 de junio de 2017. Isabel López, Mª Carmen Martínez y Gloria Soler.
- **VI Jornada de Cardiogenética**. 24 de noviembre de 2017. HUVA. Gloria Soler y M. Carmen Martínez.
- Jornada formativa: **“NGS User Meeting 2017”**. Genycell Biotech España, Madrid 25 de Abril de 2017. M. Carmen Martínez

Los facultativos del Centro imparten seminarios y colaboran con la docencia de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia y de la UCAM.

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.

FORMACIÓN ESPECIALIZADA RESIDENTES

El CBGC engloba las áreas de Laboratorio de Genética Clínica de Genética Bioquímica, Citogenética, Genética Molecular y Genómica. 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 10 facultativos (biólogos, farmacéuticos y bioquímicos) con amplia experiencia en Citogenética convencional y arrayCGH, Genética Molecular, Genómica y Genética Bioquímica.

Nuestra organización dentro del HCUVA y actividad asistencial, nos permite ofrecer a los residentes 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).

Con fecha 9 de octubre de 2017, la Dirección General de Ordenación Profesional de la Secretaría General de Sanidad y Consumo, acreditó al CBGC como Dispositivo Docente Asociado a la Unidad Docente de Análisis Clínicos del HCUVA. El periodo de rotación es de 3 meses, en su último año de formación y un máximo de 3 residentes al año. La

actividad de los residentes durante la rotación es supervisada por un facultativo y evaluada de acuerdo a los criterios habituales de la normativa actual (B:O:E: nº 45, R.D.183-2008 de 8 de febrero).

Los objetivos docentes específicos son los siguientes:

- Adquirir conocimientos y habilidades en las Técnicas de Citogenética Humana: cultivo celular de sangre, líquido amniótico y vellosidades coriales. Tinción de cromosomas. Identificación y nomenclatura de los cromosomas, Técnicas de hibridación in situ con fluorescencia (FISH) y de hibridación genómica comparada (arrayCGH)
- Realizar una correcta valoración de las anomalías encontradas en el estudio del cariotipo. Diagnóstico prenatal de trastornos genéticos.
- Adquirir conocimientos y habilidades en Técnicas de Metabolopatías: métodos de separación mediante gases masas, cromatografía líquida y enzimoimmunoensayo (ELISA) en la valoración del cribado neonatal de metabolopatías. Conocimientos de enfermedades asociadas. Aminoacidopatías, acidurias orgánicas y enfermedades mitocondriales. Diagnóstico por el laboratorio.
- Adquirir conocimientos y habilidades en Técnicas de Biología Molecular: la técnica de secuenciación Sanger y el análisis de fragmentos aplicados al diagnóstico de enfermedades desde una base genética.

En el año 2017 han rotado, por las distintas Unidades del Centro residentes procedentes de varios Servicios:

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

Maria Isabel Sanchez Lorenzo y Francisco Villaba Lopez

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

Gema Gonzalez Garcia

Hospital General Universitario de Alicante:

M. Carmen Bernal Soriano

Durante este año se han admitido, por primera vez, a 2 **alumnos en prácticas de FP** (Carmen Cánovas Perez y Maria Abellán Alcaraz) y un alumno de Biotecnología de la UMU para prácticas externas extracurriculares (Andrés Antolino Merino). Además de una estancia formativa para una profesora de Formación Profesional (D.ª. Celia Gomez Riquelme)

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 (Pediatria, 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 la Especialidad Pluridisciplinar de Genética Clínica.

OTRAS ACTIVIDADES

El personal facultativo ha colaborado en la elaboración del **Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia**, proponiendo objetivos y líneas de actuación concretas dentro del área de “prevención, detección precoz y el diagnóstico”, coordinada por la Directora del Centro, así como en las áreas de Investigación y de Formación.

El CGBC forma parte de la **Plataforma de Genómica** del Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria (IMIB) y durante este año se han prestado distintos servicios a diferentes grupos de investigación del IMIB-Arrixaca.

El personal del Centro ha participado en el stand del Área I- Murcia/Oeste, del Grupo de investigación de Genética Clínica y Enfermedades Raras, en la **Semana de la Ciencia y la Tecnología** de la Región de Murcia (Fundación Séneca) que tuvo lugar en Murcia del 10-12 noviembre 2017.

Desde el Centro, se han presentado tres **retos InDemand** enfocados a la mejora del PCN: 1) Mejora del circuito de solicitudes de segundas muestras del PCN, 2) Notificación electrónica del resultado de la prueba a padres/tutores y 3) Creación de un registro de consentimiento informado, con vistas a la integración del SIL con SELENE y OMI.

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