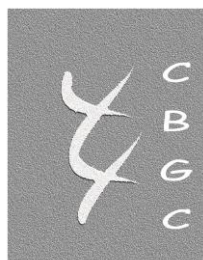


**Año 2018**



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



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



**Copyright 2019.** Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Servicio Murciano de Salud

**Autores:**

Isabel López Expósito, Inmaculada González Gallego, Juan Antonio Bafallú Vidal, Guillermo Glover López, Lucía Moral Valencia, Ana M<sup>a</sup> Hita López, Ascensión Vera Carbonell, M<sup>a</sup> Carmen Martínez Romero, José María Egea Mellado, María J. Juan Fita, Gloria Soler Sánchez, Pablo Carbonell Meseguer, Liliana Galbis, Piedad Salas Valero.

**Directora:**

Isabel López Expósito

**ISBN:**

**Depósito Legal:**

## ÍNDICE

<b>PRESENTACIÓN</b>	
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>5</b>
Objetivos para el año 2019	
<b>II. UBICACIÓN, ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS</b>	<b>10</b>
<b>III. CARTERA DE SERVICIOS</b>	<b>13</b>
<b>IV. GESTIÓN ECONÓMICA</b>	<b>28</b>
Evolución de los gastos por capítulos	
Evolución de los ingresos por facturación	
<b>V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL</b>	
<b>LABORATORIO CITOGENÉTICA</b>	<b>37</b>
Estudios Prenatales	
Estudios Postnatales	
<b>LABORATORIO METABOLOPATÍAS</b>	<b>48</b>
Cribado Neonatal	
Estudios Selectivos	
<b>LABORATORIO GENÉTICA MOLECULAR</b>	<b>62</b>
Procedencia de las peticiones y pruebas	
Actividad según motivo de referencia	
<b>VI. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD</b>	<b>71</b>
Programas de Intercomparación	
Evolución Indicadores de Calidad	
<b>VII. INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y FORMACIÓN</b>	<b>84</b>

## PRESENTACIÓN

La finalidad de esta memoria es reflejar la actividad asistencial, científica, formativa y de gestión administrativa y económica realizada en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica a lo largo del año 2018.



Coordinadora y Directora

Durante dicho año se ha incorporado a la cartera de servicios del Centro un panel de NGS (secuenciación masiva o de nueva generación) para el diagnóstico rutinario de más de 30 enfermedades raras y la técnica de arrayCGH para estudios prenatales, ampliando con ello la oferta de pruebas genómicas del Centro, con el consiguiente ahorro que ello va a suponer para el SMS y mejora para el paciente y sus familiares

En el mes de junio, ENAC llevó a cabo una auditoria de reevaluación de la Acreditación con un resultado satisfactorio, permitiendo mantener la acreditación de los tres laboratorios y ampliando el alcance de la misma a todos los analitos cuantificados mediante MS/MS en el área de Metabolopatías.

Cabe también destacar la incorporación de un nuevo facultativo al laboratorio de Genética Molecular y del reciente nombramiento de la Coordinadora de TEL.

Todos estos logros no se hubieran conseguido sin la ayuda y apoyo del Equipo Directivo del Área I- Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y del Servicio Murciano de Salud, además del compromiso y esfuerzo de todo el personal del Centro.

Murcia, mayo de 2019



**Isabel López Expósito**

Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

## I. INTRODUCCIÓN

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 diagnóstico genético es un proceso encaminado a detectar o determinar las causas de una enfermedad. En el caso de las Enfermedades Raras, el 80% tienen un origen genético y el tiempo medio para conseguir un diagnóstico es de 4-5 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.

El CBGC está comprometido en brindar un servicio asistencial de calidad para satisfacer las necesidades tanto del paciente como de los profesionales de la salud que solicitan nuestros servicios. Para ello cuenta con 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 43 años de experiencia en apoyo a la prevención, diagnóstico, seguimiento y asesoramiento genético de enfermedades de origen genético. Prueba de ello es la reciente reorganización y optimización de recursos, dirigido al desarrollo la Genómica con el objeto de mejorar la calidad, fiabilidad y eficiencia de los análisis genéticos y reducir el tiempo de espera para obtener un diagnóstico.

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](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.

El personal del CBGC intenta compaginar las tareas asistenciales con **actividades investigadoras** relacionadas con su línea de trabajo, a través de colaboración con proyectos de investigación y ensayos clínicos, organizando y realizando cursos de formación, tesis, etc. Los facultativos del Centro forman parte del Grupo de Investigación en Genética Clínica y Enfermedades Raras de la Región de Murcia, del CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), del CSUR de cardiopatías Familiares del HCUVA y del IMIB del (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca) y colabora activamente con el Sistema de Registro e Información de Enfermedades Raras (SIER).

El CBGC, como referente en materia de calidad y seguridad, ha firmado un Pacto de Gestión con el Área 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 y durante este año se ha ampliado a la tarjeta de orina.

**\*Marco Ético-Legal de referencia para los análisis genéticos.**

- Ley 14/2007 de 3 de julio de **Investigación Biomédica (LIB)**. BOE nº 159, de 4 de julio de 2007.
- Additional Protocol to the **Convention on Human Rights and Biomedicine Concerning Genetic Testing for Health Purposes**. Strasbourg, 27 No 2008. Consejo de Europa.
- Orden SSI/2065/2014 del 31 de octubre por la que se modifican los anexos I,II, y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por la que se establece la **cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud** y el procedimiento para su actualización
- **Reglamento Europeo General de Protección de Datos (RGPD)** UE 2016/679 ,de aplicación 25 mayo 2018 y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.
- Ley 3/2009, de 11 de mayo, de los **derechos y deberes de los usuarios del sistema sanitario de la Región de Murcia**.

## OBJETIVOS PARA EL AÑO 2019

Entre los **objetivos** que el CBGC se ha marcado para el 2019 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** para cumplir con los objetivos contemplados en el PIER de ampliar el número de enfermedades a detectar en el PCN (línea de actuación 9.3)

4.- **Crear una Unidad de Genómica y una Unidad de Extracción de ADN** para optimizar y reorganizar la actividad del laboratorio a la demanda de estudios y la incorporación de la NGS a la rutina asistencial.

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

6.- **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.

7.- **No hacer estudios genéticos mal indicados y/o sustituirlos por técnicas más actualizadas** (Proyecto “NO HACER” del Acuerdo de Gestión con el Hospital).



8.- **Divulgar la actividad del Centro** y facilitar el acceso a la información sobre los recursos diagnósticos disponibles en el CBGC (objetivo 5 de la línea estratégica de Información del PIER )

9.-**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.

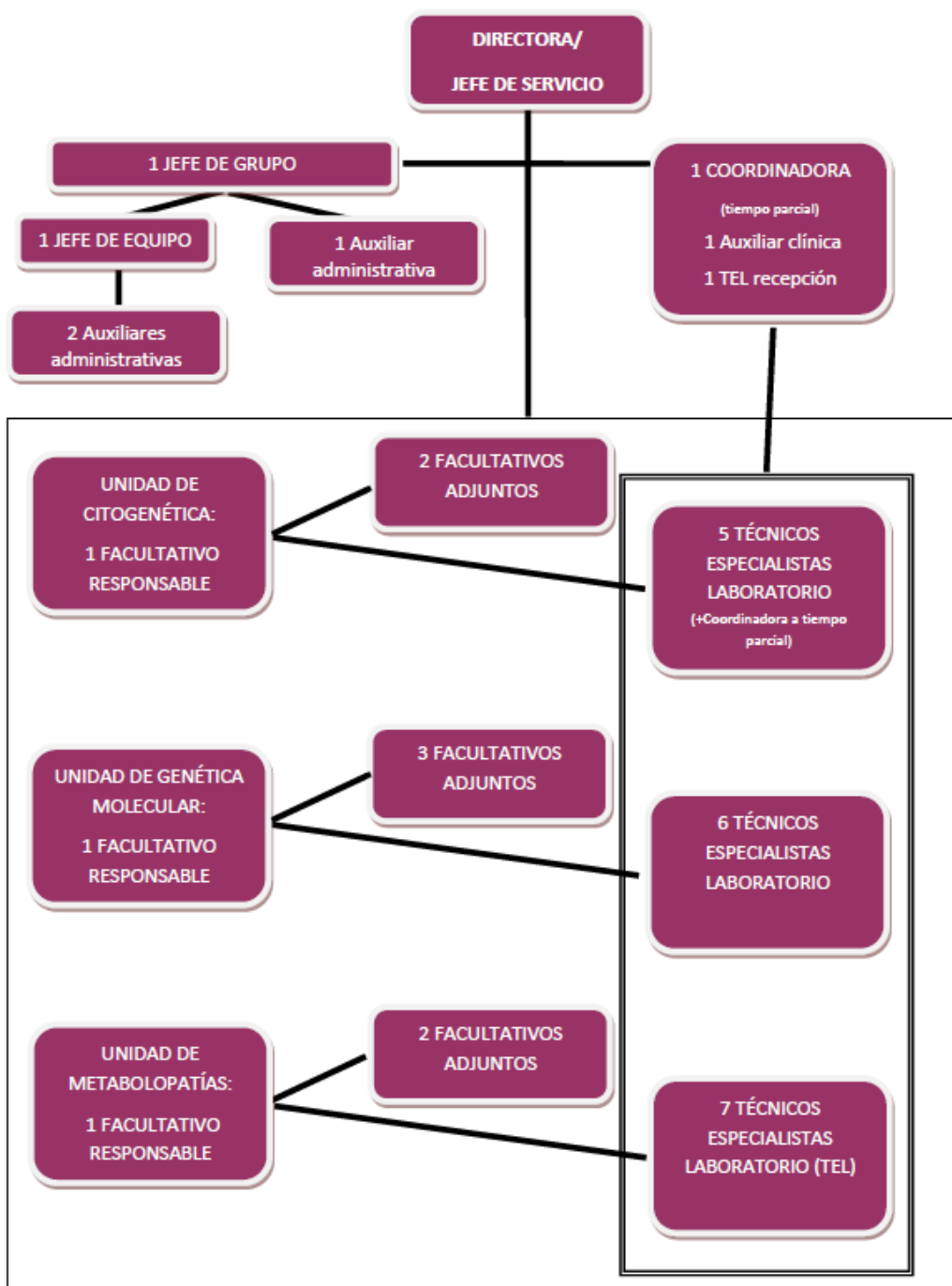
10.- **Ampliar la acreditación por ENAC a arrayCGH, Sanger Flexible y NGS de ER.** (línea de actuación 10.1 del PIER)

## II. UBICACIÓN , ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS

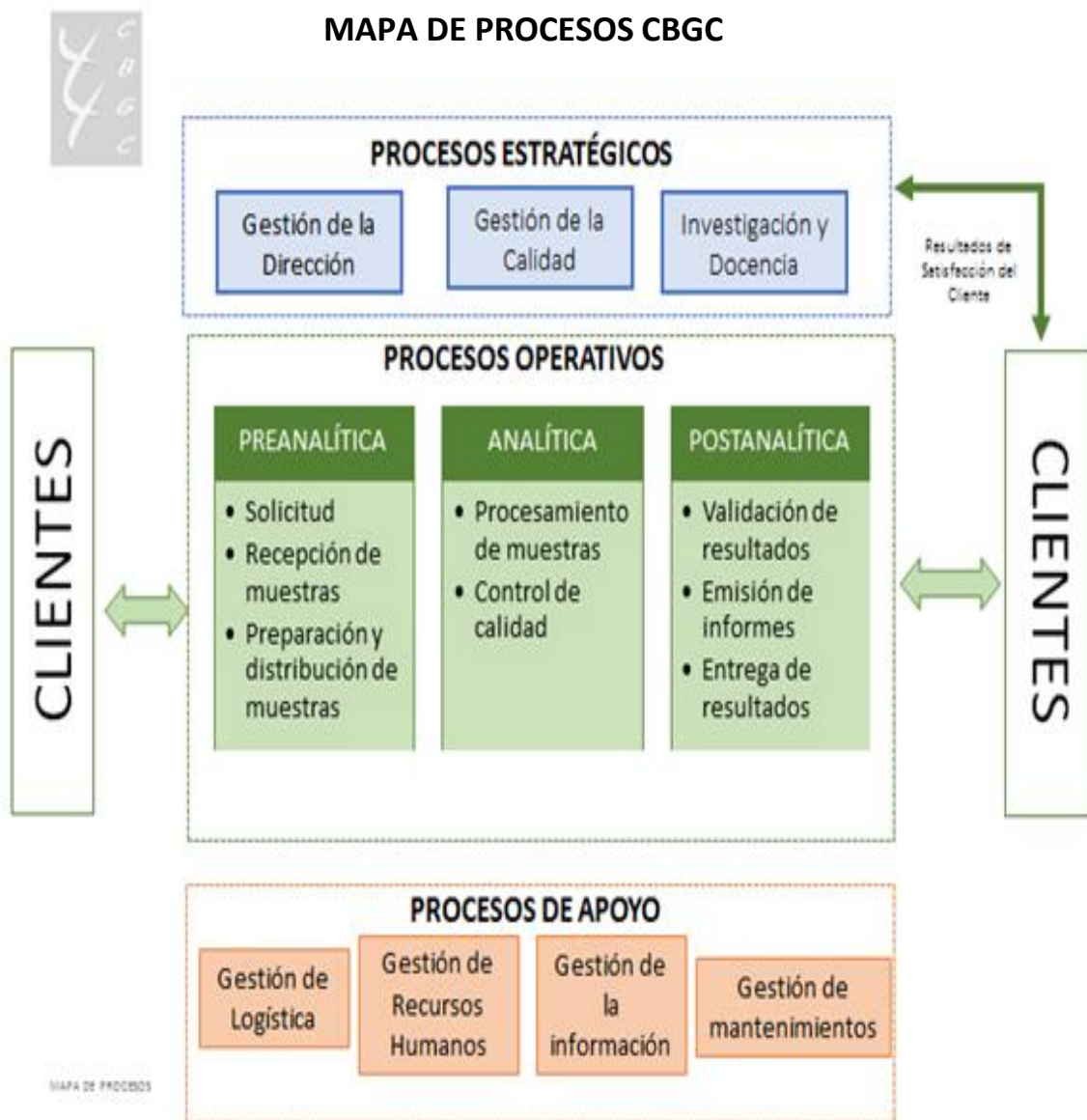
El Centro está ubicado en el nuevo Edificio del Materno-Infantil, planta -2, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Ctra. de Cartagena s/n. El Palmar. Murcia.

El laboratorio dispone del personal técnico con suficiente experiencia para el desarrollo de sus actividades pero requiere ampliar los recursos humanos para hacer frente al incremento de la demanda de estudios metabólicos y genómicos. La mayoría del personal lleva trabajando en el laboratorio desde hace muchos años por lo que posee la capacidad, formación, conocimientos y experiencia requeridos para el desempeño de sus distintas funciones en función del puesto.

En septiembre de 2018 se incorporó una nueva facultativo al Laboratorio de Genética Molecular y recientemente un puesto de TEL se ha transformado en un Coordinador de Técnicos Especialistas por lo que actualmente la plantilla del Centro está formada por 37 personas: 1 Directora o Jefe de Servicio, 10 Facultativos, 1 Coordinadora de Técnicos Especialistas, 19 Técnicos Especialistas de Laboratorio (TEL), 5 Auxiliares Administrativos y 1 Auxiliar de Clínica.



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.

**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. Metilcátrico, 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. Metilcátrico, 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. Metilcátrico, 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, tiglilglicina por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, tiglilcarnitina, 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, tiglilglicina 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 $\beta$ -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) $\alpha$ -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) $\beta$ -Hidroxibutirato y Acetoacetato
c) $\alpha$ -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 argininosuccinica (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. Xantinuria
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>B) Detección precoz neonatal de metabolopatías (cribado neonatal "prueba talón")*</b>
<b>B1. Hipotiroidismo congénito primario</b>
a) Detección TSH por enzimoimmunoensayo (ELISA)
b) Detección T4 por enzimoimmunoensayo (ELISA)
<b>B2. Aminoacidopatías</b>
a) Aminoácidos por MSMS
b) Aminoácidos por CIO
<b>B3. Organicoacidurias</b>
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
<b>B4. Alteraciones de la <math>\beta</math>-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos</b>
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
<b>B5. Fibrosis Quística IRT</b>
a) Detección de IRT por enzimoimmunoensayo (ELISA)
<b>B6. Cistinuria</b>
a) Detección de Cistina por Test de Brand
b) Detección de Cistina por MSMS
<b>B7. Deficiencia de Biotinidasa</b>
a) Actividad de biotinidasa por test cualitativo
<b>B8. Hemoglobinopatías</b>
a) anemia falciforme
b) rasgo drepanocítico
c) otras variantes de hemoglobina
<b>C) Asesoramiento Genético de las alteraciones detectadas.</b>
<b>D) Monitorización bioquímica de pacientes con alteración metabólica.</b>

(\*\*) 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 CITOGÉNÉTICA. Noviembre 2018**

	Tiempo respuesta
<b>ESTUDIO PRENATAL</b>	
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)	
Array-CGH prenatal	10 días*
Reserva de ADN fetal	
<b>ANÁLISIS CROMOSÓMICO (POSTNATAL)</b>	
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)	30 días
Caracterización anomalías cromosómicas (mediante FISH /aCGH )	30 días
Estudio alteraciones numéricas en mosaico (mediante FISH)	30 días
Array-CGH postnatal	60 días
<b>PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS</b>	
<b>Aarskog-Scott</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen FGD1 por MLPA	30 días
Secuenciación gen FGD1. Sanger/ NGS	90 días
<b>Acondroplasia</b>	
Análisis mutación prevalente gen FGFR3	30 días
Secuenciación gen FGFR3. Sanger/ NGS	90 días
<b>Alagille</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen JAG1 por MLPA	30 días
Secuenciación de los genes JAG1 , NOTCH. Sanger/ NGS	90 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Alport</b>	
Secuenciación genes COL4A5,COL4A4, COL4A1, COL4A3. Sanger/ NGS	90 días
<b>Angelman</b>	
Identificación de del/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA	30 días
Secuenciación del gen UBE3A. Sanger/ NGS	90 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Angioedema hereditario</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SERPING1 por MLPA	30 días
<b>Beckwith Wiedemann</b>	
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
<b>Borjeson-Forssman-Lehmann</b>	
Secuenciación gen PHF6. Sanger/ NGS	90 días

<b>Cavernomatosis cerebral</b>	
Secuenciación genes CCM2,KRIT1,PDCD10. Sanger/ NGS	90 días
<b>Cardiopatías (mutación familiar)</b>	
Estudio familiar por secuenciación de caso índice con mutación conocida	30 días
<b>Charcot Marie Tooth</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen PMP22 por MLPA	30 días
<b>Cri-du-Chat</b>	
Identificación de deleciones 5p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga</b>	
Secuenciación completa del gen LCHAD	90 días
Análisis mutación Q510E por secuenciación exón del gen LCHAD (Exón 15)	30 días
<b>Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media</b>	
Secuenciación completa del gen MCAD	90 días
Análisis mutación K304E por secuenciación exón 11 del gen MCAD (Exón 11)	30 días
<b>Deficiencia de la VLCAD/Carnitina</b>	
Identificación de del/dup genes ACADVL y SLC22A5 por MLPA)	30 días
<b>Deficiencia intelectual FRAXE</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones y metilación gen AFF2 por MLPA	30 días
<b>Deleción 1p36</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones subteloméricas por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 14</b>	30 días
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 15</b>	30 días
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 20</b>	30 días
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 7</b>	30 días
<b>Displasia Ectodérmica</b>	
Secuenciación genes EDA, EDAR, EDARAD,p63, WNT10A. Sanger/NGS	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones en los 5 genes por MLPA	30 días
<b>Displasia mesomélica de Langer</b>	
Secuenciación gen SHOX. Sanger/NGS	90 días
<b>Distrofia Miotónica de Steinert</b>	
Análisis repeticiones CAG en el gen DMPK	30 días
<b>Distrofia Muscular de Becker</b>	
Secuenciación completa del gen DMD.Sanger/NGS	90 días
<b>Distrofia muscular de cinturas por deficiencia de Miotilina</b>	
Secuenciación completa del gen MYOT	90 días
<b>Distrofia Muscular de Duchenne</b>	
Secuenciación completa del gen DMD. Sanger/NGS	90 días
<b>Distrofia muscular Oculofaríngea</b>	
Análisis repeticiones CGC en el gen PABPN1 /(PABP2)	30 días
<b>Ehlers-Danlos</b>	
Secuenciación genes COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, PLOD1, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, B3GALT6. Sanger/ NGS)	90 días
<b>Esclerosis Tuberosa</b>	

Secuenciación genes TSC1, TSC2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Exostosis cartilaginosa múltiple (osteochondromas múltiple)</b>	
Secuenciación genes EXT1, EXT2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Galactosemia</b>	
Secuenciación completa del gen GALT	90 días
<b>Fibrosis Quística</b>	
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
Secuenciación completa del gen CFTR Sanger/ NGS	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	30 días
<b>Fiebre Mediterránea Familiar</b>	
Análisis mutaciones prevalentes gen MEFV	30 días
Secuenciación completa del gen MEFV. Sanger/ NGS	90 días
<b>Gitelman</b>	
Secuenciación gen SLC12A3. Sanger/ NGS	90 días
<b>Guion-Almeida. Dysostosis Mandibulofacial con microcefalia</b>	
Secuenciación genes MFDM, EFTUD2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Hiperekplexia (SLC6A5, GLRA1, GLRB)</b>	
Identificación del/dup genes SLC6A5, GLRA1, GLRB por MLPA	30 días
<b>Hiperplasia suprarrenal congénita</b>	
Secuenciación gen CYP21A2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Ictiosis ligada al X</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen STS por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Inactivación Cromosoma X</b>	30 días
<b>Incontinencia Pigmenti</b>	
Identificación de del/dup gen IKBKG por MLPA	30 días
Secuenciación del gen IKBKG. Sanger/ NGS	90 días
<b>Infertilidad Masculina</b>	
Análisis microdeleciones del cromosoma Y por PCR multiplex (SRY/AZF)	30 días
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
<b>Kallmann</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones gen KAL1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>KBG</b>	
Secuenciación gen ANKRD11. Sanger/ NGS	90 días
<b>Koolen-de Vries</b>	
Secuenciación gen KANSL1. Sanger/ NGS	90 días
<b>Leiomiomatosis Hereditaria</b>	
Secuenciación completa del gen HLRCC	90 días
<b>Lesch-Nyhan</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen HPRT1 por MLPA	30 días
<b>Marfan. Dilatación de aorta</b>	
Secuenciación genes FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SKI, ADAMTSL4, FBN2, MYH11, ACTA2, SMAD3, MYLK, TGFB2, TGFB3, PRKG1, MFAP5, MAT2A. Sanger/ NGS)	90 días
<b>METABOLOPATIAS</b>	

Secuenciación genes ACAD8, ACADS, ACADSB, ACAT1, MCCC1, MCCC2, HMGCL, BTD. Sanger/ NGS	90 días
<b>Microdelección 22q11</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Microdelección 17q11 (NF1)</b>	
Identificación de del/dup por MLPA gen NF1	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Miller-Diecker Lisencefalia</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen LIS1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Microdelección cromosoma Y</b>	30 días
<b>Neurofibromatosis 1</b>	
Secuenciación genes NF1,SPRED1. Sanger/ NGS	90 días
<b>Neurofibromatosis 2</b>	
Secuenciación gen NF2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Noonan</b>	
Secuenciación completa del gen PTPN11	90 días
<b>Oligodendroglioma (Delección 1p/19q por MLPA (somática))</b>	30 días
<b>Osteodistrofia hereditaria de Albright (y otros)</b>	
Identificación de del/dup gen GNAS por MLPA	30 días
Secuenciación gen GNAS. Sanger/ NGS	90 días
<b>Pancreatitis Crónica Hereditaria</b>	
Secuenciación genes PRSS1 y SPINK1	90 días
<b>Phelan-Mc-Dermid</b>	
Identificación de la delección 22q13 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Poliquistosis renal</b>	
Secuenciación genes PKD1, PKD2, PKHD1, HNF1B. Sanger/ NGS	90 días
<b>Porfiria</b>	
Secuenciación genes ALAD, HMBS, UROS, UROD, CPO, PPOX, FECH, ALAS1, ALAS2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)</b>	
Análisis mutación prevalente gen HMBS	30 días
Secuenciación completa del gen HMBS	90 días
<b>Prader-Willi</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Rasopatias. Noonan</b>	
Secuenciación genes PTPN11,KRAS ,BRAF, MAP2K1,MAP2K2, HRAS,RAF1, RASA1, NRAS, SOS1, RIT1, RRAS, CBL, SOS2, LZTR1, RASA2, A2ML1, SHOC2, PPP1CB, MRAS .Sanger/ NGS)	90 días
<b>Retraso Mental Ligado al X</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el cromosoma X por MLPA	30 días
<b>Rett</b>	



Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen MECP2 por MLPA	30 días
<b>Rubinstein Taybi</b>	
Identificación de del/dup en genes CREBBP/EP300 por MLPA	30 días
Secuenciación genes CREBBP/EP300. Sanger/ NGS	90 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Silver Russell</b>	
Identificación de del/dup genes KCNQ10T1,H16 y CDKN1C por MLPA	30 días
Análisis metilación genes KCNQ10T1, H19 y CDKN1C	30 días
<b>Simpson-Golabi-Behmel</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen GPC3 por MLPA	30 días
Secuenciación genes GPC3,GPC4,NSD1,NFIX,EZH2,CDKN1C.Sanger/ NGS	90 días
<b>Smith-Magenis</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen RAI1 por MLPA	30 días
Secuenciación gen RAI1. Sanger/ NGS	90 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Sotos</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen NSD1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Stickler</b>	
Secuenciación genes COL2A1, COL11A1, COL11A2, LOXL3, COL9A1, COL9A2, COL9A3. Sanger/NGS	90 días
<b>Talla baja idiopática</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SHOX por MLPA	30 días
Secuenciación gen SHOX. Sanger/NGS	90 días
<b>Telangiectasia Hereditaria hemorrágica tipo1/2/juvenil</b>	
Secuenciación genes Rendu Osler Weber. ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2. Sanger/ NGS	90 días
<b>Thomsen y Becker</b>	
Secuenciación completa del gen CLCN1	90 días
<b>Townes-Brocks</b>	
Secuenciación genes SALL1,SALL4.Sanger/ NGS	90 días
<b>Treacher Collins</b>	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen TCOF1 por MLPA	30 días
<b>Uña-Rótula</b>	
Secuenciación completa del gen LMX1B	90 días
<b>Williams</b>	
Identificación de deleción 7q11 mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>Wilson</b>	
Secuenciación completa del gen ATP7B	90 días
<b>Wolf-Hirschhorn</b>	
Identificación de deleción 4p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
<b>X Frágil</b>	
Análisis repeticiones CGG gen FMR-1	30 días

<b>Estudio de mutaciones específicas</b>	
<b>Sospecha defectos de la metilación</b>	
<b>Extracción, valoración y almacenamiento de ADN</b>	
<b>SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO</b>	90 días caso índice. 30 días estudio familiar
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo I</b>	
Secuenciación completa del gen Menin (MEN1)	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo II</b>	
Secuenciación completa del gen RET	
<b>Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch)</b>	
Secuenciación completa de genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
<b>Poliposis adenomatosa familiar</b>	
Secuenciación completa del gen APC (Forma dominante)	
Secuenciación completa del gen MYH (MUTYH) (Forma recesiva)	
<b>Cáncer gástrico difuso hereditario</b>	
Secuenciación completa de gen CDH1	
<b>Síndrome de Li Fraumeni</b>	
Secuenciación completa del gen TP53	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
<b>Síndrome de Von Hippel -Lindau</b>	
Secuenciación completa gen VHL	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
<b>Síndrome de Cowden</b>	
Secuenciación completa del gen PTEN	
<b>Cáncer colorrectal Inestabilidad de microsatélites (Fenotipo MSI)</b>	
MSI por PCR fluorescente múltiplex	
<b>Cáncer de mama y ovario hereditario</b>	
Secuenciación completa genes BRCA1 y BRCA2	
<b>Paraganglioma familiar</b>	
Secuenciación completa genes SDHA, SDHB y SDHDB	
<b>Síndrome de Peutz Jeghers</b>	
Secuenciación completa gen STK11	
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	
<b>NGS</b>	
<b>NGS Panel Cardiopatías</b> (Diseño de Illumina:TruSightCardio ) (ABCC9, ABCG5, ABCG8, ACTA1, ACTA2, ACTC1, ACTN2, AKAP9, ALMS1, ANK2, ANKRD1, APOA4, APOA5, APOB, APOC2, APOE, BAG3, BRAF, CACNA1C, CACNA2D1, CACNB2, CALM1, CALR3, CASQ2, CAV3, CBL, CBS, CETP, COL3A1, COL5A1, COL5A2, COX15, CREB3L3, CRELD1, CRYAB, CSRP3, CTF1, DES, DMD, DNAJC19, DOLK, DPP6, DSC2, DSG2, DSP, DTNA, EFEMP2, ELN, EMD, EYA4, FBN1, FBN2, FHL1, FHL2, FKRP, FKTN, FXN, GAA, GATAD1, GCKR, GJA5, GLA, GPD1L, GPIHBP1, HADHA, HCN4, HFE, HRAS, HSPB8, ILK, JAG1, JPH2, JUP, KCNA5, KCND3, KCNE1, KCNE2, KCNE3, KCNH2, KCNJ2, KCNJ5, KCNJ8, KCNQ1, KLF10, KRAS, LAMA2, LAMA4, LAMP2, LDB3, LDLR, LDLRAP1, LMF1, LMNA, LPL, LTBP2, MAP2K1, MAP2K2, MIB1, MURC, MYBPC3, MYH11, MYH6, MYH7, MYL2,	

<p>MYL3, MYLK, MYLK2, MYO6, MYOZ2, MYPN, NEXN, NODAL, NKX2-5, NOTCH1, NPPA, NRAS, PCSK9, PDLIM3, PKP2, PLN, PRDM16, PRKAG2, PRKAR1A, PTPN11, RAF1, RANGRF, RBM20, RYR1, RYR2, SALL4, SCN1B, SCN2B, SCN3B, SCN4B, SCN5A, SCO2, SDHA, SEPNI, SGCB, SGCD, SGCG, SHOC2, SLC25A4, SLC2A10, SMAD3, SMAD4, SNTA1, SOS1, SREBF2, TAZ, TBX20, TBX3, TBX5, TCAP, TGFB2, TGFB3, TGFBR1, TGFBR2, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, ZIC3, ZHX3, ZBTB17).</p>	
<p><b>NGS Panel Cáncer Hereditario</b> (Diseño Personalizado Agilent) (APC, ATM, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CDK4, CDK2NA, CHEK2, DICER1, EPCAM, FH, FLCN, GREM1, HOXB13, MAX, MEN1, MET, MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, NBN, NF1, NF2, NHTL1, PALB2, PTCH1, PTCH2, PMS2, POLE, POLD1, POT1, PRKAR1A, PRSS1, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RET, SDHA, SDHAF2, SDHC, SDHB, SDHD, SMARC4, SPRED1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, WRN).</p>	
<p><b>NGS Panel Enfermedades Raras</b> (Diseño Personalizado Agilent) (FGD1, FGFR3, JAG1, NOTCH, COL4A5, COL4A4, COL4A1, COL4A3, UBE3A, PHF6, CCM2, KRIT1, PDCD10, SHOX, COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, PLOD1, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, B3GALT6, TSC1, TSC2, EXT1, EXT2, SLC12A3, MFDM, , CYP21A2, ANKRD11, KANSL1, FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SKI, ADAMTSL4, FBN2, MYH11, ACTA2, SMAD3, MYLK, TGFB2, TGFB3, PRKG1, MFAP5, MAT2A, ACAD8, ACADS, ACADSB, ACAT1, MCCC1, MCCC2, HMGCL, BTD, NF1, SPRED1, NF2, GNAS, PKD1, PKD2, PKHD1, HNF1B, ALAD, HMBS, UROS, UROD, CPO, PPOX, FECH, ALAS1, ALAS2, PTPN11, KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2, HRAS, RAF1, RASA1, NRAS, SOS1, RIT1, RRAS, CBL, SOS2, LZTR1, RASA2, A2ML1, SHOC2, PPP1CB, MRAS, CREBBP, EP300, GPC3, GPC4, NSD1, NFIX, EZH2, CDKN1C, RAI1, COL2A1, COL11A1, COL11A2, LOXL3, COL9A1, COL9A2, COL9A3, ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2, SALL1, SALL4).</p>	
<p><b>NGS Panel Displasias Ectodérmicas</b> (Diseño Personalizado Agilent) (AXIN2, BRAF, CDH3, COL11A1, CTSC, CTSK, CYLN2, DKC1, DLX3, DSP, ED1, EDAR, EDA2R, EDARADD, EEC1 (ECE1), ELN, RCC2, ERCC3, EVC, EVC2, FGFR10, FGFR2, FGFR3, FLNA, GATA3, GAJ1, GJB2, , GJB6, GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2, HRAS, IFT122, IFT43, INSR, KCTD1, KRAS2, KREMEN1, KRT14, KRT16, KRT17, KRT6A, KRT6B, KRTHB1, KRTHB3, KRTHB5, KRTHB6, LIMK1, LRP6, MBTS2, MEK1=MAP2K1, MEK2=MAP2K2, MSX1, NEMO=IKBK, IKK1, IKK2, NFKB1, NFKB2, NOLA3=NOP10, OFD1, PAX9, PIGL, PIGL, PKP1, POC1A, PORCN, PVRL1, PVRL4, RECQL4, RFC2, RIPK4, RMRP, ROGDI, SETBP1, SHH, TBX3, TERC, TERT, TGF2H5, TINF2, TP63, TRAF6, TRPS1, TTDN1, TWIST2, UBR1, WDR19, WDR35, WHN y WNT10A).</p>	
NGS Fibrosis Quística (gen CFTR). (Multiplicom)	90 días
NGS Distrofia Muscular de Duchenne (gen DMD). (Multiplicom)	90 días
NGS Fiebre Mediterránea Familiar (gen MEFV). (Multiplicom)	90 días
<b>Asesoramiento genético de las anomalías detectadas</b>	

\* Los tiempos de respuesta pueden verse afectados por la coincidencia de días festivos en el calendario.

**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

El Centro de Bioquímica y Genética Clínica es un centro dependiente de la Dirección General de Asistencia Sanitaria aunque su ubicación en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca hace que, a nivel operativo y funcional, este integrado respecto al capítulo II como un servicio más a nivel de presupuesto dentro del Hospital y en capítulo I como un Centro dependiente de los Servicios Centrales del SMS.

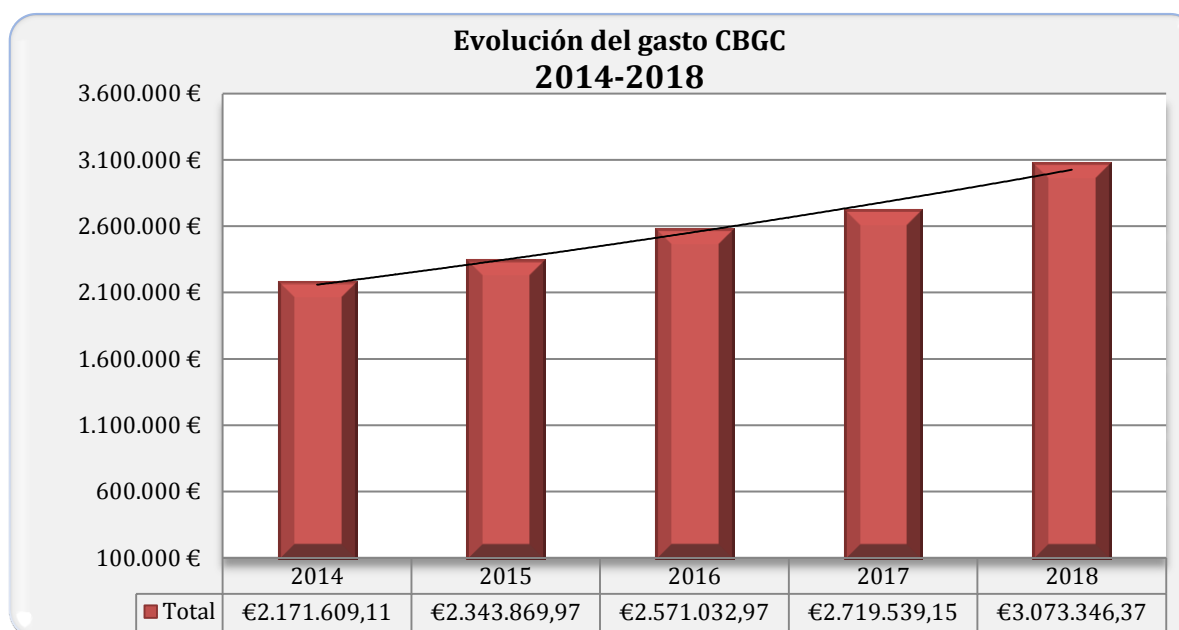
Por ello solo se analiza desde el punto de vista económico, los gastos e ingresos reales del Centro para dar una visión global de la dimensión económica, técnica y de RRHH. Reflejamos en la memoria los datos de los últimos cinco años.

#### EVOLUCIÓN DE LOS GASTOS POR CAPITULOS. PERIODO 2014-2018

**Tabla 1.** Datos económicos clasificados por capítulos

EJERCICIO/CAPÍTULO	I-Personal 	II – Bienes y SS 	VI-Inversiones 	Total gasto 
2014	1.373.310,73 €	739.178,29 €	59.120,09 €	2.171.609,11 €
2015	1.421.970,14 €	821.340,62 €	100.559,21 €	2.343.869,97 €
2016	1.461.896,24 €	1.030.536,73 €	78.600,00 €	2.571.032,97 €
2017	1.500.845,20 €	1.165.472,19 €	53.221,76 €	2.719.539,15 €
2018	1.606.574,01 €	1.420.543,68 €	46.228,68 €	3.073.346,37 €
<b>Tasa de variación 2018-2017*</b>	7,04%	21,89%	-13,14%	13,01%

**Gráfico 1 .** Evolución del gasto en los últimos 5 años

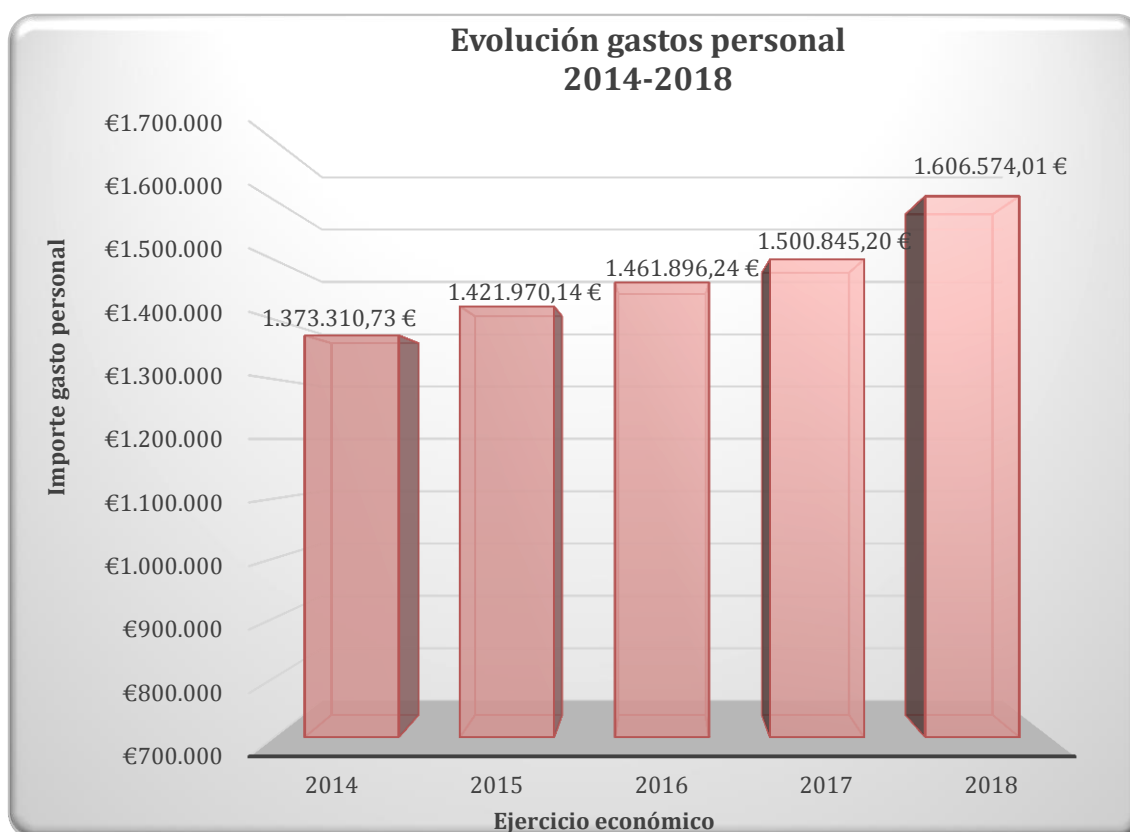


Los gastos del CBGC han evolucionado en el periodo al alza tal y como se refleja en el gráfico 1 la evolución de la tendencia. El nivel de crecimiento se ha producido por el aumento del capítulo II de un 21% (255.071,49€), el crecimiento en capítulo I que aumenta en menor proporción y cuantía ( $\Delta+7\%$ , 105.728,81 € ) y la reducción de la inversión que contiene los gastos un año más debido a su disminución ( $\nabla 13,14\%$ , - 6.993,08 €).

En los apartados siguientes se analizan los motivos que han originado estas desviaciones con respecto al ejercicio anterior.

### A.-Gastos de Personal (capítulo I)

**Gráfico 2.** Evolución gastos personal-capítulo I



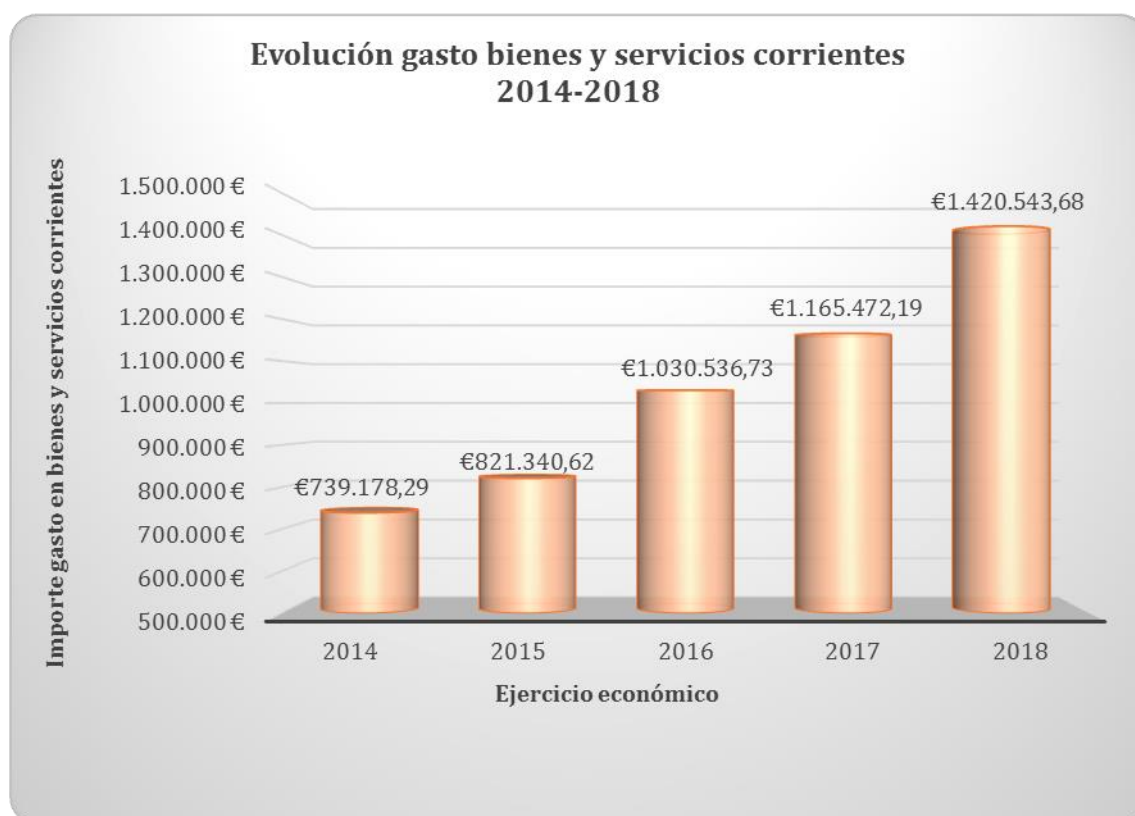
Los gastos relativos al capítulo I, gastos de personal, para el ejercicio económico 2018 ascendieron a 1.606.574,01 €, siendo la tasa de variación respecto al ejercicio anterior del 7%. Sin embargo, este incremento se corresponde al gasto originado por la confluencia de varias IT de larga duración y su correspondiente sustitución (69% de la

variación, 73.405,61€). El 39% (32.323,20€ ) restante se corresponde con el incremento de estructura en un facultativo en el mes de septiembre, el aumento en los gastos de la seguridad social y otros conceptos relacionados con restitución de parte de los salarios detraídos en los años de la crisis económica y prestaciones sociales restablecidas por el SMS.

Aunque el periodo analizado es del 2014 al 2018, la estructura funcional del Centro ha variado poco desde 2007. Sólo ha habido un incremento en la plantilla de un nuevo puesto de TEL, la conversión de una plaza por otra en 2017 y, en este ejercicio, la creación de un puesto facultativo para el laboratorio de Molecular.

## B.-Gastos en bienes y servicios corrientes (capítulo II)

**Gráfico 3.** Evolución del gasto capítulo II bienes corrientes y servicios 2014-2018

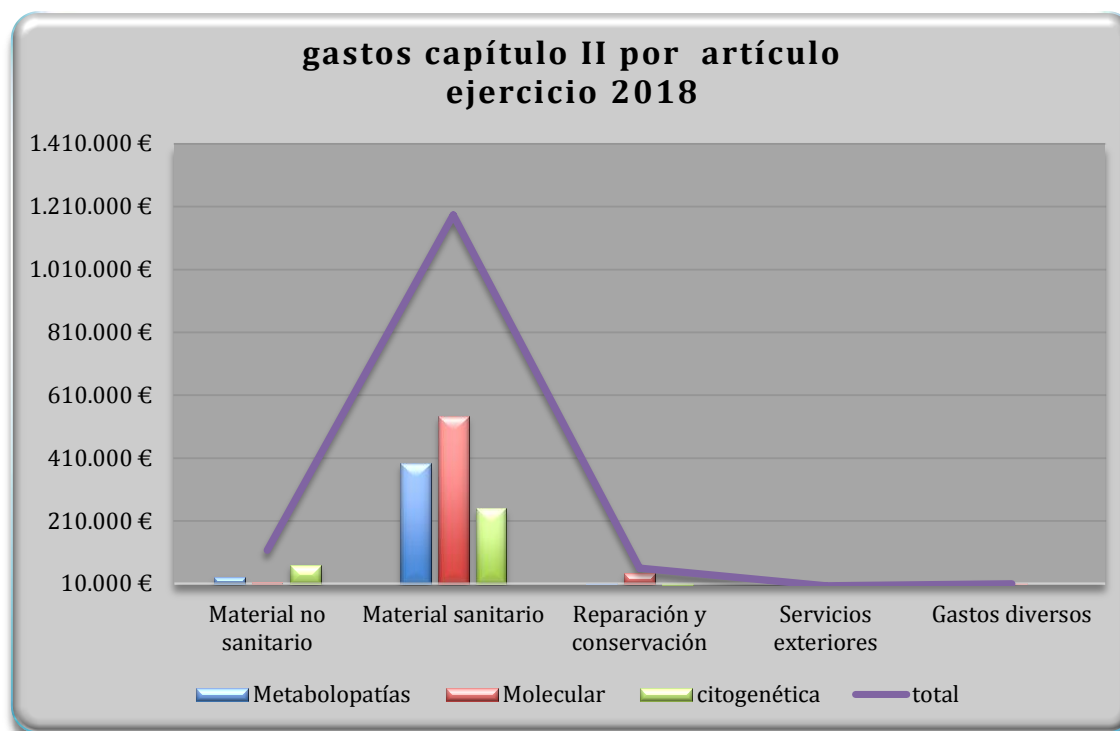


El gasto en el capítulo II, correspondiente a bienes corrientes y servicios, ha tenido una

tasa de variación interanual del 21,89% (2017-2018) que traducido a términos absolutos representa una variación de 255.071,49 €.

En el gráfico siguiente el capítulo II se presenta desglosado por artículos, que van desde material no sanitario a gastos diversos.

**Gráfico 4.** Gasto capítulo II a nivel artículo 2018 total y por secciones.



Como cabía esperar, por el perfil asistencial del Centro, el material sanitario es el que ha alcanzado una cifra mayor (1.182.454,69€) que representa el 84% 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 Área 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. En el gráfico también se ha dividido el gasto por Unidad Técnica (Metabolopatías, Molecular, Citogenética) y el comportamiento individual de cada una de las unidades es el mismo que el del total.

En cuanto a los reactivos y análogos (gasto incluido dentro del material sanitario. Ver tabla 2) son consumos muy sensibles a la variación de la demanda asistencial pues su aumento o disminución está directamente relacionado con el número de

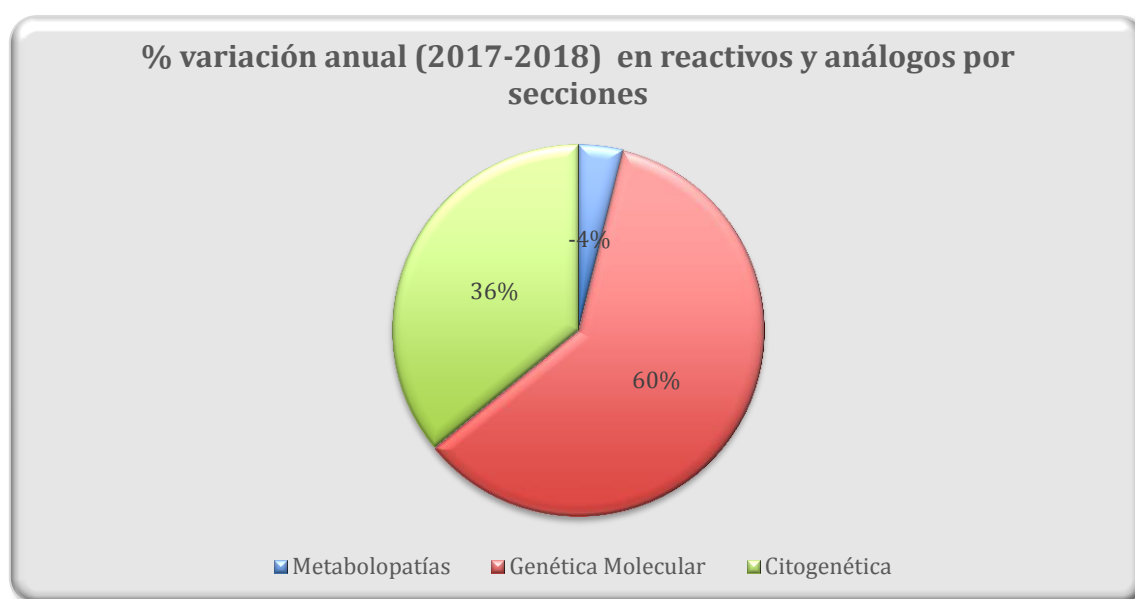
determinaciones realizadas y también con las políticas adoptadas por el Centro en cuanto reasignación de recursos (cambios de tecnología diagnóstica que implican consumos de distintos reactivos y/o pactos de Gestión “hacer por no hacer” etc.).

**Tabla 2.** Origen del gasto capítulo II

Sección	Descripción del gasto	2017	2018	diferencia	Var	var. s/ total*
Genética Molecular	Material Sanitario	457.640,59 €	540.840,50 €	83.199,91 €	18%	
	Reactivos y análogos	455.668,58 €	540.135,26 €	84.466,68 €	16%	62,68%
	Reactivos/Mtrial sanitario	99,57%	99,87%	-	-	
Citogenética	Material sanitario	198.589,92 €	249.115,62 €	50.525,70 €	20,28%	
	Reactivos y análogos	197.408,46 €	247.755,13 €	50.346,67 €	20,32%	37,36%
	Reactivos/Mtrial sanitario	99,41%	99,45%	-	-	
Metabolopatías	Material sanitario	392.874,33 €	392.498,57 €	-375,76 €	-0,10%	
	Reactivos y análogos	389.706,75 €	389.656,51 €	-50,24 €	-0,01%	-0,04%
	Reactivos/Mtrial sanitario	99,19%	99,28%	-	-	
Totales reactivos y análogos*		1.042.783 €	1.177.546€	134.763 €		

La tabla 2 informa del origen del incremento del gasto y permite precisar los motivos que lo han originado. Así, en la sección de Molecular donde el incremento del gasto ha sido de 50.525,70€ con respecto al ejercicio anterior en “reactivos y análogos” (var. 16% 2018-2017 ), sobre el conjunto del laboratorio representa un porcentaje mayor de la desviación debido a la variación negativa de Metabolopatías y al menor porcentaje de variación con respecto a Citogenética(var. 20,32%) (gráfico 5).

**Gráfico 5.** Porcentaje variación anual s/total del gasto en reactivos y análogos





Aunque la desviación del gasto en la **Sección de Molecular** se debe al aumento de la demanda asistencial (abordada en la memoria en el apartado V) también se han producido cambios en los patrones de consumo de reactivos.

Es importante destacar la puesta en marcha del panel NGS customizado para el diagnóstico de patologías genéticas durante el año 2018. El valor de la desviación del gasto en los reactivos y análogos utilizados para esta técnica sobre el total de la misma es del 96% ( $\Delta+ 80.977,38\text{€}$ ). Los reactivos asociados a la técnica TapeStation aumentan también en un 13% ( $\Delta+ 11.231,64$ ) y los reactivos para la secuenciación aumentan casi en la misma proporción que los anteriores (12%,  $\Delta+ 10.198,44 \text{€}$ ). Sin embargo los reactivos adquiridos para el diagnóstico de la Fibrosis Quística (FQ) aunque siguen aumentando un año más lo hacen en cuantía mucho menor, un 7% para 2018, vs 44% respecto al ejercicio 2017 ( $\Delta+ 5.874 \text{€}$  vs  $\Delta+ 60.000 \text{€}$ ; 2018, 2017 respectivamente). Aun así el gasto en estos kits, debido a las peticiones de la Unidad de Reproducción Asistida, es considerable sobre el monto total del laboratorio y suponen el 17% del gasto en reactivos (  $93.115,55\text{€}$  sobre  $540.840,50\text{€}$  ). Por último, el aumento en el Kit de extracción de ADN en un 14% ( $11.906,40\text{€}$ ) se debe al continuado incremento de la demanda de estudios de genética molecular y genómica (incluyendo los análisis de ArrayCGH de la sección Citogenética).

En sentido contrario han disminuido el consumo por valor  $60.675,03\text{€}$  en reactivos y análogos como la secuenciación Sanger, entre otros.

El comportamiento en el consumo de reactivos en la **Sección de Citogenética** es el mismo que el año anterior. Aumenta el gasto en los kits de sondas ADN y reactivos del genoma humano asociados a la técnica ArrayCGH ( $\Delta+69.000\text{€}$ , 137% desv) y disminuyen los reactivos asociados a la técnica del cariotipo convencional (  $\nabla-25.770,6 \text{€}$ , -51% desv).

En la **Sección de Metabolopatías** el nivel de gasto en reactivos y análogos ha sido prácticamente igual (ver tabla II), el detalle del consumo a nivel de artículo muestra que se han compensado las desviaciones positivas correspondientes al incremento en el consumo de reactivos IRT, TSH, y Ninhidrina ( $\Delta+ 38.898,46\text{€}$ ) y la disminución en el consumo de reactivos para el diagnóstico de hemoglobinopatías, aminoácidos y

acilcarnitinas (∇--38.948,70€). El valor de los reactivos así como la disminución de las pruebas del PCN refleja que la reasignación del gasto en este laboratorio se corresponde con un ajuste en los niveles de seguridad en stocaje.

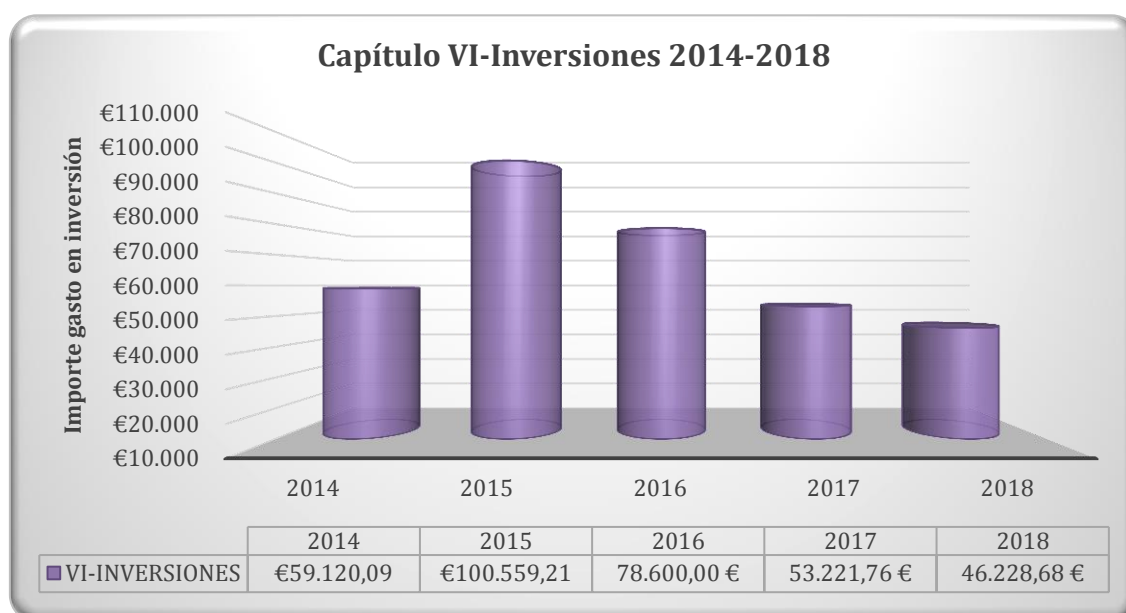
**Gráfico 6.** Nivel de gasto en reactivos y análogos ejercicio 2018 por secciones



### C. Inversiones reales (capítulo VI)

La variación de la inversión en equipamiento para el ejercicio 2018, con respecto al ejercicio 2017, ha sido de - 15% y se corresponde con una disminución del programa en 6.993,08€. Este presupuesto se ha sido invertido en la adquisición de pequeños y medianos equipos de tecnología ya utilizada en el laboratorio con el fin de mantener la capacidad productiva.

**Gráfico 7. Evolución inversiones en el periodo 2014-2018**



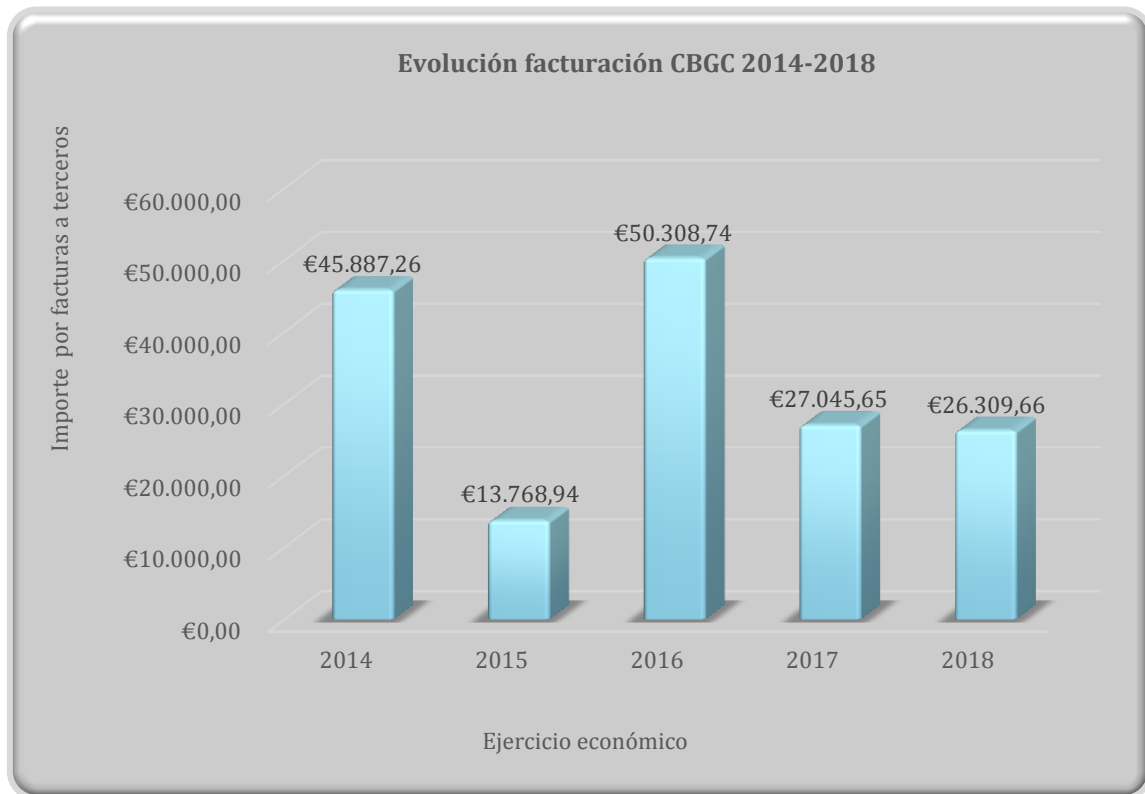
Como corolario del estudio exhaustivo de la evolución del gasto por capítulos, confirmamos que todo el incremento del gasto del ejercicio económico en el capítulo de bienes corrientes y servicios, que es el que presenta una mayor tasa de variación se ha materializado en un incremento de la actividad y cambios en el patrón de consumos. 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 2014-2018**

Como puede observarse en el Gráfico 8, el montante correspondiente al ejercicio 2018 es de 26.309,66€, con una variación negativa respecto al año anterior de un 2,72%. La facturación actual básicamente se corresponde con la realización de la “prueba del

talón” a todos los recién nacidos de la Ciudad autónoma de Melilla, existiendo alguna prestación facturable a mutuas básicamente.

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



## V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL

### ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE CITOGENÉTICA



En la Sección de Citogenética se realiza el diagnóstico y asesoramiento de las enfermedades genéticas causadas por **alteraciones cromosómicas**, mediante el estudio citogenético (convencional y/o molecular), tanto prenatal como postnatalmente (Tabla 1).

**Tabla 1.** Tipo de muestra y método utilizado para el diagnóstico de anomalías cromosómicas

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

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. Constituyen una gran proporción del conjunto de pérdidas reproductivas, malformaciones congénitas y discapacidad intelectual. 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. Las alteraciones diagnosticadas pueden ser anomalías numéricas (ejemplo Síndrome de Down) y/o estructurales (translocaciones, 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.

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 (aCGH).

La técnica de **aCGH** (o microarray) 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%-15% de diagnóstico extra en los pacientes que presentan discapacidad intelectual, anomalías congénitas y/o trastornos del espectro autista y cariotipo normal y entre un 6%-9% en fetos con anomalías ecográficas. 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 diagnóstico prenatal el arrayCGH es la técnica genética de primera elección ante el hallazgo ecográfico de una anomalía estructural, crecimiento intrauterino restringido (CIR) severo y precoz y éxitus fetal.

La **actividad asistencial** realizada en la unidad de citogenética durante el año 2018 se resume en la tabla 2. Con respecto al año anterior, las solicitudes totales de estudios citogenéticos han incrementado un 22 % .

**Tabla 2.** Muestras procesadas y estudios concluidos durante el año 2018.

Area	Tipo muestra	Procesados	Estudios concluidos
ARRAY	LIQUIDO AMNIOTICO	75	75
	SANGRE DE CORDON	2	2
	VELLOSIDAD CORIAL	59	59
	RESTOS ABORTIVOS	46	9
	BIOPSIA DE PIEL	4	4
	SANGRE PERIFERICA	1286	1373
<b>Total ARRAY</b>		<b>1472</b>	<b>1522</b>
CARIOTIPO	LIQUIDO AMNIOTICO	170	170
	VELLOSIDAD CORIAL	200	175
	SANGRE PERIFERICA	488	417
<b>Total CARIOTIPO</b>		<b>858</b>	<b>762</b>
FISH	LIQUIDO AMNIOTICO	5	5
	VELLOSIDAD CORIAL	2	2
	SANGRE PERIFÉRICA	71	71
<b>Total FISH</b>		<b>78</b>	<b>78</b>
Solo CULTIVO CELULAR	LIQUIDO AMNIOTICO	2	2
	VELLOSIDAD CORIAL	22	22
	BIOPSIA DE PIEL	10	10
<b>Total Solo Cultivo Celular</b>		<b>34</b>	<b>34</b>
<b>TOTALES</b>		<b>2442</b>	<b>2396</b>

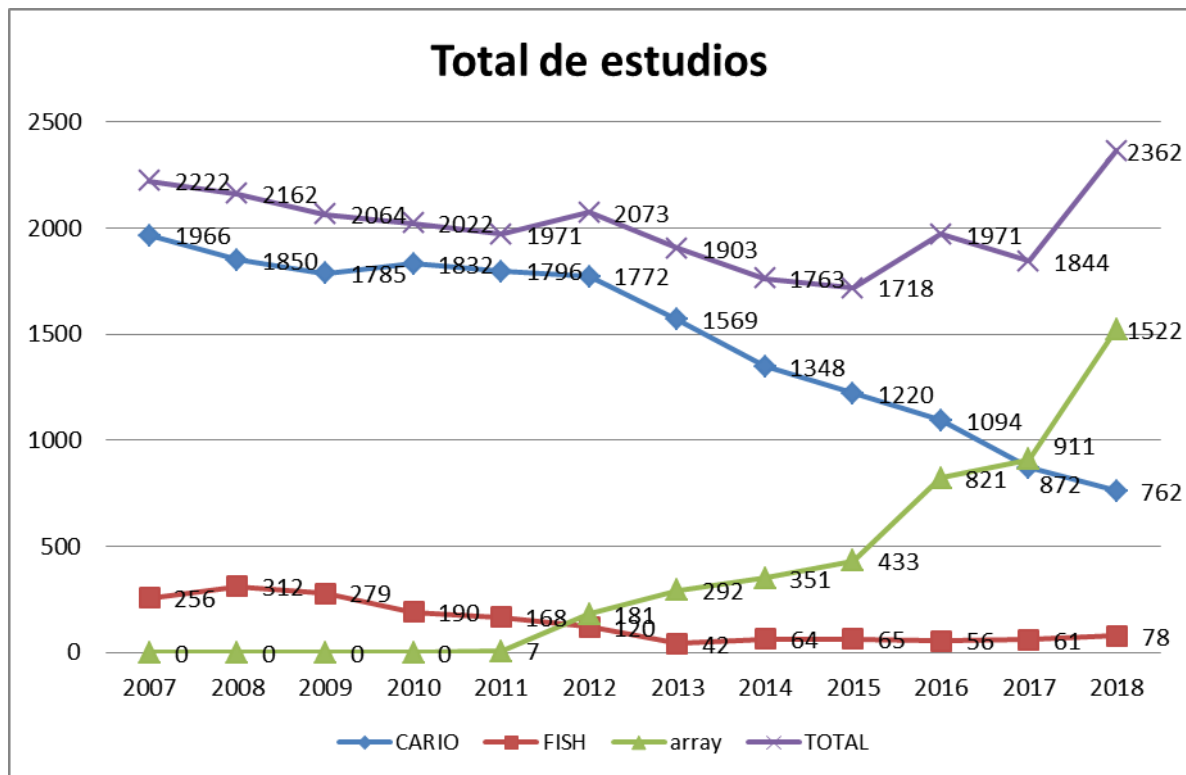
Además, en colaboración con un ensayo clínico que se lleva a cabo en la Unidad de Terapia Celular y Trasplante Hematopoyético del HCUVA, se han realizado un total de 9 cariotipos en cultivo de células mesenquimales.

El número total de muestras analizadas (suma de cariotipo, FISH y array-CGH) ha pasado de 1894 en 2017 a 2362 en 2018, lo que supone un incremento de actividad de aproximadamente un 25%. Se ha registrado un descenso en la demanda de cariotipos convencionales; del 15% en estudios postnatales y de un 12% en prenatales.

El análisis mediante array-CGH ha aumentado considerablemente, incorporando también estudios prenatales. Así, el análisis total de array-CGH ha pasado de 911 a 1522, lo que supone un incremento del 67% (Ver gráficas 1a y 1b). De éstas, 1386 son estudios postnatales y 136 prenatales

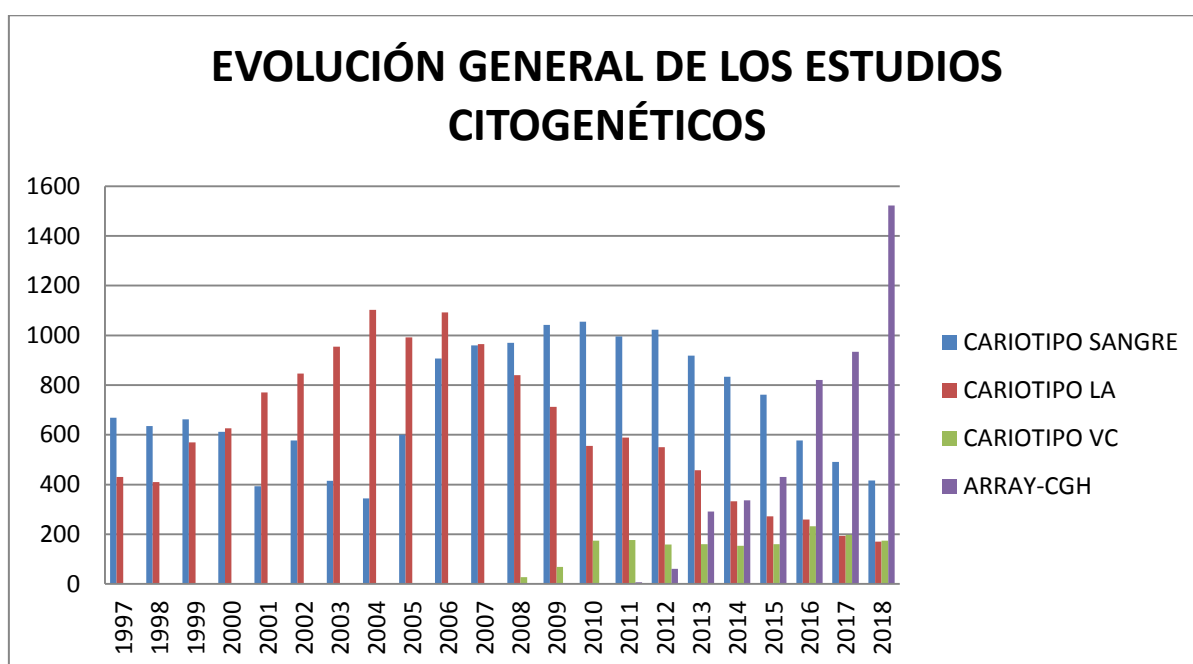
Como queda reflejado en las siguientes gráficas, desde la implantación de la técnica de arrayCGH en el año 2011, los estudios realizados con esta técnica siguen incrementándose año tras año.

**Grafica 1a.** Evolución de los estudios citogenéticos por tipo de análisis realizado.





**Grafica 1b.** Evolución estudios citogenéticos de cariotipo y array desde 1997



## ESTUDIOS PRENATALES

Durante el primer semestre del 2018 se llevó a cabo un proyecto piloto con la Unidad de Medicina Fetal y la Sección de Genética Médica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca para realizar estudios genéticos prenatales mediante arrayCGH. Tras su evaluación se incorporó dicha técnica en la cartera de servicios del Centro ampliándose al resto de los Hospitales a partir del 1 de octubre. Se cumplía así con uno de los objetivos contemplados en el **Plan Integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia** para mejorar el diagnóstico prenatal de este tipo de enfermedades.

Las indicaciones establecidas para el estudio prenatal mediante array-CGH, una vez excluidas las anomalías cromosómicas más frecuentes (T21, T13, T18, X e Y) mediante la técnica de QF-PCR, son los siguientes:

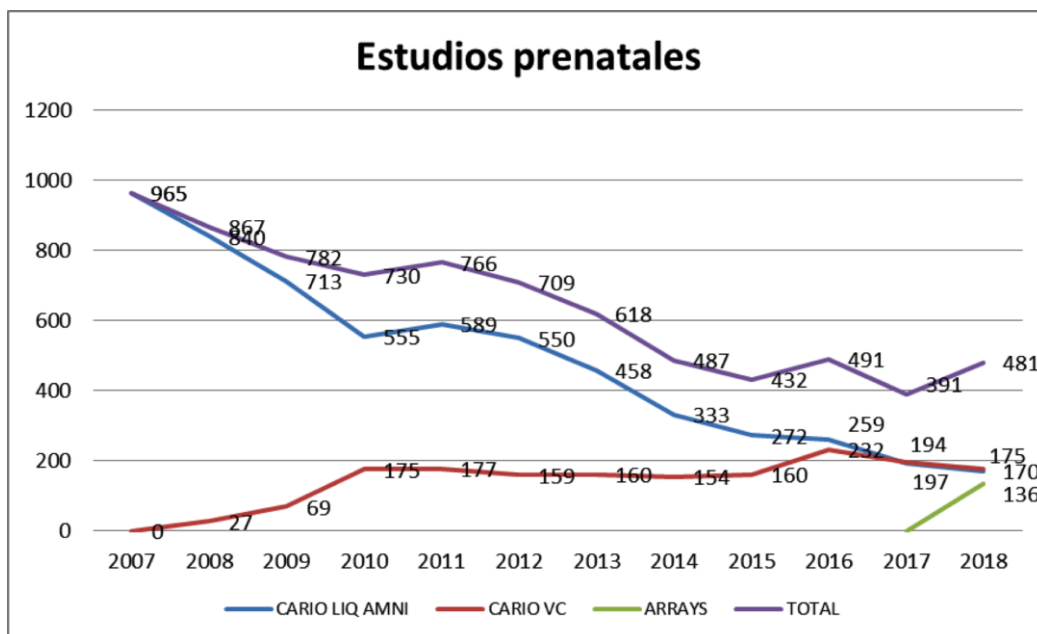
- Identificación de un defecto congénito mayor o hallazgos de defectos congénitos menores en la ecografía.
- Retraso del crecimiento intrauterino (CIR) precoz (<24 semanas) y severo (< percentil 3).

- Translucencia nucal aumentada (TN>3.5mm o percentil 99).
- Caracterización de una anomalía cromosómica detectada en el estudio del cariotipo fetal (translocación o inversión de novo aparentemente equilibradas, cromosoma marcador, etc).
- Progenitor portador de reordenamiento cromosómico equilibrado con riesgo de segregaciones desequilibradas no visibles al microscopio.
- Muerte intrauterina fetal.

No obstante, actualmente se realiza el análisis mediante arrayCGH a todas las muestras que se reciben de vellosidad corial, independientemente de la indicación, por la dificultad que supone en ocasiones obtener un resultado satisfactorio en el estudio del cariotipo convencional. Por el mismo motivo es también la técnica que se emplea para el abordaje de los estudios de restos abortivos.

Las solicitudes totales de estudios prenatales, en muestras de líquido amniótico y de vellosidad corial, se han mantenido durante los últimos 5 años, como se refleja en el siguiente gráfico.

**Grafico 2.** Evolución estudios prenatales en los últimos 11 años



El porcentaje de detección de anomalías cromosómicas en vellosidad corial sigue siendo considerablemente superior al detectado en muestras de líquido amniótico, como se muestra en la siguiente tabla.

**Tabla 3.** Anomalías cromosómicas detectadas en muestras prenatales en el año 2018.

AREA	TIPO DE MUESTRA	RESULTADO	TOTAL	
ARRAY	LIQUIDO AMNIOTICO	NORMAL	56	
		Patogénica/prob patogénica	7	
		VOUS	1	
	SANGRE DE CORDON	NORMAL	1	
		Patogénica	1	
	VELLOSIDAD CORIAL	NORMAL	44	
		Patogénica	7	
		VOUS	4	
	CARIOTIPO	LIQUIDO AMNIOTICO	NORMAL	140
ANOMALIA NUMERICA AUTOSOMICA TRISOMIA			21	
ANOMALIA NUMERICA CROMOSOMAS SEXUALES			4	
ANOMALIA NUMERICA POLIPLOIDIA TRIPLOIDIA			1	
ANOMALIA MARCADORES EXTRA EN MOSAICO			1	
ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DERIVADO CROMOSOMA 21			1	
ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA TRANSLOCACION CROMOSOMAS 10 Y 14			1	
VELLOSIDAD CORIAL			NORMAL	101
			ANOMALIA NUMERICA AUTOSOMICA TRISOMIA	61
		ANOMALIA NUMERICA CROMOSOMAS SEXUALES MONOSOMIA CROMOSOMA X	3	
		ANOMALIA NUMERICA POLIPLOIDIA TRIPLOIDIA	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA TRANSLOCACION ROBERTSONIANA 14; 21	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DELECCION INTERSTICIAL Cromosoma 13	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DERIVADO Cromosoma 15	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DERIVADO cromosoma 21	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DERIVADO TRANSLOCACION CROMOSOMAS 2 Y 15	1	
		ANOMALIA ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA DUPLICACION INTERSTICIAL Cromosoma 21	1	
		ANOMALIA APARENTEMENTE EQUILIBRADA: TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA EN MOSAICO X;15	1	
ANOMALIA ESTRUCTURAL TRANSLOCACION ROBERTSONIANA Cromosomas 14 y 21		1		
ANOMALIA ESTRUCTURAL APARENTEMENTE EQUILIBRADA TRANSLOCACION cromosomas 9 y 15		1		

( CBGC ) AÑO 2018

En cuanto a los estudios de arrayCGH, de los 136 arrays realizados, se han encontrado 15 CNVs de carácter patogénico o probablemente patogénicas.

Memoria del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

**Grafico 3.** Distribución de las CNVs detectadas prenatalmente mediante arrayCGH en 2018

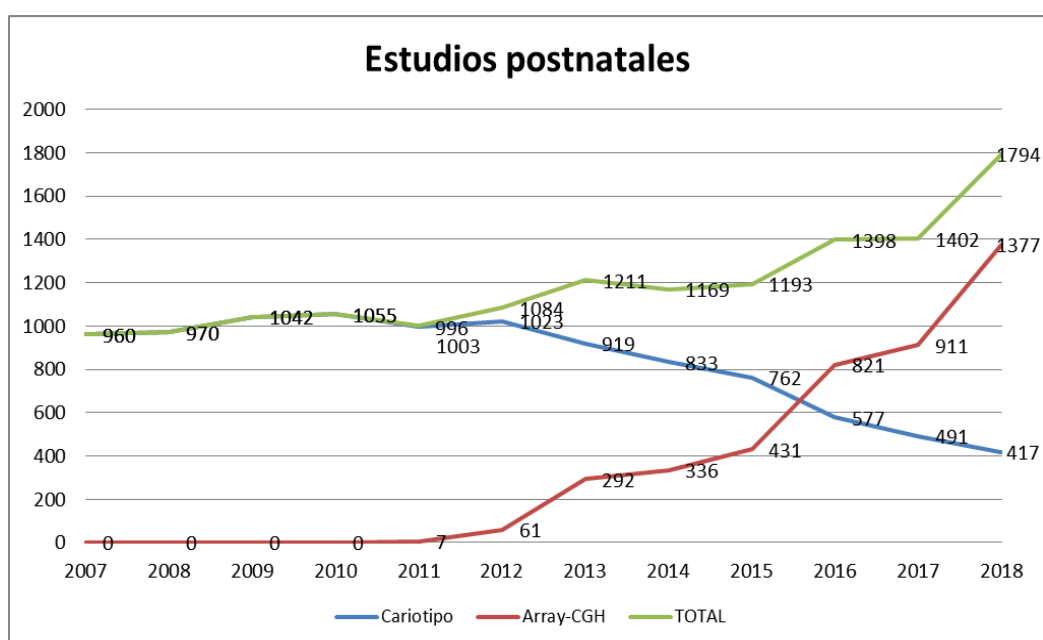


### ESTUDIOS POSTNATALES

El array genómico es la técnica de elección en el estudio de pacientes pediátricos con malformaciones estructurales mayores o menores, alteraciones del desarrollo neurocognitivo (incluyendo los trastornos del espectro autista) y también en los casos de muertes perinatales. El cariotipo convencional ha quedado relegado a unas indicaciones muy concretas (sospecha de determinados síndromes cromosómicos, mosaicismos sobre todo de los cromosomas sexuales, anomalías cromosómicas equilibradas, etc).

Es por ello que, desde la incorporación del aCGH a la práctica rutinaria se ha producido un aumento exponencial de solicitudes de estudio mediante esta técnica y han disminuido los cariotipos, no obstante, el número total de estudios han ido incrementado sobre todo en los últimos tres años (ver gráfico 4)

**Grafico 4.** Evolución estudios postnatales en los últimos 11 años



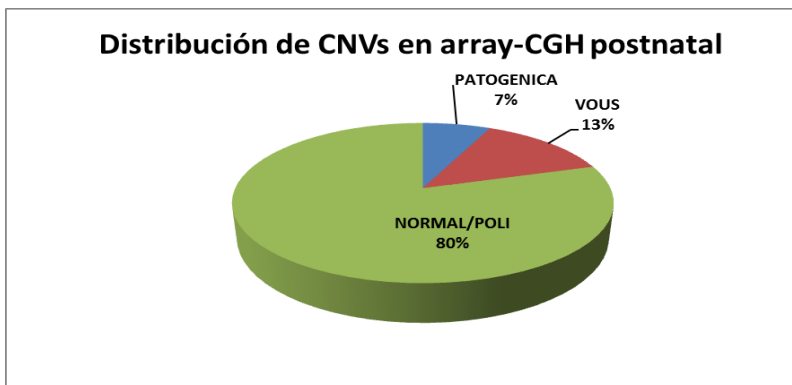
En el estudio del cariotipo se han detectado un total de 54 alteraciones cromosómicas, 42 de ellas desequilibradas (10% del total), como se muestra en la siguiente tabla .

**Tabla 4.** Anomalías cromosómicas detectadas en muestras postnatales en 2018.

AREA	TIPO DE MUESTRA	RESULTADO	TOTAL
ARRAY	SANGRE	PROBANDOS	1046
		Normal	834
		Patogénica/prob patogénica	72
		VOUS	140
		FAMILIARES	325
	PIEL	Normal	4
CARIOTIPO	SANGRE	ANOMALIA NUMERICA AUTOSOMICA TRISOMIA	21
		ANOMALIA NUMERICA CROMOSOMAS SEXUALES	12
		ANOMALIA MARCADOR EXTRA	6
		TRANSLOCACIONES RECÍPROCAS	7
		46,XY,t(4;16)(q21.1;q12.1)	
		46,XX,t(4;6)(q35.2;p25.3)(2)	
		46,X,t(X;8)(q13;p21.3)	
		46,XX,t(10;14)(p10;q10)	
		46,XX,t(6;9)(p25;q32)mat	
		46,XY,t(1;8)(q21;q22)mat	
		46,XY,t(1;15)(p31.2;q15)	
		TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS	2
		45,XY,rob(13;14)(q10;q10)	
		45,XX,rob(13;14)(q10;q10)	
		INVERSIONES PERICÉNTRICAS	2
		46,XY,inv(12)(p11.2q13.3)	
		46,XX,inv(14)(p11.2q24.1)	
INVERSIONES PARACÉNTRICAS	1		
46,XX,?inv(15)(q25q26)			
ALTERACIONES GONOSOMAS	3		
47,XY,+idic(X)(q2?6)			
46,X,Xps... MLPA Y FISH(SHOX - por microdelección)dn			
46,Y,del(X)(p22.2)mat			

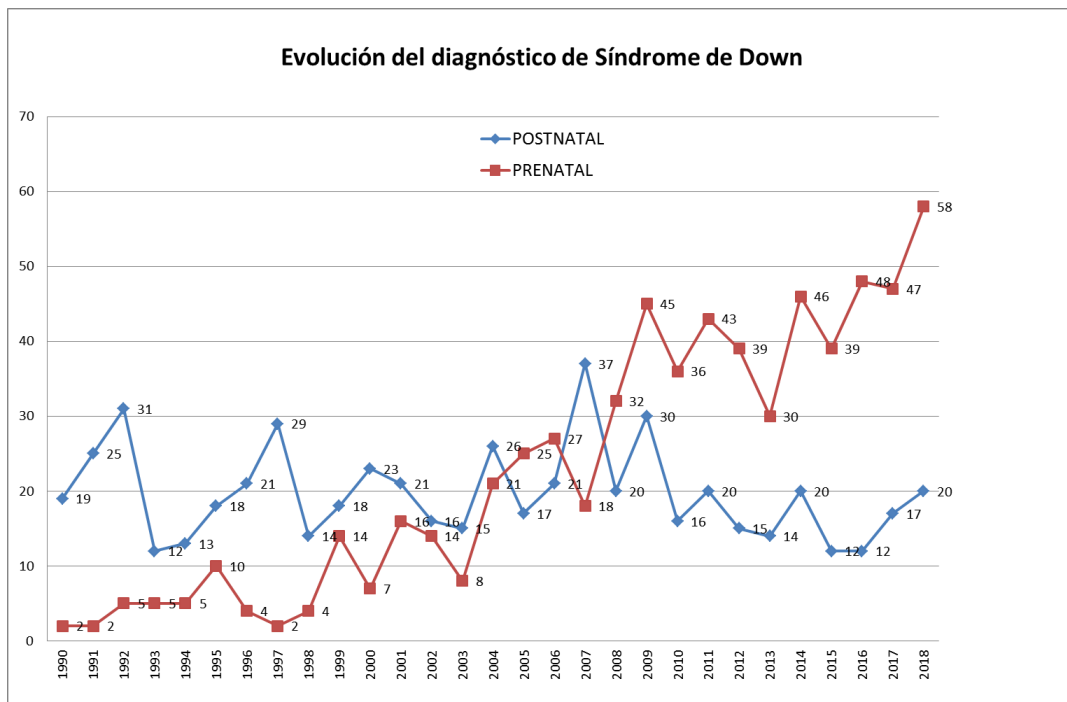
En referencia a los estudios de arrayCGH postnatales, el 76% son análisis a probandos y el 24% restante a familiares y caracterización de anomalías. En los probandos, se han detectado un total de 72 CNVs (variaciones en el número de copias) asociadas con patología, 140 de significado clínico incierto y 834 con CNVs sin aparente relevancia clínica (Gráfico N). El porcentaje de detección de CNVs patogénicas ha bajado respecto al año anterior (7% frente a un 11%). Probablemente la mayor demanda de la prueba va unida a una menor rigurosidad en la selección de los pacientes candidatos a realizar este análisis.

**Gráfico 5.** Distribución de las CNVs detectadas mediante técnica de array-CGH en 2018



En cuanto al **DIAGNOSTICO DEL SÍNDROME DE DOWN** en el gráfico 5 podemos observar como sigue la tendencia en el incremento en la detección prenatal desde que se implanta el cribado combinado del primer trimestre en 2007 y se inicia el diagnóstico prenatal cromosómico en muestras de vellosidad corial en nuestra Región.

**Gráfico 6.** Evolución del diagnóstico de S.Down desde 1990 a 2018



## 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



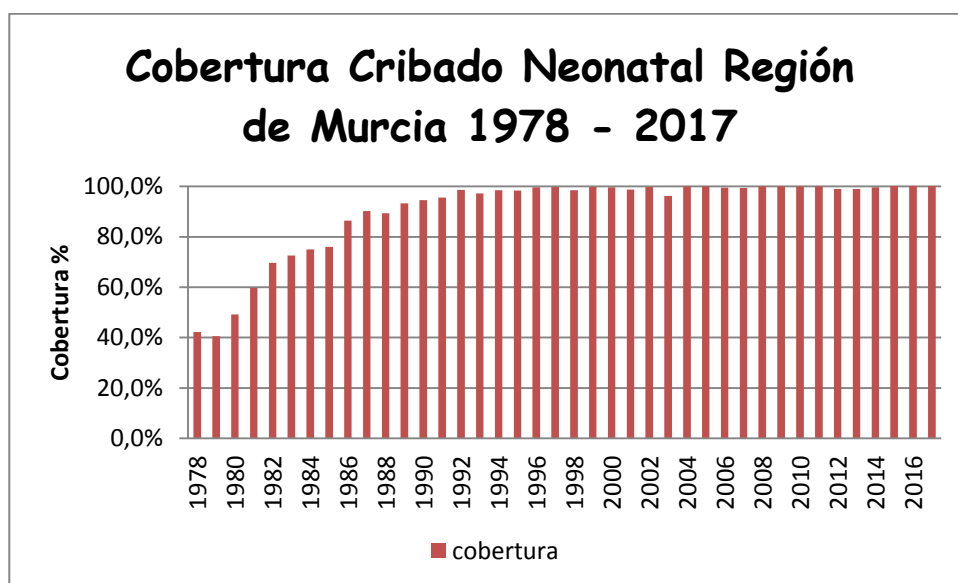
(MCADD), deficiencia de 3-Hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHADD), acidemia glutárica tipo 1 (GA-I), fenilcetonuria, y desde marzo de 2016 se realiza también la detección de hemoglobinopatías, patologías todas ellas incluidas en la cartera común básica de servicios del SNS aprobada en 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.

Durante el año 2018 se ha ampliado la acreditación a los ensayos que permiten la detección de enfermedades no incluidas en la en la cartera común básica de servicios del SNS mediante la cuantificación de Aminoácidos y Acilcarnitinas, lo que permite tener acreditadas la detección de las enfermedades relacionadas con el metabolismo intermediario incluidas en la Cartera de Servicios correspondiente al Cribado Neonatal en nuestra Región

## CRIBADO NEONATAL

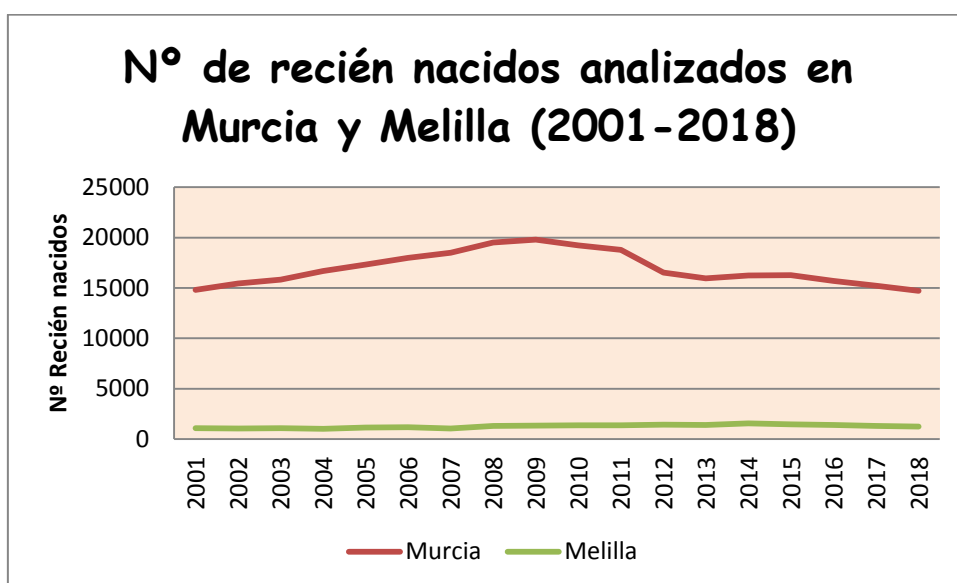
El programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se encarga de analizar las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de filtro procedentes de todos los recién nacidos de nuestra Región y de la Ciudad Autónoma de Melilla. El objetivo del programa es dar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

Figura 1



La evolución en los últimos años 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 2018 en el programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se han analizado muestras correspondientes a **15.993** 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

<b>Región de Murcia</b>	<b>14.731</b>
<b>Melilla</b>	<b>1.262</b>

Asimismo, se han realizado 69 estudios para descartar las alteraciones incluidas en el Programa de cribado neonatal a niños adoptados o residentes en España procedentes de otros países donde no están implantados los Programas de Cribado Neonatal o no consta en sus antecedentes pediátricos.

La distribución de nacimientos por Hospitales en el año 2018 es la siguiente (Tabla 2 y Figura 3):

Figura 3

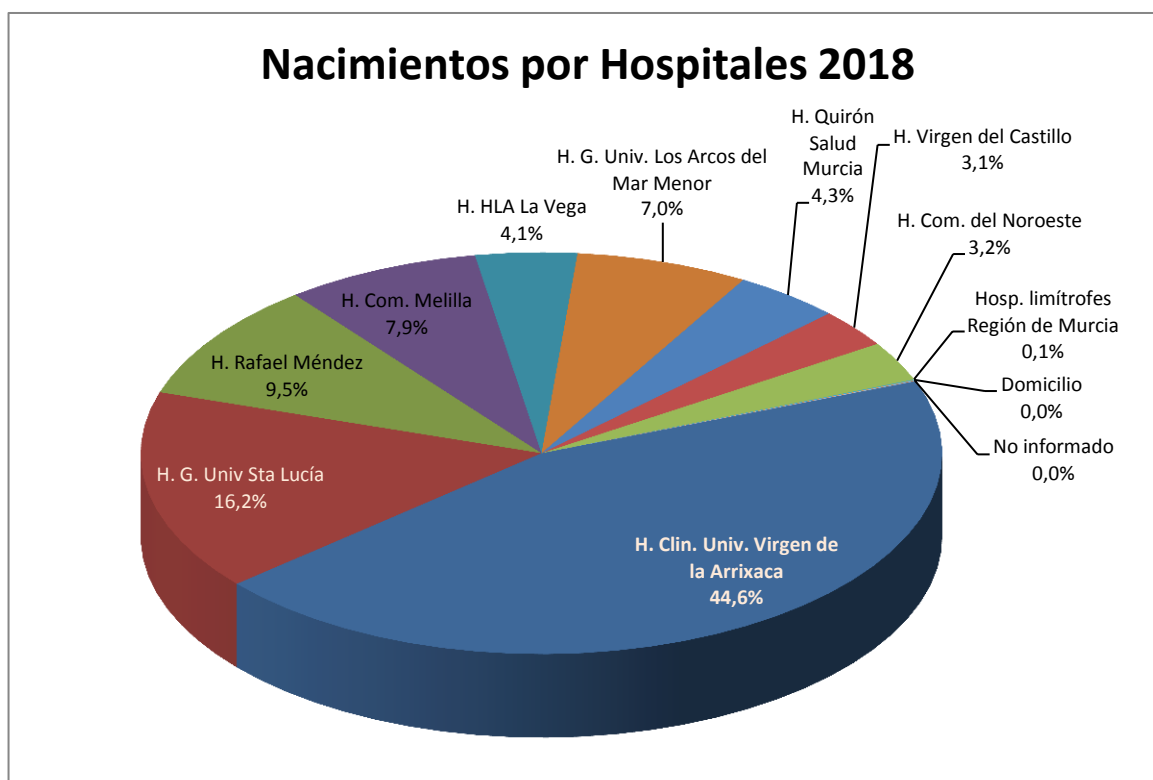


Tabla 2. Distribución de los nacimientos en la Región de Murcia

N <sup>o</sup> R.N.	Hospitales y Clínicas
7.128	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2.588	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
1.527	Hospital Rafael Méndez (Lorca)
1.262	Hospital Comarcal de Melilla
1.115	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
655	Hospital HLA la Vega
694	Hospital Quirón Salud Murcia
493	Hospital Virgen del Castillo (Yecla)
508	Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca)
11	Hospitales limítrofes de la Región de Murcia
5	Domicilio
7	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  $\beta$ -oxidación de las 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. $\beta$ -OXIDACIÓN	ACILCARNITINAS	MS/MS
	DEF. BIOTINIDASA	ACT. BIOTINIDASA	COLORIMETRÍA
	HEMOGLOBINOPATIAS	Hbs S, C, D, E y otras	EC
	PRUEBAS 2º NIVEL	ACT. BIOTINIDASA AMINOÁCIDOS	UV-VIS 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.

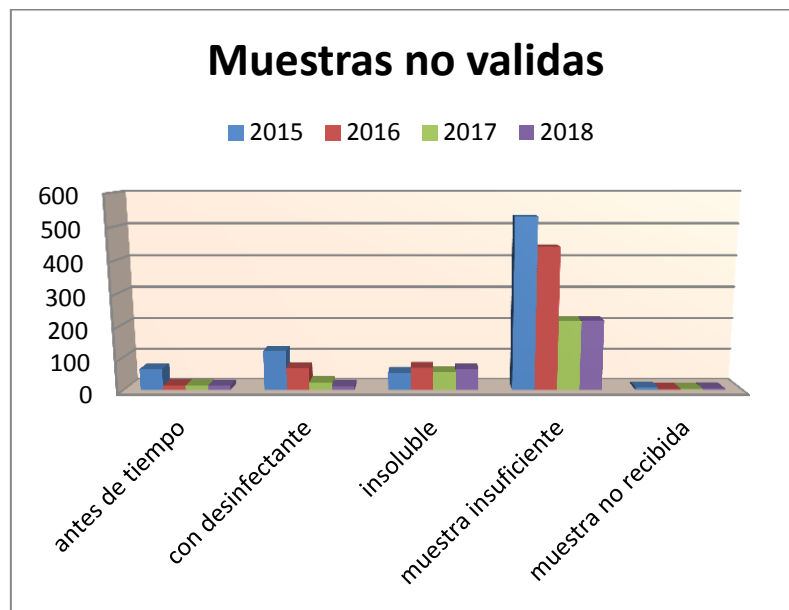
#### PETICIÓN DE NUEVA MUESTRA:

De un total de 15.993 primeras muestras de sangre impregnada en papel, el número de muestras rechazadas para su análisis durante el año 2018 por mala impregnación y otras causas están resumidas en la Tabla 4.

**Tabla 4.** Muestras no validas 2018

CAUSA	
ANTES DE TIEMPO	13
CON DESINFECTANTE	12
INSOLUBLE	65
PAPEL MAL IMPREGNADO	217
NO RECIBIDA	4
<b>Total</b>	<b>311</b>

**Figura 4.** Comparación muestras no válidas 2015 - 2018



El número de muestras no válidas para el análisis debido a su mala calidad se mantenido respecto al año 2017 suponiendo un 1.94% del total de muestras recibidas lo que supone estar por debajo del 2% establecido por el Ministerio de Sanidad como objetivo aceptable para la calidad de las muestras de cribado. Se observa un descenso del 50% de muestras contaminadas por desinfectante con respecto al 2017 y por el contrario se produce un aumento del 19.1% de muestras insolubles respecto al año pasado. El resto de incidencias se ha mantenido.

Las solicitudes realizadas por muestras procedentes de recién nacido sometidos a transfusión han sido 30, siendo muy similar al año pasado (un aumento del 7,14%). También se solicita nueva muestra en el caso de partos prematuros (menos de 36 semanas de gestación) y gemelos del mismo sexo. En el 2018 se han solicitado 875 muestras lo que ha supuesto un descenso del 1.46% con respecto al 2017.

El porcentaje de solicitud de muestras para confirmación de resultados obtenidos ha supuesto durante el año 2018 un total de 1.996 solicitudes (12.48%).

## 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	HIPERFENILALANINEMIA	CIO/MS-MS	PL,S
SUCCINILACETONA	TIROSINEMIA	GASES/MASAS	PL,S
ÁCIDOS ORGÁNICOS	ORGANICOACIDURIAS AMINOACIDOPATIÁS	GASES/MASAS(GC-MS) MS/MS	S, OR, LCR
$\alpha$ -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
$\beta$ -HIDROXIBUTIRATO Y ACETOACETATO	ACIDURIAS ORGÁNICAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTO- MÉTRICO	S,P,LCR

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

Durante el año 2018 fueron realizados 1.569 estudios a un total de 829 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:

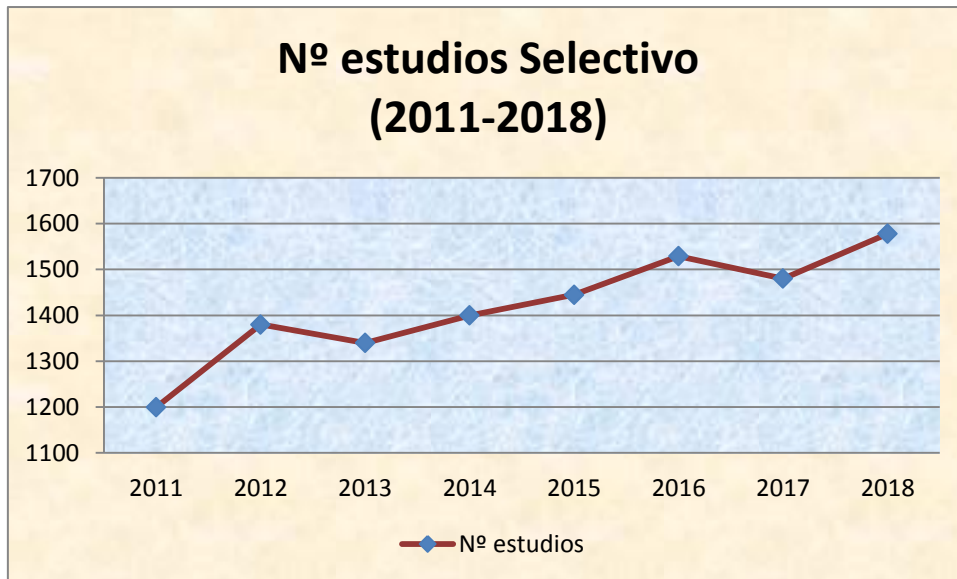
- 624 son pacientes con sospecha clínica/bioquímica de alteración hereditaria del metabolismo a los que se ha solicitado estudio para el diagnóstico de dichas enfermedades.



- 205 son pacientes diagnosticados previamente de enfermedad metabólica hereditaria en seguimiento clínico y bioquímico para optimización de tratamientos.

Ello supone un incremento del 6,6% de estudios selectivos con respecto al año anterior. En la figura 5 queda reflejado la evolución en los últimos 7 años de los estudios realizados a pacientes remitidos a la Sección de Metabopatías.

**Figura 5**



El número de determinaciones realizadas durante 2018 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 2018. EN ESTUDIOS SELECTIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL METABOLISMO.

<b>Estudio de Enfermedades metabólicas</b>	<b>Nº Determ.</b>
<b>Metabolismo intermediario y <math>\beta</math>-oxidación de ácidos grasos</b>	
Acilcarnitinas (MS/MS)	<b>2.010</b>
Aminoácidos (Cromatografía Intercambio Iónico)	<b>806</b>
Ácidos Orgánicos (GC/MS)	<b>414</b>
Acilcarnitinas, Aminoácidos y Ácidos Orgánicos en orina (MS/MS)	<b>154</b>
<b>Estudio preliminar de enfermedades mitocondriales:</b>	
Lactato (Enzimático)	<b>236</b>
Piruvato (Enzimático)	<b>236</b>
Betahidroxibutirato (Enzimático)	<b>39</b>
Betahidroxibutirato/Acetoacetato (Enzimático)	<b>39</b>
<b>Screening enfermedades lisosomales:</b>	
Glucosaminglicanos (DMB): Espectrofotometría UV-Vis.	<b>111</b>
Oligosacáridos (Cromatografía placa fina)	<b>84</b>
<b>Estudios para deficiencia de Biotinidasa:</b>	
Biotinidasa cualitativa (colorimetría)	<b>222</b>
Biotinidasa cuantitativa (Espectrofotometría UV-Vis)	<b>15</b>
<b>Estudio de la deficiencia de la sulfito oxidasa:</b>	
Sulfitest (Test cualitativo)	<b>120</b>
<b>Screening de la deficiencia de la Adenilosuccinato liasa:</b>	
Test Saicar (espectrofotometría UV-Vis)	<b>135</b>
<b>Estudio galactosemia (def. Galactosa-1-P-uridil tranferasa):</b>	
Galactosa 1-fosfato eritrocitaria (Enzimático)	<b>21</b>
Hemoglobina (tira reactiva)	<b>21</b>
<b>Pruebas bioquímicas en orina:</b>	
Cistina (Test de Brand): colorimetría	<b>542</b>
Creatinina (tira reactiva)	<b>802</b>
pH (potenciometría)	<b>786</b>

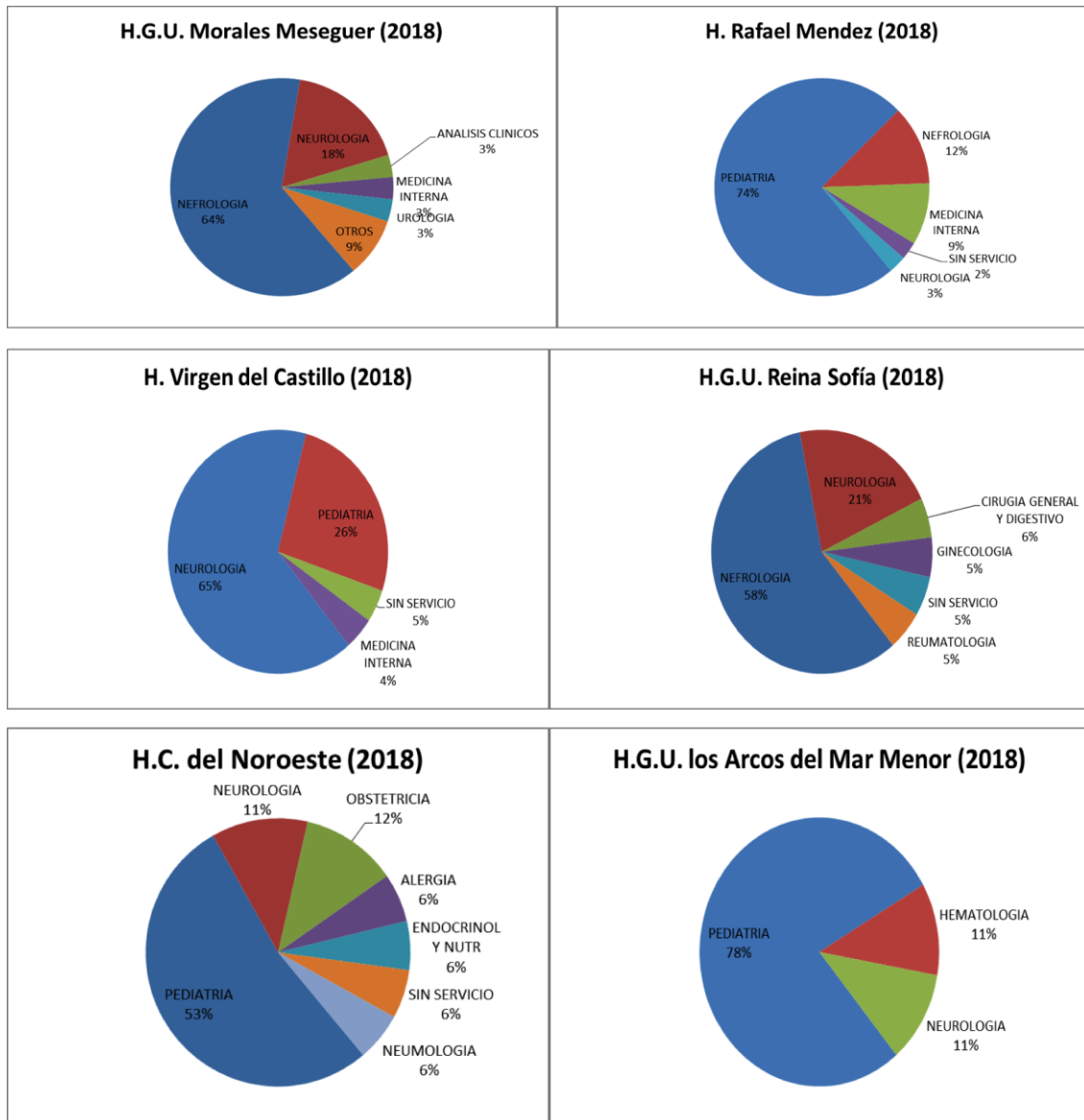
Las peticiones son solicitadas por parte de los distintos Servicios, hospitalarios y de Atención Primaria de la Región de Murcia, además del Hospital Comarcal de Melilla. En la tabla 7 se puede ver el número de estudios solicitados por cada uno de ellos.

**Tabla 7**

<b>CENTRO SOLICITANTE</b>	<b>Nº ESTUDIOS</b>
HOSPITAL CLINICO U. VIRGEN DE LA ARRIXACA	1.083
CONFIRMACIÓN U. CRIBADO NEONATAL	106
HOSP. GEN. UNIV. SANTA LUCIA	95
HOSP. GEN. UNIV. MORALES MESEGUER	91
HOSPITAL RAFAEL MENDEZ	76
HOSPITAL VIRGEN DEL CASTILLO	23
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA	19
HOSPITAL COMARCAL DEL NOROESTE	17
HOSP. GEN. UNIV. LOS ARCOS DEL MAR MENOR	9
HOSPITAL COMARCAL DE MELILLA	9
OTROS HOSPITALES	23
CENTROS DE SALUD	18
	<b>1569</b>

A continuación se desglosa el origen de las peticiones en los principales hospitales solicitantes por Servicios

**Figura 6.** Servicios solicitantes de las peticiones de estudios selectivos.

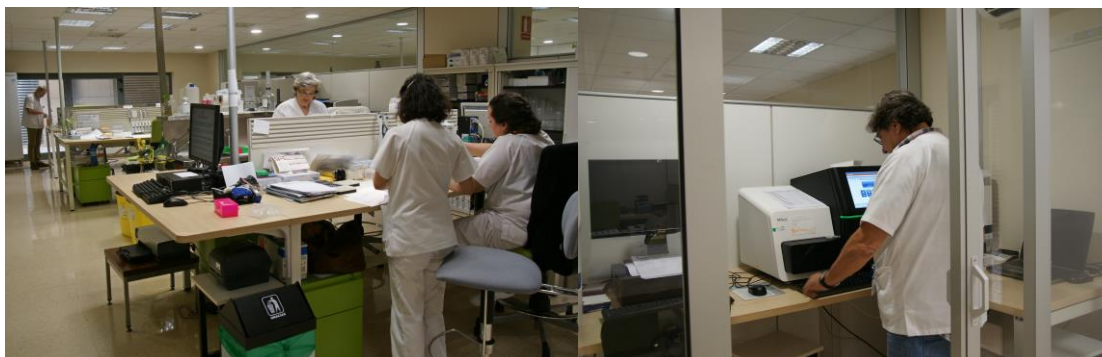


**Tabla 8.** Casos detectados durante 2018 (se incluye cribado neonatal y estudios selectivos). Todas las alteraciones han sido confirmadas mediante estudios enzimáticos y/o moleculares

<b>Alteración</b>	<b>Nº de casos</b>
Hipotiroidismo Congénito Primario	2
Hipertirotropinemias	6
Hiperfenilalaninemia	1
$\beta$ -Metilcrotonilglicinuria	1+ 1*
Déficit de Biotinidasa	4
MADD	1
Alcaptonuria	1
Cistinurias	
Tipo I	2
Cistinuria-lisinuria	2
IsobutirilCoA.Deshidrogenasa deficiencia	2
MCAD	1
SCAD	2
Hiperprolinemia	1
Aciduria Argininosuccínica	1
Citrulinemia tipo I	1
Acidemia Propiónica	1
$\beta$ -Metilcrotonilglicinuria	2
Déficit transportador Carnitina	1
Homocistinuria (déficit cistationina $\beta$ sintasa)	2
Fibrosis Quística	4
Estado portador Hb C	25
Estado portador Hb S	38
Rasgo drepanocítico (C/C)	2*
Anemia Falciforme	2*
Rasgo drepanocítico (S/C)	2 +3*
A-Talasemia/C	1*
Acidemia Metilmalónica	2
Enfermedad mitocondrial. (mutaciones en gen SUCLA2)	1

\*Algunas anomalías encontradas a través del programa de Cribado neonatal, permiten durante el proceso de confirmación diagnóstica en el recién nacido, detectar alteraciones metabólicas en progenitores

## 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

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). 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 estos últimos años tenemos que atribuirlo 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.

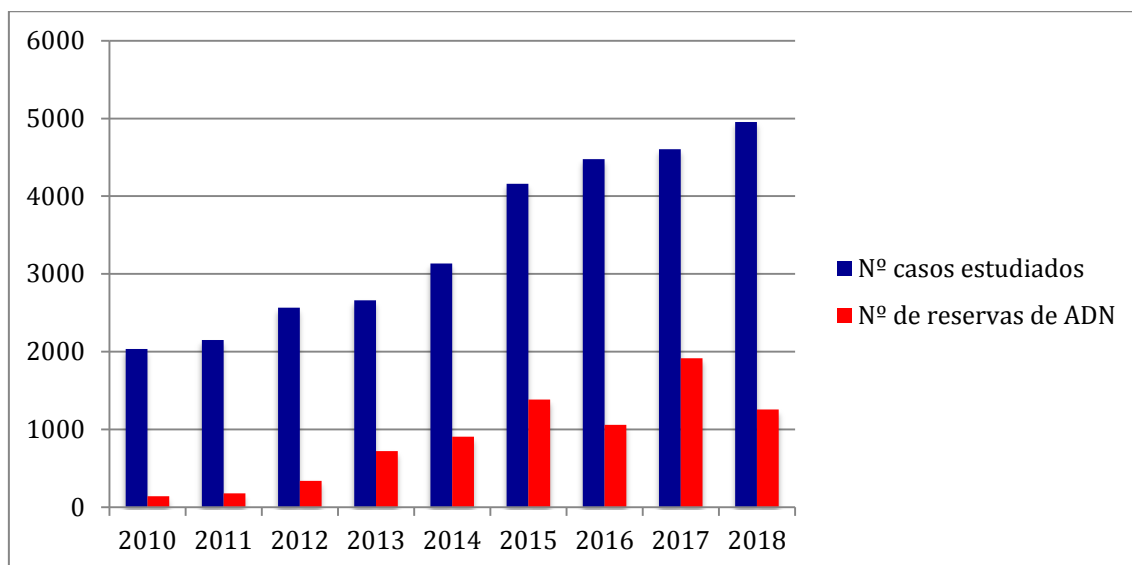
Durante el año 2018, además de la utilización rutinaria de la NGS para el estudio del cáncer familiar, Distrofia muscular de Duchenne (DMD), Fibrosis Quística (CFTR) y Fiebre mediterránea Familiar (MEFV), se ha incluido en la Cartera de servicios un panel NGS de “Enfermedades Raras” de diseño propio 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 80 enfermedades raras de origen molecular.

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 guías de las principales sociedades científicas de genética a nivel internacional.

En los últimos años, el aumento de actividad en este laboratorio ha ido creciendo de forma exponencial, como se recoge en la siguiente gráfico.



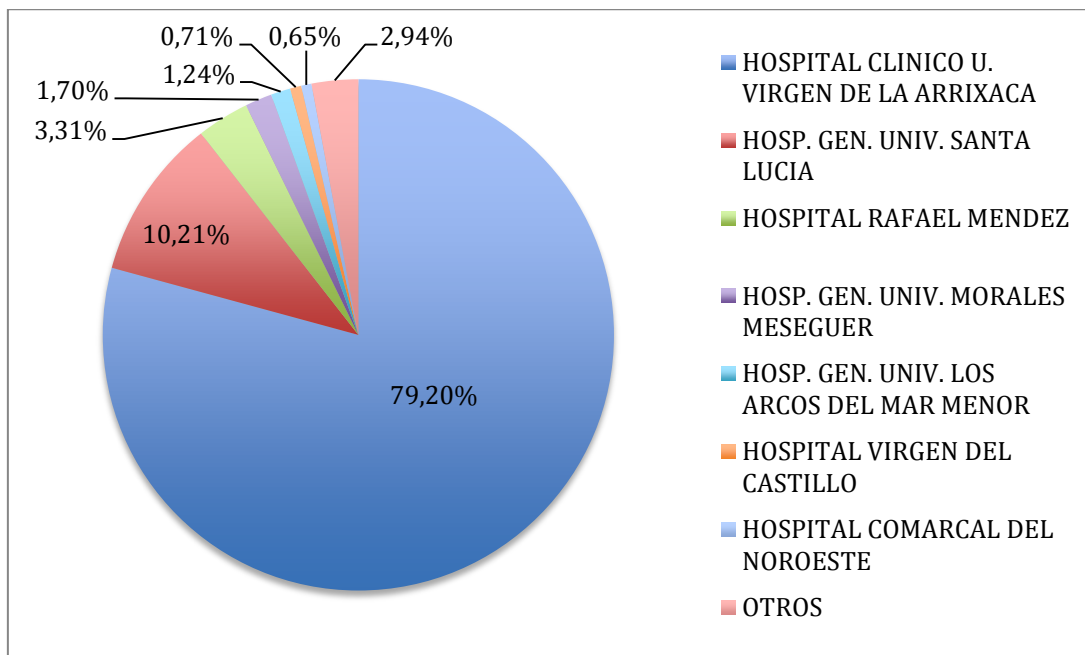
**Figura 1.** Evolución de los estudios moleculares y genómicos.



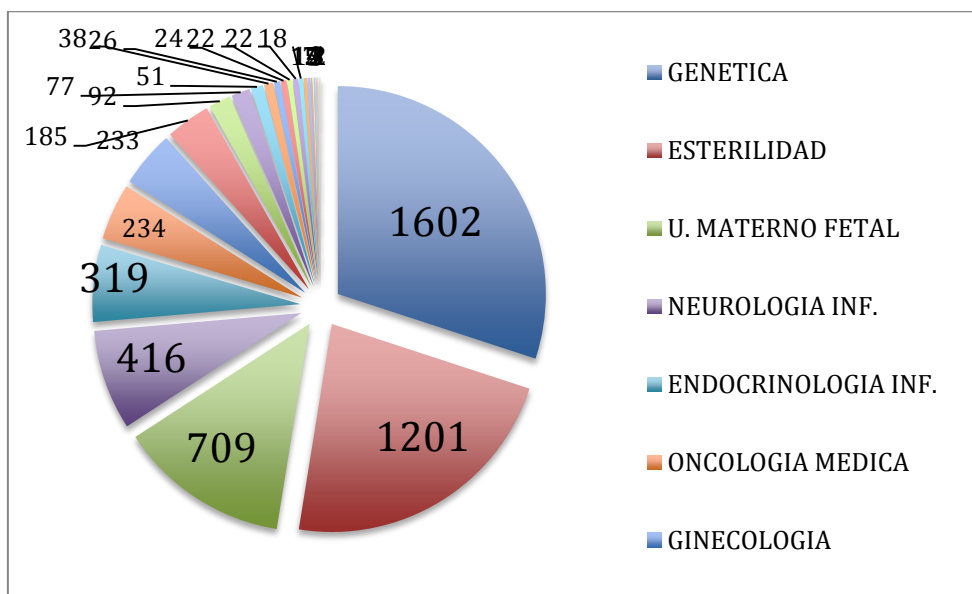
#### **PROCEDENCIA DE LAS PETICIONES Y PRUEBAS**

Durante el año 2018 se han recibido 6556 peticiones de pruebas genéticas correspondientes a 5885 pacientes. Aproximadamente el 80% de las peticiones provienen del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Figura 2). Dentro de este Hospital, casi el 30 % fueron remitas desde la Sección de Genética Médica, seguida de las consultas de la Unidad de Reproducción Asistida (22,4%), la Unidad de Medicina Materno Infantil (13,2%), Neuropediatría (7,8%), Endocrinología Infantil (6%), Oncología (4,4%), Ginecología y Obstetricia (4,4%) y otros servicios (Figura 3).

**Figura 2.** Procedencia de las peticiones recibidas en la Unidad de Genética Molecular



**Figura 3.** Número de solicitudes recibidas de distintos Servicios del HCUVA



Para el abordaje genético y genómico de estas peticiones se han realizado 6017 pruebas correspondientes a 12 tipos o técnicas de análisis diferentes (Tabla 2).

Ello supone un **incremento de actividad, con respecto al año anterior, de alrededor del 20 % de muestras procesadas.**

**Tabla 2.** Pruebas solicitadas agrupadas en 12 tipos o técnicas de análisis.

	<b>AGRUPACIONES DE PRUEBAS /SERVICIOS</b>	Pruebas
1	MLPA	514
2	Secuenciación completa Sanger	159
3	Secuenciación mutación conocida	585
4	MS-MLPA (metilación)	365
5	QF-PCR	1197
6a	NGS captura	452
6b	NGS Multiplicón (CFTR,DMD,MEFV)	81
7	Mutación prevalente FMF	7
8	Mutación prevalente FQ (PCR-FQ/CF-EU2v1)	1551
9	Estudio X-frágil (TP-PCR-FX)	131
10	Microdeleciones del Y (PCR MULTIPLEX AZF (A+B+C))	17
11	Estudio fragmentos PCR	939
12	Almacenamiento ADN	19
	<b>TOTAL</b>	<b>6017</b>

**ACTIVIDAD SEGÚN MOTIVO DE REFERENCIA**

Los casos solicitados y analizados durante el año 2018 para el diagnóstico de las distintas enfermedades genéticas incluidas en la cartera de servicios se muestra en la Tabla 3.

**Tabla 3:** Peticiones de estudios según motivo recibidas y analizadas en 2018

<b>ESTUDIOS GENÉTICA MOLECULAR 2018</b>		
<b>PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS</b>	<b>Solicitados</b>	<b>Analizados</b>
<b>QF-PCR (pre y postnatal)</b>	1017	933
<b>Aarkog-Scott (FGD1)</b>	2	
<b>Acondroplasia (FGFR3)</b>	12	6
<b>Alagille (JAG1)</b>	2	
<b>Alport (COL4A5,COL4A4, COL4A1, COL4A3)</b>	5	
<b>Angelman (deleciones/duplicaciones 15q11-q13)</b>	9	8
<b>Angioedema hereditario (SERPING1)</b>	1	
<b>Beckwith Wiedemann (KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C)</b>	27	31
<b>Cardiopatías (mutación familiar)</b>	1	
<b>Charcot Marie Tooth (PMP22)</b>	14	12

<b>Deficiencia de la VLCAD/Carnitina</b>	1	1
<b>Deficiencia intelectual FRAXE (AFF2)</b>	4	1
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 15</b>		3
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 14</b>	5	5
<b>Disomía Uniparental Cromosoma 20</b>		1
<b>Displasia Ectodérmica (EDA,EDAR,EDARAD ,WNT10A)</b>	63	33
<b>Distrofia Miotónica de Steinert (DMPK)</b>	29	14
<b>Distrofia Muscular de Becker (DMB)</b>	1	1
<b>Distrofia muscular cinturas por deficiencia de Miotilina (MYOT)</b>	4	4
<b>Distrofia Muscular de Duchenne ( DMD)</b>	22	17
<b>Distrofia muscular Oculofaríngea (PABP2)</b>	11	10
<b>Fibrosis Quística</b>	1648	1471
<b>Fiebre Mediterránea Familiar (MEFV)</b>	39	27
<b>Hiperekplexia (SLC6A5, GLRA1, GLRB)</b>	1	
<b>Hiperparatiroidismo familiar</b>	1	
<b>Inactivación Cromosoma X</b>	45	33
<b>Incontinencia Pigmenti</b>	1	
<b>Infertilidad Masculina</b>	3	1
<b>Análisis microdeleciones del cromosoma Y (SRY/AZF)</b>	14	14
<b>Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR</b>	3	
<b>Marfan. Dilatación de aorta</b>	3	2
<b>Microdelección 22q11</b>	9	8
<b>Neurofibromatosis tipo I (NF1,SPRED1)</b>	9	2
<b>Noonan (PTPN11)</b>	27	20
<b>Oligodendroglioma (del 1p/19q)</b>	56	
<b>Osteodistrofia hereditaria de Albright (y otros) (GNAS)</b>	2	
<b>Phelan-Mc-Dermid (del 22q13)</b>	1	1
<b>Poliquistosis renal (PKD1,PKD2,PKHD1,HNF1B)</b>	3	
<b>Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)</b>	32	30
<b>Porfiria (ALAD,HMBS,UROS,UROD,CPO,PPOX,FECH,ALAS1,ALAS2)</b>	4	
<b>Prader-Willi (deleciones/duplicaciones 15q11-q13)</b>	40	38
<b>Retraso Mental Ligado al X</b>	5	3
<b>Silver Russell (KCNQ10T1,H16 y CDKN1C)</b>	19	15
<b>Simpson-Golabi-Behmel (GPC3)</b>	1	
<b>Sotos (NSD1)</b>	3	2
<b>Talla baja idiopática (SHOX)</b>	56	47
<b>Telangiectasia Hereditaria hemorrágica tipo1/2/juvenil</b>	1	
<b>Wilson ( ATP7B)</b>	11	4
<b>X Frágil</b>	829	807
<b>Estudio de metilación</b>	77	64
<b>Estudio de mutaciones específicas</b>	4	
<b>Mutación familiar conocida</b>	40	47
<b>Otros estudios genéticos</b>	244	152
<b>NGS Panel Displasias Ectodérmicas (panel de 96 genes)</b>	37	18

NGS Secuenciación gen CFTR (Multiplicom)	45	43
NGS Secuenciación gen MEFV (Multiplicom)	35	32
NGS Cardio	3	
NGS Enfermedades raras	136	133
<b>TOTAL (síndromes)</b>	<b>4406</b>	<b>4094</b>
<b>SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO</b>		
<b>Cáncer de colón hereditario no polipósico (HNPCC o Síndrome de Lynch)</b>	175	117
<b>Cáncer colorrectal Inestabilidad de microsatélites (MSI)</b>	2	
<b>Cáncer de mama y ovario hereditario</b>	12	11
<b>Cáncer gástrico difuso hereditario (CDH1)</b>	7	7
<b>Síndrome de Cowden (PTEN)</b>	24	19
<b>Li Fraumeni (TP53)</b>	3	3
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN 1)</b>	8	6
<b>Neoplasia endocrina múltiple tipo II (RET)</b>	13	10
<b>Oligodendroglioma (del 1p/19q)</b>	56	65
<b>Paranglioma familiar (SDHA, SDHB y SDHDB)</b>	1	
<b>Poliposis adenomatosa familiar (APC,MYH (MUTYH))</b>	87	40
<b>Síndrome de Peutz Jeghers (STK11)</b>	4	4
<b>Von Hippel -Lindau (VHL)</b>	1	1
<b>NGS Cáncer Hereditario</b>	<b>273</b>	<b>192</b>
<b>TOTAL (cáncer)</b>	<b>548</b>	<b>475</b>
<b>TOTAL</b>	<b>4954</b>	<b>4569</b>
<i>Extracción, valoración y almacenamiento de ADN</i>	1256	1256
<i>Envío ADN</i>	554	554

**El número total de peticiones de estudio recibidas, según motivo de referencia o sospecha clínica, ha sido un 7,6 % superior al año anterior (4954 vs 4602).**

Se han identificado un total de 185 alteraciones moleculares o variantes genéticas causantes de enfermedad (excluidos síndromes de predisposición al cáncer hereditario) 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.

El número de solicitudes para el estudio de la Fibrosis Quística (FQ,) y del X-Frágil siguen incrementándose notablemente debido al aumento de las peticiones procedentes de la Unidad de Reproducción Asistida del HCUVA. Dicha Unidad, en octubre del año 2016, estableció un protocolo de estudios previos a la realización de las Técnicas de Reproducción Asistida a los pacientes con infertilidad que acuden a sus consultas. Ello ha supuesto que la demanda del cribado de las mutaciones prevalentes del gen CFTR de la Fibrosis Quística (FQ) se haya multiplicado por 6 en los últimos 3 años, pasando de 264 análisis en el año 2015 a 1647 en el año 2018. En relación al análisis del X-Frágil, el incremento ha sido del 8,2% con respecto al 2017. No obstante, se han mantenido los tiempos de respuesta para estos estudios y otros, como la QF-PCR y secuenciación Sanger, incluidos dentro del alcance de la acreditación.

En referencia a la técnica del MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) y de MS-MLPA (Methylation-Specific MLPA), se ha incrementado el número de enfermedades originadas por duplicaciones/delecciones que pueden diagnosticarse así como el estudio de nuevas enfermedades de impronta, como son: Síndromes Prader Willi/Angelman like, Deficiencia Intelectual FRAXE, 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.

La experiencia acumulada nos ha convertido en un referente nacional para algunas 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](http://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](http://www.enac.es).

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

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

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

Código Validación Electrónica: a84Z99b7Ayh929Z8dq

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

## 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

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

\*Actualmente se denomina GenQA.



Tabla 2. Programas de Intercomparación del área de Metaboloopatías.

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

Tabla 3. Programas de Intercomparación del área de Genética Molecular

ORGANIZADOR	European Molecular Quality Network	Cistic Fibrosis Network	Cytogenetic External Quality Assessment Service
PROGRAMA	EMQN	CF-EQA	MR-EQA
INICIO	Inicio: 1997 Registro desde : 2005	Inicio: 2001 Registro desde: 2005	Inicio: 2014
MAGNITUDES	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infertilidad Masculina</li> <li>-Distrofia Muscular de Duchenne/ Becker</li> <li>-Síndrome X Frágil</li> <li>-Síndromes de Prader Willi y Angelman</li> <li>-Neoplasia Endocrina Múltiple MEN2A/B</li> <li>-Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP)</li> <li>-Cáncer Colorectal Hereditario No Polipósico (NPCC)</li> <li>-Sequencing (Full)</li> </ul>	-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.

#### ETAPA 1 – Toma de muestra

	<b>1.b. (*)</b> toma muestra (24 – 72h)	<b>1.c. (*)</b> calidad muestra	<b>1.d.</b> Trazabilidad
<b>Óptimo.</b>	> 99%	< 0.5%	100%
<b>Aceptable.</b>	> 95%.	< 2%	> 99%
<b>2018</b>	<b>97.85%</b>	<b>1.16%</b>	<b>99.66%</b>

(\*) Sin Melilla

#### ETAPA 2 – Transporte muestra

	<b>2.a. (*)</b> tiempo correo
<b>Óptimo.</b>	> 95% < 3 días > 99% < 4 días
<b>Aceptable.</b>	> 95% < 4 días
<b>2018</b>	93.25% (3 días) 95.79% (4 días)

(\*) Sin Melilla

#### ETAPA 3 – Laboratorio – MS/MS

	<b>3.a.</b> Tiempo resultados (< 3 días)	<b>3.b. (*)</b> edad 1er resultado (< 10 días)	<b>3.c. (*)</b> edad 2º resultado (< 20 días)
<b>Óptimo.</b>	> 99%	> 99%	> 99%
<b>Aceptable.</b>	> 95%	> 95%	> 95%
<b>MS/MS</b>	<b>94.18%</b>	<b>88.84%</b>	<b>18.47%</b>
<b>TSH</b>	<b>99.51%</b>	<b>95.64%</b>	<b>34.44%</b>
<b>IRT</b>	<b>99.29%</b>	<b>95.31%</b>	<b>63.79% (&lt;30 días)</b>

(\*) Sin Melilla

A lo largo de 2018 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.

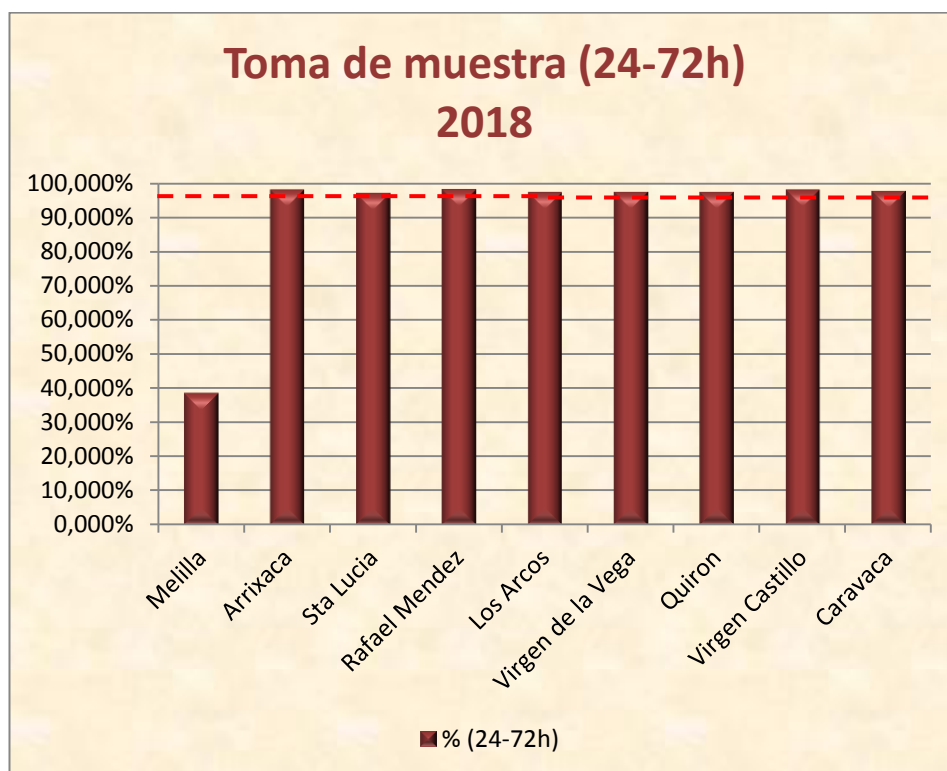
El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2018 ha sido:

Región de Murcia 2018:	97.85%
Melilla 2018:	38.65%

Respecto a 2017, este indicador descendido un 0.9% en las muestras recibidas de la Región de Murcia manteniéndose dentro del nivel aceptable y ha descendido un 0.2% en las muestras procedentes de la Ciudad Autónoma de Melilla.

Desglosado por hospitales sería como en la figura 5

**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 2018 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2018:** 1.16%
- ✓ **Melilla 2018:** 4.29%

Este indicador ha mejorado un 27.5% respecto al año 2017, manteniéndose 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 este indicador ha empeorado en un 5.67% respecto al año pasado no alcanzando 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 2018 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2018:** 95.79% < 4 días
- ✓ **Melilla 2018:** 26.75% < 4 días

La muestra de sangre impregnada en papel se envía desde las distintas maternidades de la Región de Murcia. Este indicador ha descendido un 0.3% respecto a 2017, manteniéndose en el nivel aceptable exigido. Con respecto a la Ciudad Autónoma de Melilla este indicador se ha empeorado un 29.7% y 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.



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

La evolución de **los indicadores de calidad** se refleja en la siguiente tabla.

<b>INDICADORES 2018</b>	<b>primer cuatrimestre 2018</b>	<b>segundo cuatrimestre 2018</b>	<b>tercer cuatrimestre 2018</b>
1,a Participación	99,99	99,99	99,99
1,b. tiempo de toma de muestra (% de muestras que se toman entre las 24-72 horas)	97.29	97.97	98.27
1,c. calidad de la muestra (% de muestras no válidas)	1.96	1.65	1.26
1,d trazabilidad (% de muestras de las que se conoce el resultado final del proceso)	98.92	98.40	98.48
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)	91.86	93.12	94.73
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))	95.27	95.79	96.26
3,a tiempo de respuesta del laboratorio (% de muestras finalizadas (con fecha de conclusión para el ms) a los 3 días de haberse recibido)	99.85	99.57	99.32
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)	95.99	95.83	95.11
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)	36.41	37.66	95.11
4,b remisión desde el laboratorio de cribado a la unidad clínica de seguimiento	100	100	100



## 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. “Porcentaje de **fallo de crecimiento celular**”. Objetivo deseable: < 2% para los tres tipos de muestra.
2. “**Calidad/estudio insuficiente**”. Objetivo deseable: < 2% para los tres tipos de muestra.
3. “Porcentaje del cumplimiento de **tiempos 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, de 21 días para líquido amniótico y de 25 días para vellosidad corial.

FASES	INDICADORES	TOTAL AÑO			TOTAL AÑO
		S	LA	VC	S+LA+VC
PREANALÍTICA					
	Número de muestras procesadas	442	177	224(-11)*	843(-11)*
	Incidencias en la recepción	21	5	52	78
ANALÍTICA					
	Total Incidencias	17	3	26	46
	Fallos de crecimiento celular	11	2	18	31
	% éxito en cultivos	97,5	98,3	91,6	95,8
	Calidad/estudio insuficiente	6	1	8	15
POST-ANALÍTICA					
	Tiempos de respuesta (días)	37,5	17,5	21	25,3
	% Dentro plazo	96,1	90,3	68,3	84,9

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

## 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 que es: 3 días para QF-PCR sobre muestras de líquido amniótico y vellosidad corial, 30 días para estudios de FRAX, FQ o análisis de variantes conocidas mediante secuenciación Sanger y de 90 días para la secuenciación Sanger de un gen completo (ver Tabla 4, cumplimiento del plazo de entrega en las peticiones del laboratorio de Genética Molecular).
2. Porcentaje de **incidencias de repeticiones de análisis** (en base al “nº de casos con fallo de amplificación”). Nuevo objetivo deseable: < 4% de las pruebas.
3. “Porcentaje de **incidencias en la filiación de muestras y extracción de ADN** (en base al nº de muestras con incidencias).” Objetivo deseable: <1%.

Tabla 4. Cumplimiento del plazo de entrega en las peticiones del laboratorio de Genética Molecular.

Prueba	Peticiones	Plazo	Tiempo validación	Nº repeticiones	% repetición
PCR FX/CGG	824	30 d	13 d 21 h	33	4,00
TP-PCR-FX	129	30 d	13 d 16 h	15	9,30
PCR-FQ/CF-EU2v1	1533	30 d	12 d 13 h	61	3,32
QF-PCR: 13, 15, 16, 18, 21, 22, X e Y	72	15 d	2 d 12 h	1	1,37
QF-PCR: 13, 18, 21, X e Y	983	3 d	3 d 5 h	35	2,43
Secuenciación completa Sanger gen ATP7B	5	90 d	42 d 13 h	6	21,43
Secuenciación completa Sanger gen CDH1	3	90 d	21 d 9 h	2	50,00
Secuenciación completa Sanger gen CFTR	2	90 d	14 d 16 h	0	0,00
Secuenciación completa Sanger gen MLH1	22	90 d	38 d 13 h	11	15,87
Secuenciación completa Sanger gen MSH2	8	90 d	56 d 13 h	0	0,00
Secuenciación completa Sanger gen MSH6	6	90 d	44 d 10 h	0	0,00
Secuenciación completa Sanger gen MYH	6	90 d	24 d 15 h	0	0,00
Secuenciación completa Sanger gen PTEN	14	90 d	24 d 4 h	3	7,69
Secuenciación completa Sanger gen RET	8	90 d	11 d 11 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen APC	28	30 d	13 d 5 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen ATP7B	2	30 d	16 d 6 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen CDH1	3	30 d	19 d 9 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen CFTR	67	30 d	27 d 18 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen MEN1	6	30 d	18 d 17 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen MLH1	18	30 d	19 d 18 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen MSH2	18	30 d	18 d 20 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen MSH6	26	30 d	14 d 23 h	0	0,00

Secuenciación Sanger mutación conocida gen MYH	1	30 d	26 d 1 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen MYOT	8	30 d	31 d 10 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen PTEN	7	30 d	11 d 17 h	0	0,00
Secuenciación Sanger mutación conocida gen RET	4	30 d	23 d 22 h	0	0,00
	<b>3803</b>			167	<b>4,44</b>

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”.** Durante el año 2018, se han derivado un total de 32 solicitudes de cariotipo en sangre a arrayCGH.

2.- **“No hacer el estudio mediante MLPA si se va a realizar una aCGH, ante una solicitud por sospecha de síndrome de microdeleción/microduplicación”.** Un total de 13 solicitudes para MLPA que no se han cursado al tener una solicitud adicional de CGH-Array en Citogenética.

## II 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.
- **“UshTher”**. EU (H2020-EU.3.1.3) Project ID: 754848. 1 de enero 2018 -31 de diciembre de 2022. Colabora: Lilian Galbis. Investigador principal: Carmen Ayuso García.
- **“Implicación del gen USH2A en la patogénesis de la arRP y el USH2. Papel de la mutación p.C759F”**. Premio FUNDALUCE 2016 (REF.4019/011). 1 de enero 2017 hasta 31 de diciembre de 2019. Colabora: Lilian Galbis. Investigador principal: Carmen Ayuso García.

- **“Implementación de la secuenciación masiva en el diagnóstico e identificación de nuevos genes en la Displasia Ectodérmica”**. Instituto de Salud Carlos III Código: PI17100796. 1 de enero 2018- 31 de diciembre 2020. Colaboran: M<sup>a</sup> Carmen Martínez, Pablo Carbonell, Guillermo Glover, Juan Antonio Bafalliu, Isabel Lopez y Gloria Soler. Investigador principal: Encarnación Guillén Navarro.

#### 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. Codigo 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

- Inmaculada Perez-Sanchez, Maria Sabater-Molina, Maria Elisa Nicolas Rocamora, Guillermo Glover, Fuensanta Escudero, Pedro de Mingo Casado, Juan Ramon Gimeno-Blanes (2018). **Phenotypic Characterization of a Family With An In-frame Deletion in the DMD Gene and Variable Penetrance** .Current Gene Therapy 18 (4 );246 – 251
- Galbis-Martínez L, Fernández-Cruz ML, Alte L, Valdehita A, Rucandio I, Navas JM. (2018). **Development of a new tool for the long term in vitro ecotoxicity testing of nanomaterials using a rainbow-trout cell line (RTL-W1)**. Toxicol In Vitro. 50:305-317. doi: 10.1016/j.tiv.2018.04.007.
- Amorim MJB, Lin S, Schlich K, Navas JM, Brunelli A, Neubauer N, Vilsmeier K, Costa AL, Gondikas A, Xia T, Galbis L, Badetti E, Marcomini A, Hristozov D, Kammer FV, Hund-Rinke K, Scott-Fordsmand JJ, Nel A, Wohlleben W. (2018).**Environmental Impacts by Fragments Released from Nanoenabled**

**Products: A Multiassay, Multimaterial Exploration by the SUN Approach.** Environ Sci Technol. 52(3):1514-1524. doi: 10.1021/acs.est.7b04122.

- Raquel Pérez-Carro-Fiona Blanco-Kelly, Lilián Galbis-Martínez, Gema García-García, Elena Aller, Blanca García-Sandoval, Pablo Mínguez, Marta Corton, Ignacio Mahillo-Fernández, Inmaculada Martín-Mérida, Almudena Avila-Fernández, José M. Millán, Carmen Ayuso (2018). **Unravelling the pathogenic role and genotype-phenotype correlation of the USH2A p.(Cys759Phe) variant among Spanish families.** PLOSOne.13(6):e0199048. doi: 10.1371/journal.pone.0199048. eCollection 2018.
- Francisco Zurita-Díaz, María del Carmen Ortuño-Costela, Ana Moreno-Izquierdo, Liliana Galbis, José María Millán, Carmen Ayuso, Rafael Garesse, M. Esther Gallardo (2018). **Establishment of a human iPSC line, IISHDOI004-A, from a patient with Usher syndrome associated with the mutation c.2276G > T; p.Cys759Phe in the USH2A gene.** Stem Cell Research 31 (2018) 152–156.
- Régal L, Mårtensson E, Maystadt I, Voermans N, Lederer D, Burlina A, Juan Fita MJ, Hoogeboom AJM, Olsson Engman M, Hollemans T, Schouten M, Meulemans S, Jonson T, François I, Gil Ortega D, Kamsteeg EJ, Creemers JWM. (2018). **"PREPL deficiency: delineation of the phenotype and development of a functional blood assay"**. Genet Med. 2018 Jan;20(1):109-118. doi: 10.1038/gim.2017.74.
- Keller R et al. Gonzalez Gallego I; Juan Fita MJ (2018). **"Newborn screening for homocystinurias: recent recommendations versus current practice"**. J Inherit Metab Dis. 2018 Jun 15. doi: 10.1007/s10545-018-0213-0

#### OTRAS PUBLICACIONES

- Libro del Master en enfermedades Lisosomales. 2ª Ed. **"Diagnóstico de Laboratorio en las mucopolisacaridosis"**. Encarna Guillén-Navarro, Inmaculada González-Gallego, Jose Mª Egea- Mellado, Maria Jesús Juan-Fita. Universidad de Alcalá

#### COMUNICACIONES A CONGRESOS Y JORNADAS

7<sup>th</sup> International Conference on Ectodermal Dysplasia. European Human Genetic Conference 2018. Murcia, 12-14 de Abril de 2018.

- **"National program for molecular characterization of ED Spanish patients: importance of multidisciplinary clinic and genetic counselling"**. Ponencia. Martínez-Romero MC, Guillén-Navarro E.

- **“Clinical description of two cases of Trichothiodystrophy 4 due to homozygous mutation in MLPKIP in two unrelated families from the same geographical area, suggesting a common founder”.** M.Ballesta-Martínez, V.López-González, A. Andreo Vidal, M. Barreda-Sánchez, MJ Sánchez Soler, L. Rodríguez Peña, A.T. Serrano-Antón, T. Martínez Menchón, R. Gil-Ferrer, M.C. Martínez-Romero, P. Sánchez Pedreño, J. Frías, E. Guillén-Navarro.
- **“Female patient affected by Borjeson-Forsman-Lehmann syndrome associated with a novel PHF6 gene mutation”.** V.López-González, A.T. Serrano-Antón, M. Ballesta-Martínez, A. Andreo Vidal, M. Barreda-Sánchez, MJ Sánchez Soler, L. Rodríguez Peña, T. Martínez Menchón, P. Sánchez Pedreño, R. Gil-Ferrer, M.C. Martínez-Romero, I. López-Expósito, E. Guillén-Navarro.
- **“Family with Lacrimo-Auriculo-Dento-Digital Syndrome: clinical description and molecular characterization”** M.Ballesta-Martínez, V.López-González, A. Andreo Vidal, M. Barreda-Sánchez, MJ Sánchez Soler, L. Rodríguez Peña, A.T. Serrano-Antón, T. Martínez Menchón, R. Gil-Ferrer, M.C. Martínez-Romero, G. Glover-López, P. Sánchez Pedreño, J. Frías, E. Guillén-Navarro.
- **“Hereditary photodermatoses by defects in the DNA repair: tumoral risk increased in childhood”.** AT Serrano Antón, R Alcaide Jiménez, V López González, P Carbonell Meseguer, M. Barreda Sánchez. MJ Ballesta Martínez, MJ Sánchez Soler, L Rodríguez Peña, G. Glóver López, E Guillén Navarro.

IV Jornadas de Investigación y Doctorado: Women in Science UCAM, Guadalupe (Murcia), 18 de Mayo de 2018.

- **“PEPT2 genetic variants in acute intermittent porphyria Spanish carriers.”** María Barreda Sánchez, Juan Buendía Martínez, Carmen Carazo Díaz, Guillermo Glover López, M<sup>a</sup> Carmen Martínez Romero, María Juliana Ballesta-Martínez, Vanesa López González, María José Sánchez Soler, Lydia Rodríguez Peña, Remedios Gil Ferrer, Encarna Guillén Navarro.

European Human Genetic Conference 2018. Milan, 16 al 19 de Junio de 2018.

- **“Identification of novel mutations in FGFR2 gene in two families with LADD syndrome by Next-Generation Sequencing”** Martínez-Romero MC; Ballesta-Martínez MJ; López-González V; Barreda-Sánchez M; Rodríguez-Peña LI; Martínez-Menchón MT; Sánchez-Pedreño P; Glover G; Carbonell P; Gener B; La Fuente P; Guillén-Navarro
- **“Variants of human peptide transporter 2 (PEPT2) and chronic kidney disease in acute intermittent porphyria Spanish carriers** María Barreda Sánchez, Juan Buendía Martínez, Carmen Carazo Díaz, Guillermo Glover López, M<sup>a</sup> Carmen Martínez Romero, María Juliana Ballesta-Martínez, Vanesa López González, María José Sánchez Soler, Lydia Rodríguez Peña, Remedios Gil Ferrer, Encarna Guillén Navarro.

III Jornadas Científicas del IMIB-ARRIXACA. Murcia, 19 y 20 de Noviembre de 2018.

- **Variantes alélicas en la población española con alteraciones en el desarrollo de derivados ectodérmicos (genes EDA, EDAR, EDARADD y WNT10A)** Martínez-Romero MC; Ballesta-Martínez MJ; López-González V; Barreda-Sánchez M; Sánchez-Soler MJ; Serrano-Antón AT; Martínez-Menchón MT; Rodríguez-Peña LI; Carbonell-Meseguer; Frías-Iniesta J; Sánchez-Pedreño P; Glover G; Guillén-Navarro E y grupo GIEDE (Grupo de Investigación Español de Displasia Ectodérmica).

XI Congreso Internacional de Enfermedades Raras. Murcia, 16 y 17 de noviembre 2018

- **“Síndrome AEC (Anquinoblefaron-Displasia Ectodérmica-Fisura palatina-labial). La importancia de la sospecha clínica dirigida para un diagnóstico precoz”**. Borja Merelo Nicolás, Vanesa López-González, María Juliana Ballesta-Martínez, Martínez-Romero MC; Encarnación Guillén-Navarro.
- **“Utilización de las nuevas técnicas moleculares orientadas a mejorar el rendimiento diagnóstico de enfermedades raras de origen genético”** Liliana Galbis-Martínez, M<sup>a</sup> Carmen Martínez-Romero MC, Pablo Carbonell-Meseguer, Juana Guillén-Mellado y Agustín Parra-Montoya.
- **“Eficiencia diagnóstica postnatal por derivación de cariotipo a array-CGH (Centro de Bioquímica y Genética Clínica, 2017-2018)**. Vera Carbonell, Ascensión; Bafalliu Vidal, Juan Antonio; Soler Sánchez, Gloria; Salas Valero, Piedad; Bernabé Martínez, María Carmen; Abellan Moreno, Juana; Moya Arnao, Eulalia; Bocos Rodríguez, Isabel; Tudela Tortosa, María Eugenia, López Expósito, Isabel
- **“Rendimiento diagnóstico y evolución técnica en la sección de citogenética del Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Evaluación del período 2013-2017”**. Soler Sánchez, Gloria; Bafalliu Vidal, Juan Antonio; Vera Carbonell, Ascensión; López Expósito, Isabel.
- **“Diagnóstico de errores congénitos del metabolismo en el laboratorio de metabopatías del Centro de Bioquímica y Genética Clínica de Murcia en 2017”** Egea Mellado, Jose M<sup>a</sup>; Juan Fita, M<sup>a</sup> Jesús; González Gallego, Inmaculada; Reche Burgos, Carmen M<sup>a</sup>; Romero García, Inmaculada; García Vidal, Eloy; Vazquez Moreno, Esperanza; Cano Paredes, M<sup>a</sup> Carmen; Frutos Alcántara, Susana; Vicente Martínez, Purificación; Martínez Romero, M<sup>a</sup> José; González Martínez, Dolores

Jornada sobre enfermedades raras neurológicas de la Comunidad de Madrid. 12 de julio de 2018.

- **Papel patogénico y correlación genotipo-fenotipo de la mutación p.(Cys759Phe) en el gen USH2A**. Lilián Galbis Martínez (Ponente), Fiona Blanco-



Kelly, Almudena Avila, Raquel Pérez-Carro, Gema García, Blanca García-Sandoval, José María Millán y Carmen Ayuso.

XLV Reunión de la Sociedad de Pediatría del Sureste de España. Murcia, 16 marzo de 2018

- **“Espectro de síndromes tumorales hamartomatosos asociados a PTEN: la importancia de un diagnóstico precoz”**. Serrano Antón AT, Martínez Álvarez AM, Ghandour Fabre D, Sánchez Soler MJ, López González V, Carbonell Meseguer P, Ballesta Martínez MJ, Rodríguez Peña L, Guillén Navarro E
- **“Fotodermatosis hereditarias por defectos de reparación de DNA: causa de desarrollo tumoral en la infancia.”** Serrano Antón AT, López González V, Sánchez Soler MJ, Carbonell Meseguer P, Ballesta Martínez MJ, Rodríguez Peña L, Guillén Navarro E

XXXIV Congreso Nacional de la SETH (Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia). Granada, 11-13 octubre 2018

- **“Arqueogenética de la deficiencia del FXI causada por las variante p.C56R Identificada en diferentes países”**. De la Morena Barrio, Carbonell P., Corral J (y otros colaboradores). Premio a la Mejor Comunicación Oral.

Congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica, SEOM2018. Madrid, 25-28 de septiembre 2018.

- **“El síndrome de PTEN-tumores hamartomatosos: estudio clínico y molecular en una serie de pacientes españoles”**. Laura Pena, María Ercibengoa, Fátima Mercadillo, Almudena Hernández, David Gutiérrez, Joan Brunet, Pablo Carbonell, Miguel Urioste

XXXII Congreso Nacional de Cirugía. Madrid, 12-15 de noviembre 2018

- **“Aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos en el feocromocitoma esporádico y familiar. Experiencia en 171 casos”** C. Muñoz, B. Febrero, J.M. Rodríguez, A. Ríos, P. Carbonell, M.I.Castellón, A. Hernández, P. Parrilla
- **“Tumores menos frecuentes en el síndrome MEN1.¿Habría que ampliar el screening a otras patologías?”** B. Febrero, J.M. Rodríguez, A. Ríos, P. Segura, P. Carbonell, M. Santa-Olalla, A. Hernández, P. Parrilla

SSIEM annual Symposium 4-7 sept 2018 Athens, Greece.

- **“Mitochondrial branched-chain aminotransferase deficiency in three asymptomatic cases identified in newborn screening”**. Pérez B, Rodríguez-Pombo P. Juan Fita M.J., Ugarte M., Merinero B.

## CURSOS FORMACIÓN CONTINUADA REALIZADOS E IMPARTIDOS

- Curso Formación Continuada (Docencia y Formación A1, HCUVA): **ACTUALIZACIÓN EN GENÉTICA CLÍNICA (Protocolos y guías de actuación en Genética Clínica.)** dirigido a facultativos del Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) y la Sección de Genética Medica del Servicio de Pediatría del HCUVA. Acción formativa: E-18-19387-01. (Gerencia del Área I)

Sesiones y ponentes:

Contenido	Profesorado
Solicitud de estudio genético simultaneo: a propósito de un caso	Ascensión Vera Carbonell
Hallazgos incidentales en los estudios mediante aCGH	Juan Antonio Bafallú Vidal
Alteraciones en la síntesis de aminoácidos	Maria Jesús Juan Fita
Diagnóstico prenatal por aCGH. Experiencia piloto	Gloria Soler Sanchez
Valoración de la introducción del diagnóstico prenatal no invasivo en la Región de Murcia.	Isabel López Expósito
Aciduria glutárica en cribado neonatal	Jose Maria Egea Mellado
Evaluación de las variantes obtenidas con el panel NGS de Enfermedades Raras	Pablo Carbonell Meseguer
NGS en el diagnóstico e identificación de nuevos genes en las Displasias Ectodérmicas	M <sup>a</sup> Carmen Martínez Romero

- Curso Formación Continuada teórico- práctico (Docencia y Formación A1, HCUVA): **“TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO EN GENÉTICA CLÍNICA (2º CURSO)”** dirigido a Técnicos Especialistas de Laboratorio de Diagnóstico Clínico. Acción formativa Código: I-18-20509-01. 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.

- **Curso de Actualización en Genética Clínica: Habilidades para el asesoramiento genético.** 1ª Edición. Organizado por la AEGH, modalidad online. (diciembre 2017-diciembre 2018). (Realizado por Juan Antonio Bafallú, Gloria Soler, Ascensión Vera y M<sup>a</sup> Carmen Martínez)
- **Curso de Interpretación Clínica de los Arrays de Hibridación Genómica Comparada.** Hospital Universitario Vall d'Hebrón. 7,5 horas. (Realizado por Juan Antonio Bafallú)
- **IV Curso básico de investigación clínica: Normas de Buena Práctica Clínica.** Organizado por el IMIB-Virgen de la Arrixaca. 15 horas. Noviembre 2018. (Realizado por Ascensión Vera)
- **Curso SEQC: Aplicaciones Clínicas de las Técnicas Actuales de Biología Molecular.** 32 horas. 2018. Modalidad online (Realizado por Gloria Soler y M<sup>a</sup> Carmen Martínez)
- **Curso AEBM (Asociación Española de Biopatología Médica): Las Enfermedades Raras desde la perspectiva del Laboratorio Clínico.** Modalidad online (junio-diciembre 2018) (Realizado por Gloria Soler)

#### OTRAS PONENCIAS IMPARTIDAS EN CURSOS Y MASTER

- Ponencia **“Cribado neonatal, resultados en la Región de Murcia tras la introducción del cribado prenatal expandido”.** Impartida por Inmaculada González en la Jornada “Errores congénitos del metabolismo: Aspectos de interés para el pediatra” Organizado por la Sociedad de Pediatría del Sureste de España. Murcia, 14 diciembre 2018.
- Clase de curso: **“El laboratorio en la Monitorización del Tratamiento de los EIM”.** Impartida por M<sup>a</sup> Jesús Juan Fita en el II Curso de la Asociación Española para el Estudio de los Errores congénitos del metabolismo (AECOM) de iniciación al tratamiento nutricional de los errores congénitos del metabolismo. Madrid, 9 marzo 2018.

- Clase de máster: **“Aspectos ético-legales del diagnóstico y asesoramiento genético”**. Impartida por Isabel López dentro del Master en Bioderecho. Facultad de Derecho de la Universidad de Murcia. Murcia, 15 de noviembre 2018.
- Clase de máster: **“Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis”**. Impartida por M<sup>a</sup> Carmen Martínez dentro del programa de Master y Doctorado: *“Biología de la reproducción en los mamíferos”* de la Facultad de Veterinaria de la UMU. IVI Murcia, 08 de Febrero 2018.
- Clase de máster: **“Técnicas diagnóstico genético en el laboratorio de Reproducción Asistida”**. Impartida por M<sup>a</sup> Carmen Martínez dentro del I Máster propio en Reproducción Humana de la Universidad de Murcia. Cátedra Tahe Fertilidad-Universidad de Murcia. Murcia, Junio 2018.
- Impartición de asignatura: **Genética Humana 2º Curso, Grado de Medicina** por M<sup>a</sup> Carmen Martínez. Profesora Asociada a la Cátedra de Genética Médica. Universidad Católica de Murcia -UCAM

#### ASISTENCIA A CURSOS/ JORNADAS

- **VI Reunión Gallega y III Reunión Hispanolusa sobre nuevos retos de los ECM.** Santiago de Compostela, 30 noviembre 2018 (Asiste Inmaculada González)
- **XII Jornada de actualización en Genética Humana.** Valencia, 13 de abril 2018 (Asiste Isabel López)
- I Congreso Nacional Retina Murcia. Asiste Isabel López y modera la Mesa **“Diagnóstico genético en enfermedades raras oculares”**. Murcia, 5-6 octubre 2018.
- VII Jornadas de Cardiogenética del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Murcia, 30 noviembre 2018. Asiste M<sup>a</sup> Carmen Martínez e Isabel López que modera la Mesa **“Novedades en investigación en cardiopatías hereditarias”**.

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. Prueba de ello es la dirección por Dr. Pablo Carbonell de la tesis titulada “Poliposis Adenomatosa Familiar Hiperatenuada” y defendida por José Antonio Macías Cerrolaza en la UMU.

## **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 11 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).

EL CBGC está acreditado 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: técnica de secuenciación Sanger, NGS, MLPA, análisis de fragmentos aplicados al diagnóstico de enfermedades desde una base genética, etc.

En el año 2018 han rotado, por las distintas Unidades del Centro, los siguientes residentes procedentes de varios Servicios y Hospitales y los alumnos en práctica de la Universidad de Murcia:

**Servicio Análisis Clínicos del H.C.U.V. Arrixaca. Murcia:** Verónica Castillo Guardiola

**Servicio Inmunología del H.C.U.V. Arrixaca. Murcia:** Adela Vasco Mogorrón

**Hospital Verge de la Cinta de Tortosa:** Isabel Gas Garcia

**Hospital de Málaga:** Ana Martinez Escribano

**Hospital de Santa Lucia de Cartagena:** Irene Gutierrez García

**Hospital G. Universitario Alicante:** Jean Michell Santoyo

**Alumno practicas externas de Biología:** Aurelio Franco Garcia

**Alumno practicas externas de Biotecnología:** Jose Luis Garrido Huarte

Además de una **estancia formativa** de un Facultativo del Hospital U. Marqués de Valdecilla (Santander): Mónica García Castro

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

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

Por todo ello, el CBGC aspira a consolidarse como centro de referencia especializado en formación en Genética Clínica de la Región de Murcia una vez se decreta la aprobación de un plan de formación específico especializado dentro del Programa de la Especialidad Pluridisciplinar de Genética Clínica.

## **OTRAS ACTIVIDADES**

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.

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

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. Entre otras asociaciones cabe mencionar: la Asociación Española de Genética Humana,

la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal, la Asociación Europea de Genética Humana, la Asociación de Estudios para los Errores Congénitos del Metabolismo, la Asociación Española de Cribado Neonatal y la Asociación de Citogenetistas Europeos.