Año 2014

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

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

Memoria 2014

Centro de Bioquímica y Genética Clínica

Servicio Murciano de Salud
Dirección General de Asistencia Sanitaria

Coordinación:
Isabel López Expósito, Directora

Participantes en la elaboración:
Ascención Vera, Facultativo Citogenética
Juan Antonio Bafallíu, Jefe Unidad Citogenética
Guillermo Glover, Jefe Unidad Genética Molecular
Mª Carmen Martinez, Facultativo Genética Molecular
Pablo Carbonell, Facultativo Genética Molecular
Inmaculada Gonzalez, Jefe Unidad Metabolopatías
Maria J. Juan Fita, Facultativo Metabolopatías
Jose Maria Egea, Facultativo Metabolopatías
Lucia Moral, Jefe Grupo Administrativo

INDICE

PRESENTACIÓN

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	UBICACIÓN Y ORGANIGRAMA	7
III.	CARTERA DE SERVICIOS	8
IV.	GESTIÓN ECONÓMICA	17
V.	ACTIVIDAD ASISTENCIAL	
VI.	CITOGENÉTICA Análisis citogenético postnatal ArrayCGH Análisis citogenético prenatal	21
VII.	METABOLOPATÍAS Cribado Neonatal Estudios Selectivos	32
VIII.	GENÉTICA MOLECULAR Estudios genéticos según patología	43
IX.	ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	48
X.	ACTIVIDAD CIENTÍFICA	53
XI.	FORMACIÓN ESPECIALIZADA RESIDENTES	59

PRESENTACIÓN

El objetivo de esta memoria es presentar un resumen de las actividades asistenciales, científicas, formativas y de gestión administrativa realizadas por el personal del Centro de Bioquímica y Genética Clínica (CBGC) durante el año 2014.

Ha sido un año lleno de acontecimientos importantes. En julio se aprobó el Real Decreto de Troncalidad por el que se crea la **Especialidad Pluridisciplinar de Genética Clínica** lo que permitirá regular la situación profesional y reconocer el trabajo que llevamos realizando los facultativos del Centro, algunos de nosotros desde hace más de 30 años.

En noviembre, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad publicó la Orden SSI/2065/2014, por la que se modifica el Real Decreto 1030/2006 que establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. En el apartado del área de genética se indica que "el proceso de consejo genético y de realización **análisis genéticos** con fines sanitarios deberá ser efectuado por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados". Ese mismo mes, el CBGC obtiene la **acreditación por ENAC**, bajo la norma UNE- EN ISO 15189, para los tres laboratorios de diagnóstico genético que lo constituyen: Genética Bioquímica, Citogenética y Genética Molecular. La obtención de la acreditación es una constatación objetiva de la competencia técnica de todo el equipo humano que compone el Centro, así como de la idoneidad de los procesos y recursos utilizados.

Se considera que el funcionamiento general del CBGC durante el ejercicio 2014 ha sido satisfactorio, alcanzándose los principales objetivos planificados y atendiendo a las demandas de pruebas genéticas contempladas en la Cartera de Servicios.

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

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

Murcia, abril de 2015

Isabel López Expósito
Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

I. INTRODUCCION

El Centro de Bioquímica Genética Clínica es un Centro público Regional que presta sus servicios a cualquier centro sanitario de Murcia y otras provincias para la realización de pruebas diagnósticas incluidas en su Cartera de Servicios. Comenzó su actividad en el año 1975 con el objetivo de la detección, el diagnóstico y la prevención de enfermedades genéticas, así como la investigación de dichas enfermedades. El CBGC desarrolla tres programas asistenciales que abordan todas las áreas de análisis genéticos: anomalías cromosómicas, enfermedades hereditarias del metabolismo y alteraciones moleculares, incluyendo el cáncer hereditario. Estos análisis son esenciales para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad, selección y seguimiento de tratamientos y para la toma de decisiones reproductivas por lo que deben vincularse sistemáticamente al asesoramiento genético. La cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) establece que la realización de análisis genéticos con fines sanitarios deberá ser efectuada por personal cualificado y deberá llevarse a cabo en centros acreditados. La concesión de la acreditación por ENAC constata la gestión eficiente del CBGC como laboratorio clínico, que dados unos recursos globales limitados consigue unos resultados óptimos en términos de calidad y adecuación.

La Genética Clínica es una ciencia en constante avance científico y tecnológico lo que exige un alto nivel de preparación y de formación continuada. El objetivo del CBGC es mantenerse actualizado y ampliar el acceso a nuevas técnicas que permitan el diagnóstico de las enfermedades genéticas y enfermedades raras en la Región de Murcia con la mayor fiabilidad, calidad y eficiencia, y siempre cumpliendo los criterios establecidos para la cartera de servicios comunes del SNS. Entre los objetivos prioritarios actuales están la ampliación del cribado neonatal al diagnóstico de Hemoglobinopatías (enfermedad de las células falciformes) en la Unidad de Metabolopatías y la incorporación de las técnicas de Secuenciación Masiva o de Nueva Generación (NGS) en la Unidad de Genética Molecular.

La **drepanocitosis o anemia de las células falcifomes** es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural y es una de las siete enfermedades que deben de formar

parte del Programa de Cribado Neonatal según se ha establecido en la cartera común básica del SNS. Sin el diagnóstico neonatal, la mortalidad en los primeros años de vida de los pacientes con esa enfermedad es de aproximadamente el 10%.

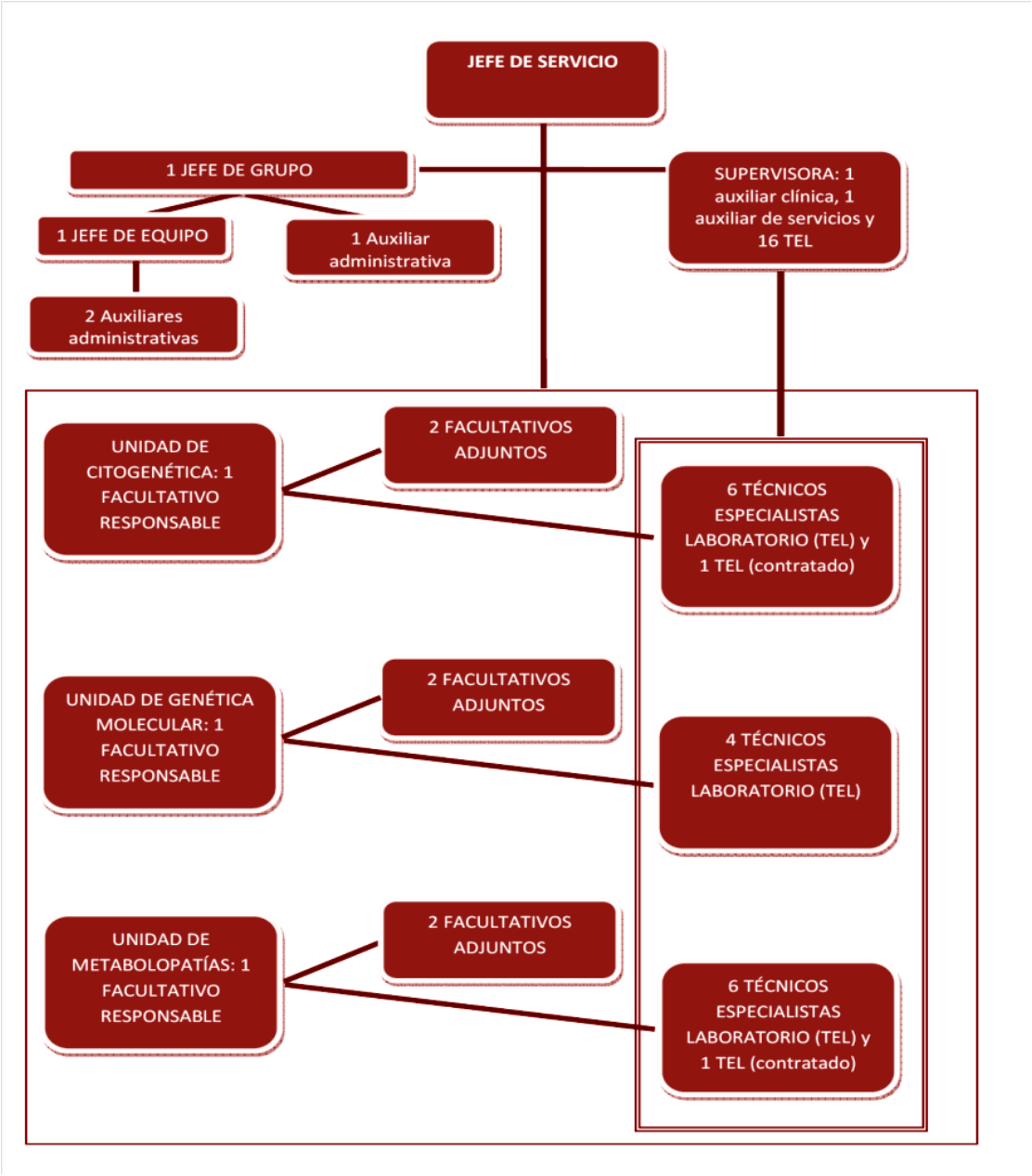
Por otro lado, la mayoría de las enfermedades genéticas son de gran heterogeneidad por lo que el abordaje molecular mediante secuenciación gen a gen supone un rendimiento diagnóstico y un coste-efectividad bajo. Las nuevas **técnicas de NGS** permitirán el análisis de un mayor número de genes y mutaciones en un solo proceso de secuenciación facilitando el diagnóstico de las enfermedades asociadas a un gen extremadamente grande (como la Distrofia Muscular de Duchenne) o a varios genes (ejemplo; el cáncer de colon no polipósico) y reduciendo los costes y el tiempo de espera de resultados.

Incorporar todos estos avances no sólo repercute sobre los pacientes al poder conocer el origen de su patología, sino también sobre otros especialistas sanitarios que están implicados en el cuidado, tratamiento y seguimiento de las personas con enfermedades raras y de origen genético.

II. UBICACIÓN Y ORGANIGRAMA

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

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



III. CARTERA DE SERVICIOS

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

La actividad del Centro se estructura en tres programas asistenciales:

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

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

Los diagnósticos se realizan a través de:

a) El **Programa de Cribado Neonatal,** que es uno de los programas preventivo-asistencial esenciales en Salud Publica. 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 hipótesis 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, etc).

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

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

La cartera de servicios incluye el envío de muestras de enfermedades raras a centros especializados y, a su vez, 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 que puede consultarse a través de la web corporativa de MurciaSalud y de Arrinet.

UNIDAD TÉCNICA DE METABOLOPATÍAS
A) Trastornos del metabolismo intermediario.
Estudios iniciales: Aminoacidopatías. Organicoacidurias. Defectos de la β-oxidación. Acidosis láctica y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial. Defectos de ciclo de la urea: hiperamonemias. Enfermedades de depósito. Galactosemia. Alteraciones metabolismo purinas.
A1. Aminoacidopatías:
A1.1. Hiperfenilalaninemia (HFA, PKU, BIOPT (BS), BIOPT(Reg)):
a) Fenilalanina, ratio Phe/Tyr por MSMS.
b) Aminograma por CIO (cromatografía intercambio iónico)
A1.2. Tirosinemia (TYR I, TYR II, TYR III):
a) Tirosina y fenilalanina por MS/MS (espectrometría de masas en tándem)
b) Aminograma por CIO
c) Succinilacetona por GC/MS Y MS/MS.
d) Detección de para derivados por Test NN (test nitroso naftol)
A1.3. Enfermedad de Jarabe de Arce (MSUD):
a) Leucina, Isoleucina, Aloisoleucina y Valina por CIO.
b) Leucina+Isoleucina, Valina por MS/MS.
c) □□cetoácidos de cadena ramificada por GC-MS (cromatografía de gases-espectrometría de masas)
d) α-Cetoácidos por Test NDPH (test de 2,4 dinitrofenilhidrazina)
A1.4. Homocistinuria (HCY):
a) Homocistina por CIO.
A1.5. Hiperglicinemia no cetósica (NKHG):
a) Glicina (plasma y LCR) por CIO.
A1.6. Cistinuria:
a) Cistina, Lisina, Citrulina, Arginina por CIO.
b) Cistina por Test de Brandt.
A1.7. Otras Aminoacidopatías (MET, CIT-I, CIT-II):
a) Aminograma por CIO.
A2. Organicoacidurias:
A2.1. Acidura Glutárica (GA-I):
a) Ac. Glutárico, Ac, 3-OH-glutárico por GC-MS.
b) Glutarilcarnitina por MS/MS.
c) Aminograma por CIO.
A2.2. Acidurias Metilmalónica (MMA, MUT, Cbl A,B; Cbl C,D):
a) Ac. Metilmalónico, Ac. Metilcítrico, Ac. 3-OH-propionico por GC-MS.
b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
c) Aminograma por CIO.
A2.3. Aciduria Propiónica (PA):
a) Ac. Metilcítrico, propionilglicina, tiglilglicina por GC-MS.
b) Propionilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
c) Aminograma por CIO.
A2.4. Aciduria Isovalérica (IVA):
a) Isovalerilglicina, 3-OH-isovalérico por GC-MS.
b) Isovalerilcarnitina, carnitina libre por MS/MS.
c) Aminograma por CIO.

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

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

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

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

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

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

IV. GESTIÓN ECONÓMICA

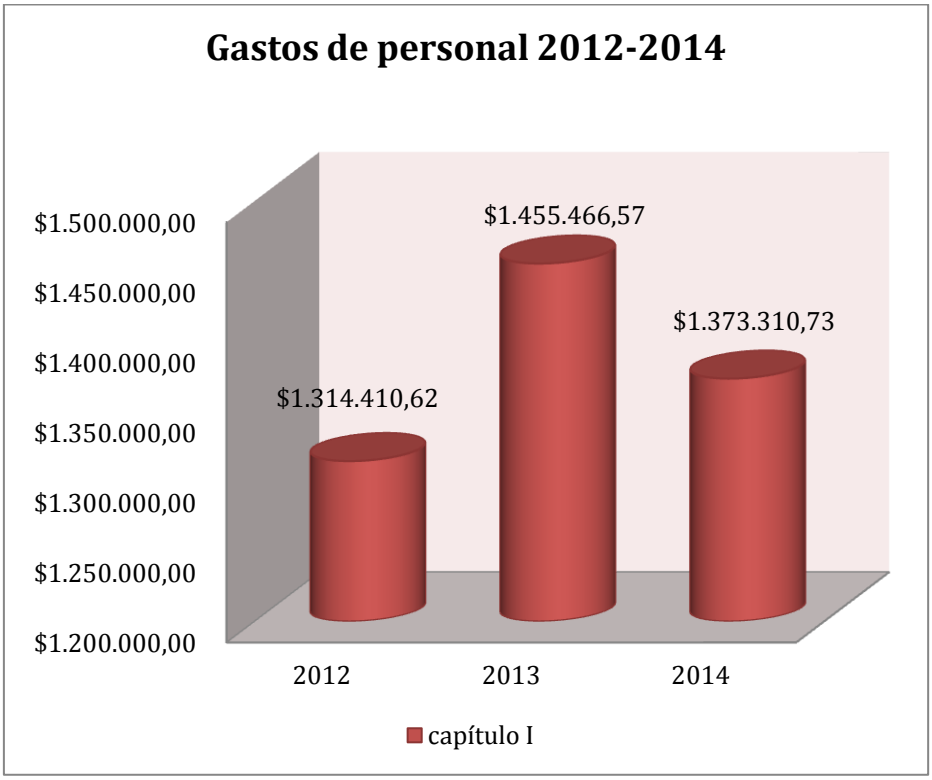
En la presente memoria, se plantea, por primera vez, hacer balance de la gestión económica del CBGC.

En la siguiente tabla se muestra un resumen de la evolución de los gastos por capítulos en los tres últimos años

Cuadro resumen:

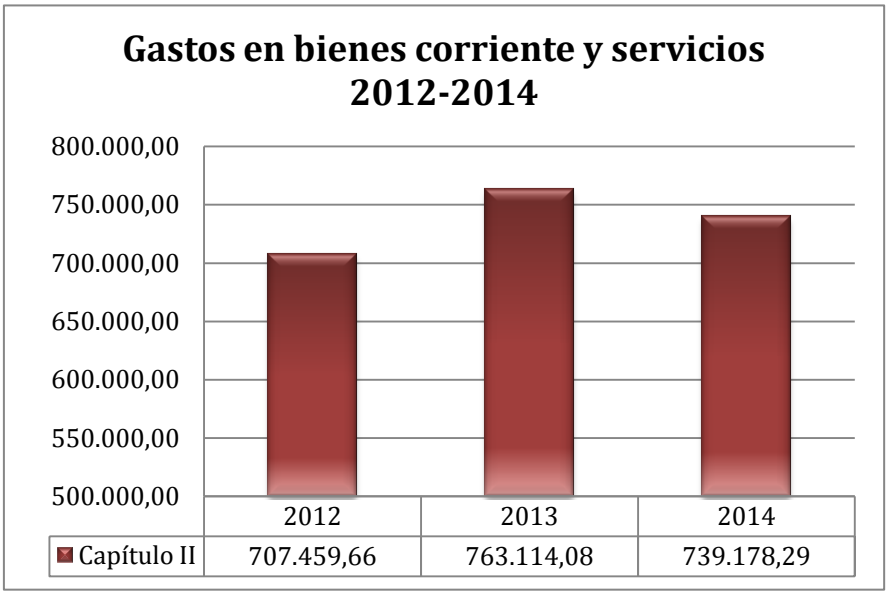
CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA				
EJERCICIO / CAPÍTULO	I - PERSONAL	II - BIENES Y SS	VI-INVERSIONES	TOTALES
2012	1.314.410,62 €	709.409,48 €	127.897,00 €	4.180.349,70 €
2013	1.455.466,57 €	763.114,08 €	96.087,67 €	2.314.668,32 €
2014	1.373.310,73 €	739.178,29 €	59.120,09 €	2.171.609.11 €
Incremento 2013/14	**-5.64%**	**-3,14%**	**-38.47 %**	**-6,18%**

1. Gastos de Personal (capítulo I):



En cuanto al gasto de personal, se observa una reducción importante en el ejercicio del 2012 y un aumento en el del 2013. Ello es debido a las medidas extraordinarias de ajuste en materia de reducción del gasto en capítulo I (eliminación de paga extra 2012 y ayudas sociales) que hicieron que se redujera de una manera considerable el montante de este capítulo con respecto al ejercicio del año siguiente. Además, en el 2013, no solo la restitución de las pagas extraordinarias incrementó el gasto en términos relativos sino también las circunstancias del personal del Centro que implicaron un incremento de las cotizaciones a la seguridad social. En el ejercicio 2014, al no haber existido estas contingencias, el gasto de personal disminuye con respecto al ejercicio anterior en un 5,64%.

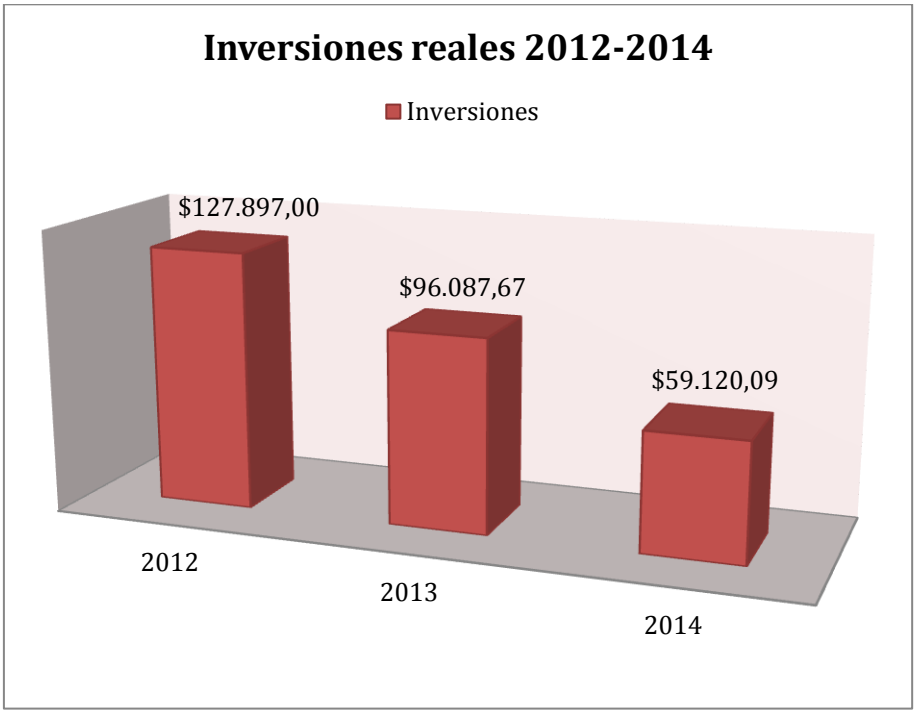
2. Gastos en bienes corrientes y servicios (Capítulo II):



En el ejercicio 2013 se inicia el proyecto de mejora con el fin de obtener la certificación ISO 15189 lo que ocasionó un incremento del gasto en controles de calidad, tanto externos como internos, así como en la adquisición de calibradores y de aquellos servicios adicionales asociados a la verificación y mantenimiento de equipos de alta y media tecnología. También cabe destacar que en este mismo periodo hubo una mayor demanda asistencial en las U.T. de Citogenética y U.T. Molecular y de estudios de pacientes con síntomas en la U. T. de Metabolopatías lo que ocasionó un incremento

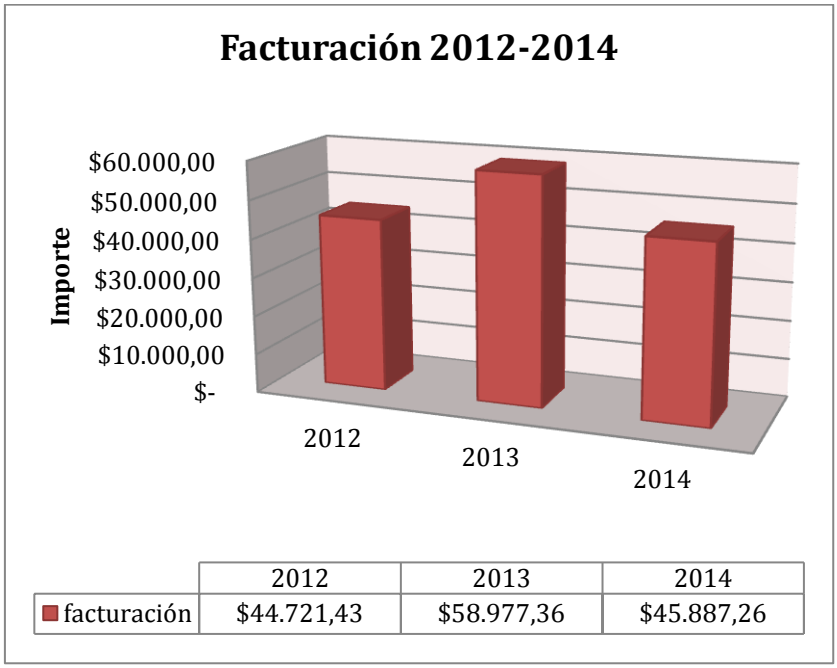
del consumo adicional de reactivos y bienes destinados al diagnóstico del paciente. En el año 2014 vuelve a bajar el gasto en esta partida en un 3.14%, debido, en parte, a una disminución en el número de diagnósticos prenatales y de algunos gastos derivados de la puesta en marcha de la Acreditación, pero también gracias al esfuerzo colectivo por realizar una mejor gestión de los recursos.

3. Inversiones reales (capítulo VI)

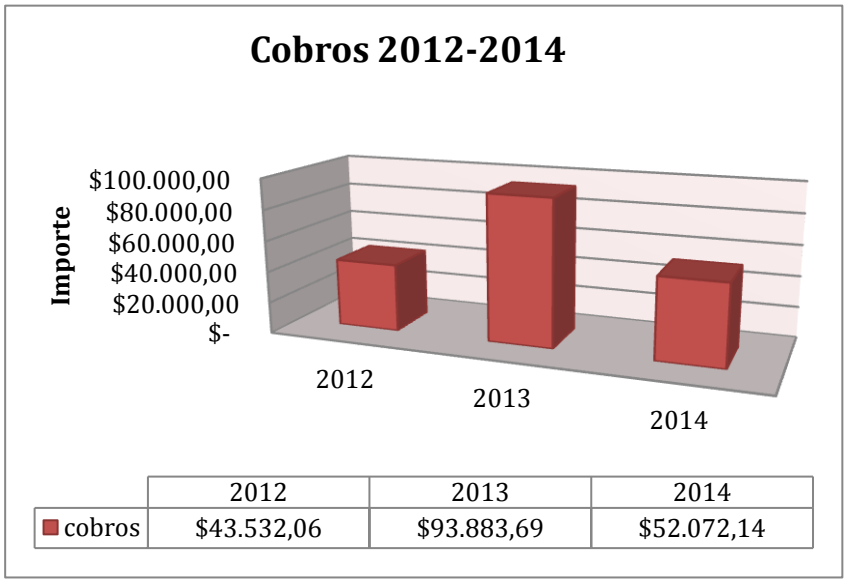


La inversión en este capítulo se debe en su mayoría a la adquisición y reposición de equipos de alta tecnología destinados a la automatización de procesos analíticos. Se observa desde el ejercicio 2012 una importante reducción de las transferencias de capital. En el 2014, el presupuesto asignado se utilizó para la adquisición de pequeños equipos y para la renovación de aparatos que habían agotado su vida útil.

4. Evolución de los ingresos por facturación 2012-2014



	2012	2013	2014
facturación	$44.721,43	$58.977,36	$45.887,26



	2012	2013	2014
cobros	$43.532,06	$93.883,69	$52.072,14

El CBGC factura a todos los centros privados y centros no pertenecientes al SMS así como a los pacientes que tienen una financiación de las prestaciones sanitarias privadas. En los siguientes gráficos se muestran la actividad asistencial facturada a centros privados (o ajenos al SMS) y particulares y los ingresos efectivos en el periodo 2012-2014. Como puede observarse, es también en el año 2013 donde se produce una mayor facturación y cobros debido a la mayor demanda asistencial comentada anteriormente.

V. ACTIVIDAD ASISTENCIAL

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

VI. CITOGENÉTICA

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

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

El estudio citogenético convencional (examen del **cariotipo**) se basa en el análisis del número y la estructura de cromosomas, mediante técnicas de bandeo por medio de tinciones selectivas de determinadas regiones de los cromosomas. El patrón de bandas es específico de cada cromosoma. Las alteraciones diagnosticadas pueden ser anomalías numéricas (ejemplo Síndrome de Down) y/o estructurales (traslocaciones, deleciones, etc.). El cariotipo se realiza en células cultivas de sangre periférica de individuos con sospecha clínica o riesgo de anomalía cromosómica, o bien de líquido amniótico,vellosidad corial o sangre de cordón (prenatal) en las gestantes de riesgo. El estudio también puede hacerse en cultivos de biopsias de muestras fetales, piel u otros tejidos (Tabla 1).

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

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

La técnica de **aCGH,** también conocida como **cariotipo molecular,** ofrece una resolución aproximadamente 100 veces superior al cariotipo convencional permitiendo el diagnostico de alteraciones submicroscópicas (variaciones en el número de copias) causantes de enfermedad. Esta técnica supone un rendimiento de un 10-15% de diagnóstico extra en los pacientes que presentan discapacidad intelectual, anomalías congénitas y/o trastornos del espectro autista y cariotipo normal. 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.

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

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

Los análisis citogenéticos realizados en los distintos tipos de tejidos en el año 2014 y los resultados obtenidos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2. Resultado de los análisis citogenéticos realizados en el año 2014

Tipo de tejido	Muestras recibidas	Solo Cultivo celular	No crecimiento	Cariotipos	FISH	Array /CGH	Nº total anomalías	% con alteración
Sangre periférica	871	31	13 (1,5%)	833	49		72	8,6
Líquido amniótico	336	3	2 (0,6%)	333	6		39	11,7
Vellosidad corial	167(-10)*	3	3 (1,9%)	154	7		54	35
Sangre de cordón	8		0	8			1	
Restos abortivos	27 (-2)	18	18 (72%)	7			2	
Placenta	9	2	2 (22,2%)	7			2	
ADN	388					351	17-20	~ 6,4
Biopsia de piel	17+1 gónada	12	4 (22,2%)	6	2		1	
Total	**1824**	**69**	**42**	**1348**	**64**	**351**	**188-191**	

* **A 10 muestras de VC solo se les realizó QF-PCR por muestra insuficiente. Excepto para las muestras de sangre, el resto de los datos se refieren a todas las muestras recibidas solo en el 2014**

Las solicitudes de cariotipo en sangre periférica, líquido amniótico y otros tejidos han disminuido con respecto al año anterior. Las de vellosidad corial se mantienen y se han incrementado las muestras de ADN para análisis mediante aCGH.

ANALISIS CITOGENÉTICO POSTNATAL

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

- Pacientes con discapacidad intelectual, retraso psicomotor, rasgos dismórficos o malformaciones congénitas.
- Pacientes con sospecha de síndromes característicos de alteraciones cromosómicas (síndromes de Down, Turner, Klinefelter, etc)
- Infertilidad una vez descartadas otras etiologías (patología hormonal, malformaciones anatómicas, etc.).
- Familiar con anomalía cromosómica

Las anomalías cromosómicas detectadas en el año 2014 en los estudios postnatales se muestran en la Tabla 3. El porcentaje total es similar a años anteriores, aunque cabe destacar que han nacido más niños y niñas con Síndrome de Down que en los dos años anteriores (Fig.1).

Figura 1. Número de casos diagnosticados con S.Down 1990-2014

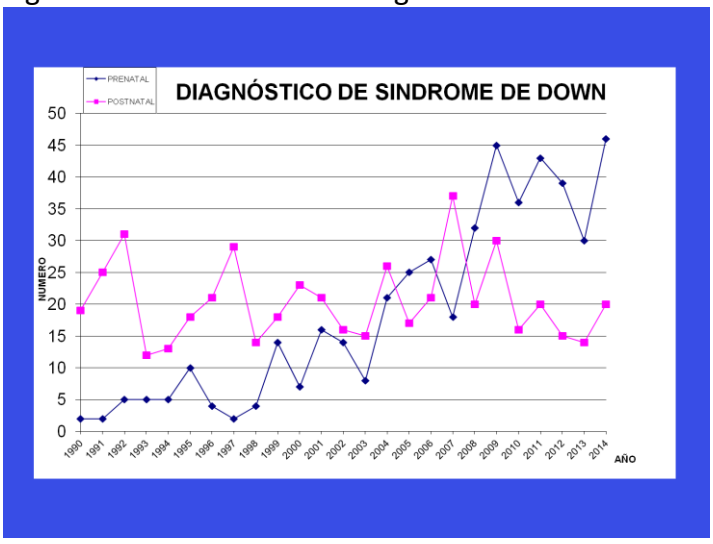


Tabla 3. Anomalías cromosómicas detectadas en muestras de sangre periférica.

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA *(nº de casos)*	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	**S. Down: 19 +** rob(14;21)(q10;q10),+21		der(18)t(18;22)(q10;q10),+18 (S. Edwars)
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	47,XXY (S.Klinefelter) 47,XXX 47,XYY 48,XXYY S.Turner: (5): 45,X mos 45,X/46,XX mos 45,X[5]/47,XXX[25] mos 45,X/46,X,i(X)(q10) mos 45,X/46,X,+mar		46,X,der(X),t(X;22)(q?22.1;q?13)dn 46,X,der(Y)(Ypter->Yq11.221::Xp21.1->Xpter)dn 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;p11.2)
TRANSLOCACIONES		RECIPROCAS: 6 ROBERSONIANAS: 5	der(21)t(12;21)(q24.31;q22.3) (2) der(4)t(4;10)(p16.1;q26.3)pat
INVERSIONES		inv(3)(q25.1q29) inv(3)(p22.2q13.2) (2) inv(12)(p11.2q13.3) inv(19)(p13.3q13.3)mat inv(5)(p13.3q13.3)	
INSERCIONES		dir ins(1)(q43q31.2q32.1)	
MICRODELECIONES SINDROMES			ish del(7)(q11.23q11.23)(S.Williams) del(22)(q11.2q11.2)
MARCADORES EXTRAS			47,XY,+mar ish inv dup(15)(q11q13) mos 47,XY, inv dup(15)(q11q13)/46,XY
DUPLICACIONES			46,XX,dup(15)(q26.2q26.3) (4) 46,XY,?dup(12)(q13q13) 46,XX,dup(14)(q32.2q32.3)
DELECIONES			46,XX,del(4)(q25?q28.2) 46,XX,del(1)(p36.?3) 46,XY,del(13)(q14.3q21.2) 46,XY,del(11)(q24.2)dn 46,XY,1ps. ish del(1)(p36.3)
FRA(X)		1	
POLIMORFISMOS		mos 46,XYq-,15p+ /46,XY,15p+	
Total: 72	29 (20 SD)	20	23

En 13 muestras de sangre no se consiguieron suficientes metafases para el estudio del cariotipo y en 6 la calidad obtenida no se correspondía con un cariotipo de alta resolución.

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

ARRAYCGH

Se ha realizado la técnica de aCGH a 219 pacientes índice y a 10 pacientes en los cuales el análisis se aplicó para caracterizar una anomalía cromosómica previamente diagnosticada mediante cariotipo convencional. Además, se han estudiado mediante aCGH 110 padres/madres de pacientes en los que se detectó alguna variante en el número de copias de ADN (CNV) de significado clínico incierto o patogénico (Tabla 4).

Tabla 4. Estudios realizados de aCGH en el año 2014

ESTUDIOS REALIZADOS 2014	TOTAL	OBSERVACIONES
PADRES O FAMILIARES	110	46 son parejas
CARACTERIZACIÓN DE ANOM. CROMOS. EN PROBANDOS	10	(1 es LA+ 1 VC)
MUESTRA DE DIAGNOSTICO PRENATAL	14	
PROBANDOS POSTNATALES	219	
TOTAL PACIENTES ANALIZADOS	**353-2=351**	

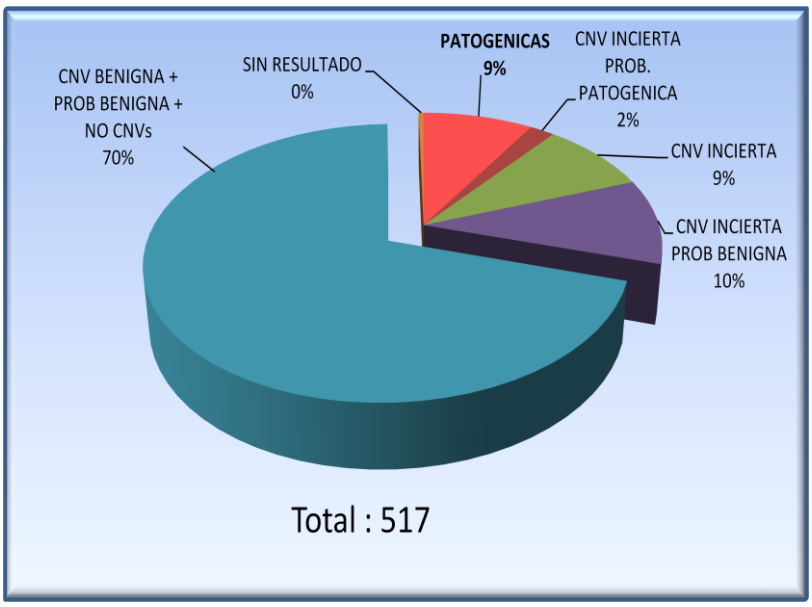
El porcentaje de detección de alteraciones submicroscópicas (deleciones o duplicaciones) de esta técnica, en los pacientes con cariotipo previo normal, está reflejado en la siguiente tabla.

Tabla 5. Alteraciones submicroscópicas detectadas mediante aCGH en el año 2014

RESULTADOS OBTENIDOS EN ANALISIS DE ARRAYS EN PROBANDOS	CALIFICACIÓN					
PROBANDOS ANALIZADOS	PATOGENICAS Y PROB PATOGENICA	CNV INCIERTA PROB PAT	CNV INCIERTA	CNV INCIERTA PROB BENIGNA	BENIGNA-NO CNVs	TOTALES
CARACTERIZACIÓN DE ANOM. CROMOS. EN PROBANDOS	5(4S+1VC)	1	1	1	2 (1+1LA)	10 (8+2prenatal)
MUESTRA DE **PRENATAL**	2	0	2	1	9	14
PROBANDOS POSTNATALES	11 (5,0%)+1?(5,4%)	2 (0,9%)	27 (12,3%)	23 (10,5%)	155 (70,7%)+1?(71,2)	219
TOTALES	**17-18**	**3**	**30**	**25**	**165-166**	**241**
PORCENTAJES TOTALES	**7,0-7,4**	**1,2**	**12,4**	**10,4**	**68,4-68,9**	**100**
PORCENTAJES TOTALES AGRUPANDO CNVS	**7,0-7,4**	**24,04**			**68,4-68,9**	**100**

Desde el inicio de la implantación de la técnica de array, se han realizado un total de 517 análisis en pacientes índices con un rendimiento diagnóstico aproximado del 11%. (Figura 2).

Figura 2. CNVs en probandos postnatales: 2012-2014



ANALISIS CITOGENÉTICO PRENATAL

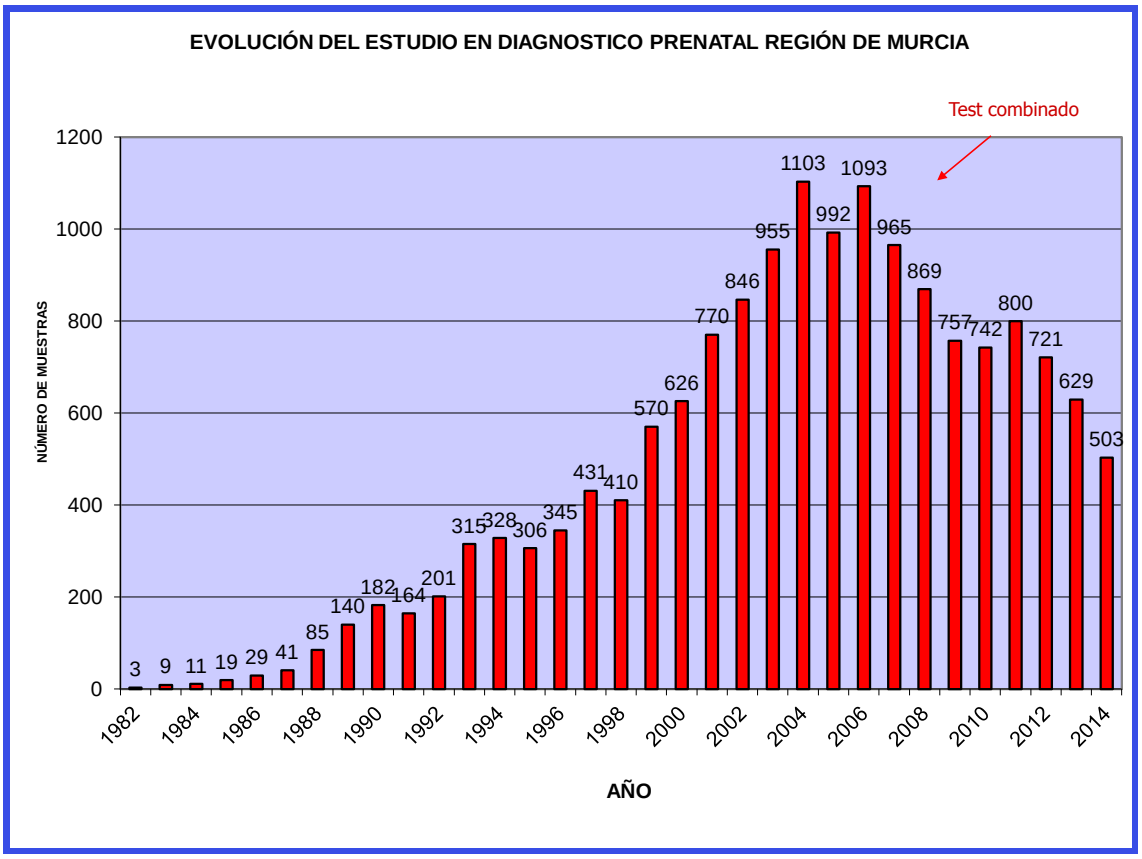
En la actualidad la amniocentesis transabdominal para la obtención de líquido amniótico es el procedimiento más utilizado para diagnóstico prenatal citogenético. Generalmente esta técnica invasiva se realiza entre las semanas 14-18, aunque el ginecólogo ocasionalmente puede indicarla cuando la gestación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

Las indicaciones clínicas para el diagnóstico prenatal citogenético son:

- Hijo nacido, feto o mortinato previo con una anomalía cromosómica
- Padre o madre portador/a de un reordenamiento cromosómico estructural, mosaicismo cromosómico o aneuploidía de los cromosomas sexuales.
- Resultado del cribado bioquímico en suero materno y/o ecográfico positivo, indicando un riesgo incrementado de cromosomopatía fetal.
- Edad materna avanzada/ ansiedad materna.
- Hallazgos ecográficos anormales
- Resolución de un posible mosaicismo fetal detectado en estudio prenatal previo

El número total de muestras prenatales recibidas (LA+VC) en el año 2014 sigue disminuido con respecto a los años anteriores, como se muestra en la siguiente figura.

Figura 2.



Se ha incrementado considerablemente las anomalías cromosómicas detectadas en los diagnósticos prenatales (Tabla 6 y 7) sobre todo en las muestras de vellosidad corial. En concreto, y con un número similar de muestras analizadas de VC que el año anterior, se detectaron 30 casos con S. Down en 2014 respecto a 17 en el año 2013. El número total de casos con S.Down diagnosticados, tanto prenatal como postnatalmente, se muestran en la figura 1.

Tabla 6. Anomalías cromosómicas detectadas en líquido amniótico

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA *(nº de casos)*	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	**S. Down 15+** **46,XY,+21,der (21;21)(q10;q10)** S. Patau *:4* S.Edwards *:6* *(+1en QF-PCR)*		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	47,XYY 47,XXY (S.Klinefelter)		
TRANSLOCACIONES		t(8;16)(p11.2;p13.3)mat rob(13;14)(q10;q10)pat	der(10),t(10;12)(q26.3;q21.32)mat
TRIPLOIDIA	69,XXX		
DELECIONES			del(4)(q31.3) del(10)(p1?4) *(+1 del 22q11.2 en MLPA)*
DUPLICACIONES			46,XY, dup(12)(q13q13)pat
MARCADOR			47,XY,+mar.ish dic(15)(q12)dn mos 47,XX,+i(12)(p10)/46,XX
Total: 39	30	2	7

En dos muestras de LA hubo fallo de crecimiento celular y en una el estudio fue insuficiente.

Tabla 7. Anomalías cromosómicas detectadas en vellosidad corial

TIPOS DE ANOMALIAS	NUMÉRICA *(nº de casos)*	ESTRUCTURAL EQUILIBRADA	ESTRUCTURAL DESEQUILIBRADA
ANEUPLOIDIAS AUTOSOMICAS	**S. Down : 30** S. Edwards :8 (+1 en QF-PCR) S. Patau: 4 [mos 47,XY,+2/46,XY]		
ALT. CROMOSOMAS SEXUALES	S. Turner: 4		
TRANSLOCACIONES			46,XY,r(15)(p11.1?q24) 46,XX,der(13)t(13;18)(q32;q21.1)mat rec(1) ins(1)(q43q31.2q32.1)mat ish der(8)t(6;8)(q25.1;p23.1)pat
TRIPLOIDE	69;XXX(2) (+1 en QF-PCR)		
Total: 54	50		4

Del total de muestras de VC, a 10 solo se le pudo realizar QF-PCR por la escasez de muestra recibida, en 3 no se obtuvo crecimiento celular y en 4 el estudio citogenético fue insuficiente. Excepto 14 muestras de VC que procedían del Hospital Comarcal U. de los Arcos (2 de ellas sin crecimiento por la escasez de muestra recibida), el resto fueron remitidas desde la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.

VII. METABOLOPATÍAS

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

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

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

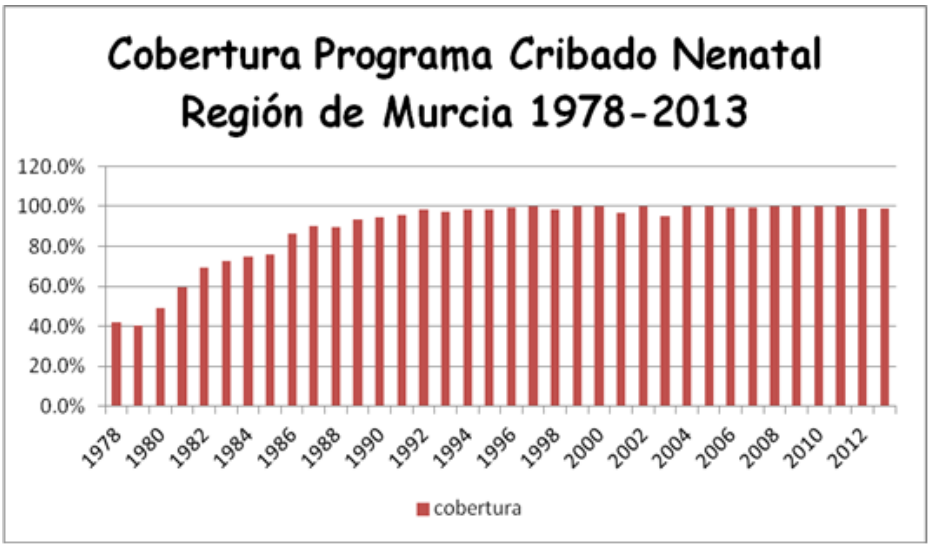
enfermedades endocrino-metabólicas del Sistema Nacional de Salud", edición 22 de noviembre de 2013). Dichos indicadores, que permiten la evaluación de las distintas fases pre-analíticas, analíticas y post-analíticas, han sido evaluados por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) según la norma UNE-EN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

Entre los objetivos inminentes para el 2015 se encuentra incluir el diagnóstico precoz la anemia falciforme en todos los recién nacidos así como la acreditación en 2016 de todos los ensayos de la Cartera de Servicios Común del SNS, mejorando los resultados de todos los indicadores de calidad del laboratorio. Para poder conseguirlo ha sido necesario la reorganización de algunas etapas del Programa así como la participación activa y el buen hacer no sólo de los profesionales que trabajamos directamente en el laboratorio sino de todo el personal implicado directa e indirectamente en las distintas fases analíticas, desde los servicios centrales como el personal técnico del servicio de Informática hasta la Dirección General de Asistencia Sanitaria, pasando por el equipo de enfermería así como el cuerpo facultativo de Ginecología y Pediatría, tanto de Atención Primaria como Especializada, pertenecientes tanto a Centros Públicos como Privados, de nuestra Comunidad Autónoma y de la Ciudad Autónoma de Melilla.

1. CRIBADO NEONATAL

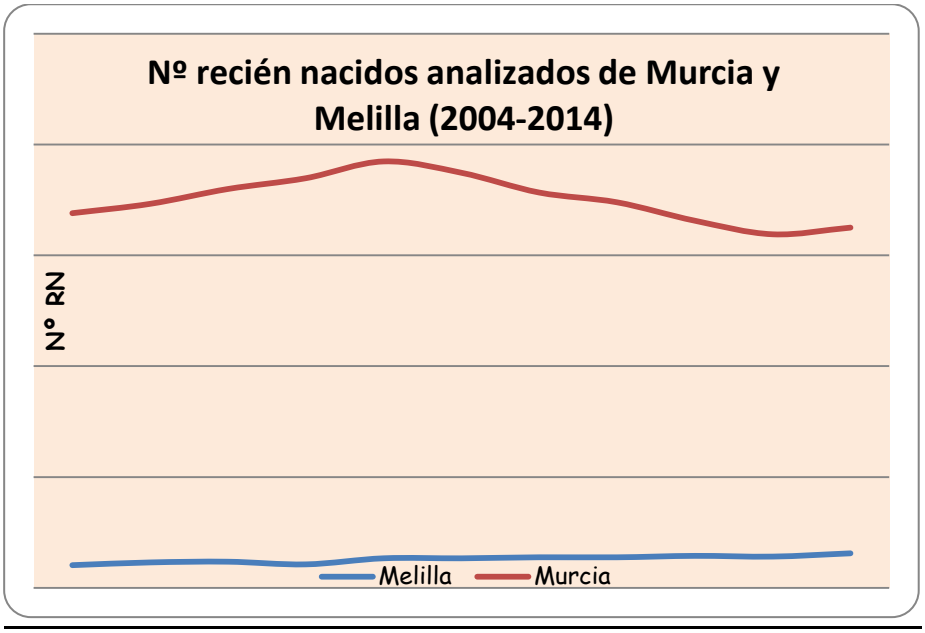
El programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se encarga de analizar las muestras de sangre y orina impregnadas en papel de filtro procedentes de todos los recién nacidos de nuestra Región y de la Ciudad Autónoma de Melilla. El objetivo del programa es dar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

Figura 1



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

Figura 2



Durante el año 2014 en el programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se han analizado muestras correspondientes a 17.802 recién nacidos, tanto de la Región de Murcia como de la Ciudad Autónoma de Melilla. El número de recién nacidos cribados según su procedencia serían los mostrados en la tabla 1.

Tabla 1

Región de Murcia	**16.246**
Melilla	**1.556**

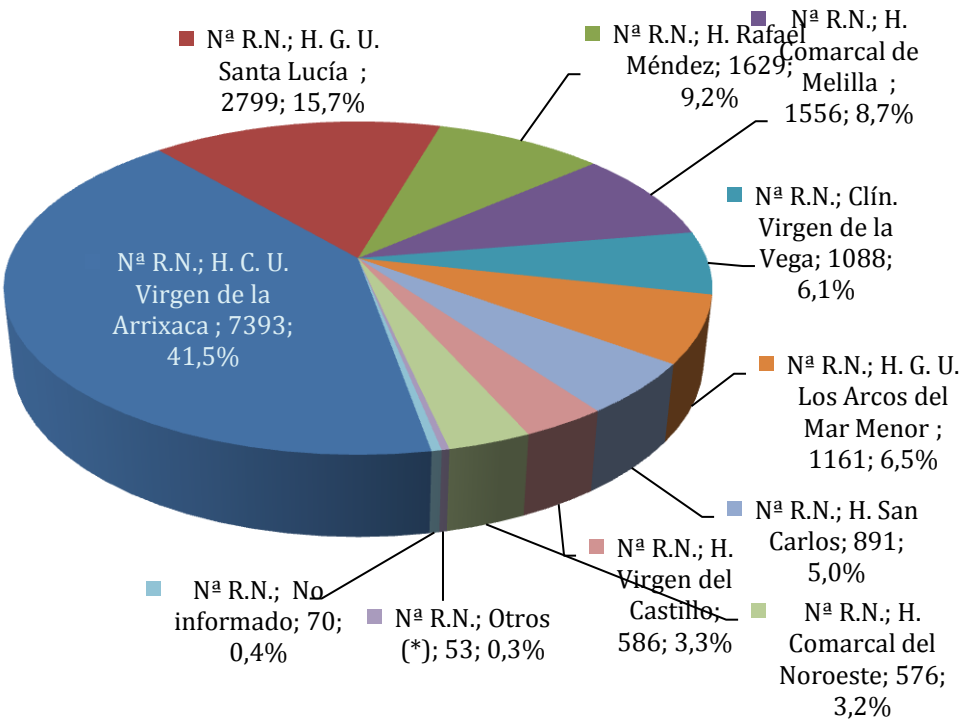
La distribución de nacimientos por Hospitales es la siguiente (Tabla 2 y Figura 3):

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

Nª R.N.	Hospitales y Clínicas
7.393	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2.799	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
1.629	Hospital Rafael Méndez (Lorca)
1.556	Hospital Comarcal de Melilla
1.088	Clínica Virgen de la Vega
1.161	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
891	Hospital San Carlos
586	Hospital Virgen del Castillo (Yecla)
576	Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca)
3	Hospital Sta. María del Rosell
1	Sanatorio Ntra. Sra. De Belén
26	Hospitales limítrofes de la Región de Murcia
23	Domicilio
70	No informado

Figura 3

Distribución de nacimientos por hospitales



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

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

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

Tabla 3. Metodología utilizada según enfermedad metabólica

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

SP: Sangre impregnada en papel de cribado neonatal
OP: Orina impregnada en papel de cribado neonatal
MS/MS: Espectrometría de masas en tánden
CIO: Cromatografía de intercambio iónico
UV-VIS: espectrofotometría de ultravioleta-visible

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

1.1. PETICIÓN DE NUEVA MUESTRA:

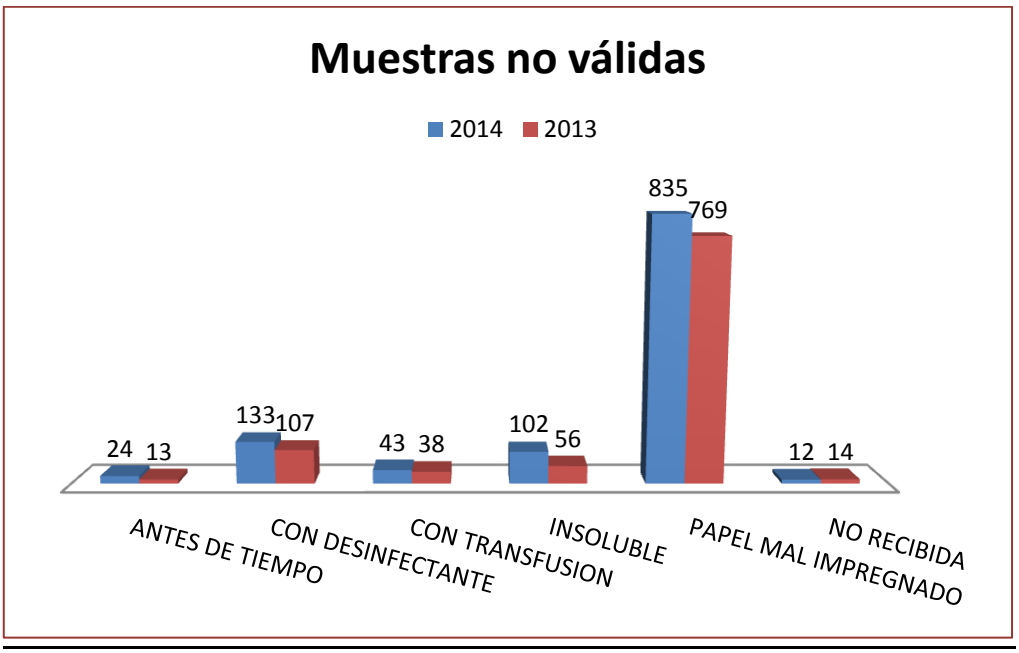
De un total de 17.802 primeras muestras de sangre impregnada en papel, el número de muestras rechazadas para su análisis durante el año 2014 por mala impregnación y otras causas están resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4. Muestras no validas 2014

CAUSA	
ANTES DE TIEMPO	24
CON DESINFECTANTE	133
CON TRANSFUSION	43
INSOLUBLE	102
PAPEL MAL IMPREGNADO	835
NO RECIBIDA	12
Total	1.149

En comparación con el 2013, se ha producido un incremento del 15’25% con respecto al rechazo de primeras muestras (figura 4).

Figura 4. Comparación muestras no válidas 2014 vs 2013



También se solicita nueva muestra en el caso de partos prematuros (menos de 36 semanas de gestación) y gemelos del mismo sexo. En el 2014 se han solicitado 1.262 muestras lo que ha supuesto un incremento del 33’12% con respecto al 2013.

2. ESTUDIOS SELECTIVOS

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

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

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

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

Tabla 5. Estudios Selectivos

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

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

Durante el año 2014 fueron atendidos 658 pacientes para estudios selectivos de Alteraciones Hereditarias del metabolismo, dirigida a los distintos Servicios Sanitarios de la Región y limítrofes. De los cuales:

- 498 son pacientes con sospecha clínica/bioquímica de alteración hereditaria del metabolismo a los que se ha solicitado estudio para el diagnóstico de dichas enfermedades.
- 160 son pacientes diagnosticados previamente de enfermedad metabólica hereditaria en seguimiento clínico y bioquímico para optimización de tratamientos.

El número de determinaciones realizadas durante 2014 a estos pacientes remitidos a la Unidad de Metabolopatías 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 2014

Estudio de Enfermedades metabólicas	Nº Determ.
Metabolismo intermediario y β-oxidación de ácidos grasos	
Acilcarnitinas (MS/MS)	1832
Aminoácidos (Cromatografía Intercambio Iónico)	871
Ácidos Orgánicos (GC/MS)	442
Estudio preliminar de enfermedades mitocondriales:	
Lactato/Piruvato (Enzimático)	225
Betahidroxibutirato/Acetoacetato (Enzimático)	39
Screening enfermedades lisosomales:	
Glucosaminglicanos (DMB): Espectrofotometría UV-Vis.	87
Mucopolisacáridos (Electroforesis acetato de celulosa)	2
Oligosacáridos (Cromatografía placa fina)	76
Estudios para deficiencia de Biotinidasa:	
Biotinidasa cualitativa (colorimétría)	437
Biotinidasa cuantitativa (Espectrofotometría UV-Vis)	7
Estudio de la deficiencia de la sulfito oxidasa:	
Sulfitest (Test cualitativo)	92
Screening de la deficiencia de la Adenilosuccinato liasa:	
Test Saicar (espectrofotometría UV-Vis)	157
Estudio galactosemia (def. Galactosa-1-P-uridil tranferasa):	
Galactosa 1-fosfato eritrocitaria (Enzimático)	16
Pruebas bioquímicas en orina:	
Test Nitrosonaftol (colorimetría)	318
Test DNPH (colorimetría)	304
Cistina (Test de Brand): colorimetría	484

Tabla 7. Casos detectados durante 2014 (se incluye cribado neonatal y estudios selectivos).

Alteración	Nº de casos
Hipotiroidismo Congénito Primario	6
Hipertirotropinemias	3
Fenilcetonuria (PKU)	3
Hiperfenilalaninemia	1
Deficiencia de Actividad Biotinidasa	1
Alteraciones de β-Oxidación mitocondrial de las grasas	
MCAD	1
SCAD	1
Heterozigoto VLCAD	1
Cistinurias:	
Tipo I	3
Cistinuria-lisinuria	2
Citrulinema tipo I	1
Aciduria Argininosuccínica	2
Hiperornitinemia	1
Fibrosis Quística	3
Déficit complejo I cadena respiratoria	1
Mucopolisacaridosis I (Hurler)	1
Deficiencia de Carnitina	2
Aciduria 3-Hidroxi-3Metilglutárica	1
Hiperglicinemia no cetósica	1
Déficit actividad Biotinidasa	1
	Total 36

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

VIII. GENÉTICA MOLECULAR

Los análisis de genética molecular son esenciales para el diagnóstico, pronóstico, selección y seguimiento de tratamientos de las enfermedades genéticas, así como para tomar decisiones vinculadas al consejo genético y a las opciones reproductivas. La aplicación de estas técnicas permiten realizar el diagnóstico de afectados y portadores asintomáticos de las mismas, así como el diagnóstico prenatal y abordar el asesoramiento genético adecuado para cada caso.

Desde su creación en 1990, en la Unidad de Genética Molecular se vienen realizando los estudios genéticos moleculares en aquellas patologías que precisan estas técnicas para identificar la alteración desencadenante de la enfermedad.

En los primeros años se fueron incorporando a estos estudios moleculares las patologías hereditarias más comunes y de mayor incidencia en la población, así como aquellas que por su impacto, las ventajas de un diagnóstico precoz con la adecuada intervención médica, permitían reducir, incluso minimizar, el efecto clínico en los individuos diagnosticados precozmente. De esa manera y en colaboración con los clínicos solicitantes adecuados en cada caso, se incorporaron al diagnóstico el Síndrome X Frágil, la Fibrosis Quística y Canceres Hereditarios, Endocrinos y de Colon No Polipósico.

Al tratarse de patologías con base genética y por tanto hereditaria, en la unidad de Genética Molecular se ha ido generando un registro de estas familias de nuestro entorno. La participación en diversos proyectos de investigación financiados por los diferentes organismos nacionales a lo largo de estos años, en colaboración con otros centros de investigación y diagnóstico molecular similares al nuestro, nos han convertido en un referente nacional de algunas de estas patologías.

Paralelamente, en la Unidad de GM, se han ido incorporando todas aquellas tecnologías adecuadas al diagnóstico molecular, por lo que se ha ido incrementando

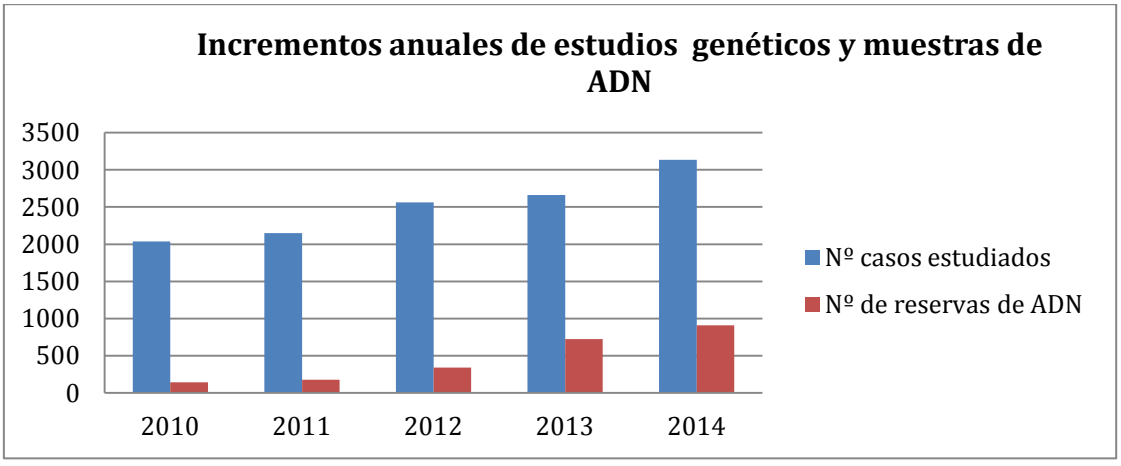
año tras año el número de patologías a diagnosticar, lo que ha permitido ampliar continuamente la cartera de servicios de la unidad.

El aumento de la importancia de los estudios genéticos en la medicina actual, se ha visto reflejado en nuestra Unidad con un incremento constante en la colaboración con los diferentes facultativos clínicos que demandan nuestros servicios para el diagnóstico de patologías muy diversas. Así, además de ser laboratorio de referencia regional de los estudios de patologías hereditarias y cáncer familiar, disponemos de la tecnología para abordar otras enfermedades con base genética, como lo demuestra la reciente incorporación del diagnóstico de patologías con mutaciones prevalentes, de origen metabólico y neuromuscular.

Además, la aportación de la Unidad de Genética Molecular al diagnóstico prenatal, en colaboración con la Unidad de Citogenética, ha permitido disponer de un resultado rápido en las muestras prenatales que precisan de un despistaje de aneuploidías cromosómicas y por otro lado se ha incrementado notablemente el número de estudios de casos prenatales con cardiopatía.

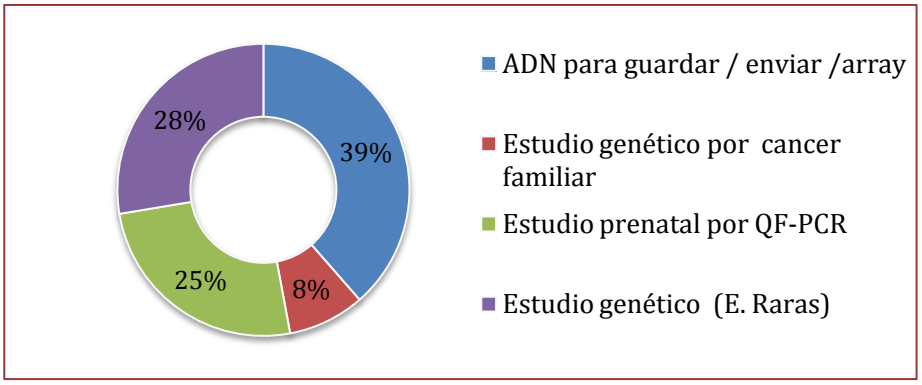
Todo ello ha supuesto un incremento constante de los estudios genéticos realizados en los últimos años como puede observarse en la Figura 1.

Figura 1. Incrementos anuales de estudios genéticos y extracciones de ADN con otros fines



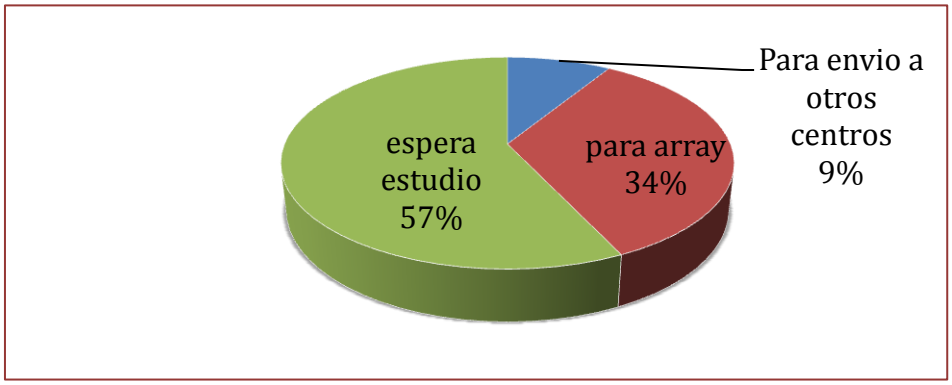
En el año 2014 se han recibido 2352 muestras nuevas. Se han realizado un total de 3133 estudios genéticos a 2626 pacientes (466 de estos análisis fueron realizados en muestras prenatales) (Fig. 2) lo que supone un incremento en la actividad realizada con respecto al año anterior de aproximadamente un 22,7%.

Figura 2. Distribución de los actividad realizada en la muestras de ADN en el año 2014



Se ha extraído ADN a un total de 1249 muestras adicionales. De estas muestras de ADN, 726 se han conservado para posibles estudios futuros y 101 se enviaron a laboratorios externos. Además, se han procesado 392 muestras para su estudio mediante aCGH (Fig. 3)

Figura 3. Distribución de los ADN extraídos en el año 2014 con otros fines



El número de muestras analizadas según el motivo de estudio y las patologías detectadas se reflejan en la siguiente tabla.

Tabla 1: Estudios de genética molecular realizados en 2014

Motivos de estudio/ Patología	Casos Nuevos	Antiguos	Nº Estudios	Con alteración	D.P.
ACONDROPLASIA	2	2	4		1
ATROFIA MUSCULAR ESPINAL		2	2		
CANCER FAMILIAR	9		9	5	
CDKN2A	2		2		
Deleciones en 1p y 19q	12		12	5	
Disomia Uniparental Crom. 14	18	9	19		
Disomia Uniparental Crom. 15	14	6	18	6	
Disomia Uniparental Crom. 7	29	16	33		
DISPLASIA ECTODERMICA	17	3	26	7	2
DISTROF. MUSCU. OCULO FARINGEA	6		6	3	
DISTROFIA MIOTONICA DE STEINER	20	2	22	4	
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE	11		25	1	
FIBROSIS QUÍSTICA	337	28	337	6 con 2 mutaciones y 23 con una	5
FIEBRE MEDITERRANEA FAMILIAR	15	1	15	5	
HERED. NON POLIPOSIS COLON C.	75		107	15	
Inestabilidad Microsatélites	34		34	5	
INFERTILIDAD MASCULINA	128	1	443	7	
LCHAD	1		1	1	
LI-FRAUMENI	5		5	2	
MCAD	2	1	3	1	
MICRODELECCION DEL CROMOSOMA Y	4	3	7		
NEO MULT-ENDOCRINA TIPO1(MEN1)	9		9	4	
NEO MULT-ENDOCRINA TIPO2(MEN2)	19	3	22	4	
PANCREATITIS CRONICA		1	1		
PARAGANGLIOMA FAMILIAR	7		17	3	
PEUTZ-JEGHERS SINDROME	1		1		
POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR	78		94	18	
POLIPOSIS RECESIVA	10		4		
PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE	11	2	13		
QF-PCR PARA VER TRISOMIAS	605	20	763	107	450
SINDROM. MICRODELECION 22Q11	112	109	221	28	2
SINDROME DE ANGELMAN	17	12	17	2	
SINDROME DE COWDEN	1		1		
SINDROME DE NOONAN	29	23	52	10	1

SINDROME DE RETT		1	1	1	
SINDROME DE WILLIAMS	14	6	20	3	
SINDROME INESPECIFICO-MLPA	18	78	96	6	
Síndrome Miller-Dieker Lisenc.		2	2		
SINDROME PRADER WILLI	7	23	30		
SINDROME X FRAGIL	535	48	629	17	4
TELOMEROS-ESTUDIO-MLPA	7		8	1	1
SINDROME DE Von Hippel Lindau	3		3	1	
Total general	**2224**	**402**	**4382**	**278** (+ 23 portadores FQ)	**466**

D.P: Diagnóstico Prenatal

Como consecuencia de la creciente demanda se hace necesaria la incorporación de la tecnología de secuenciación masiva (NGS), que va a proporcionar una nueva dimensión en el diagnóstico molecular, tanto de las patologías que ya se estudian, como de otras muchas que actualmente no es posible su abordaje. La implantación de esta tecnología va a suponer una mejora en la capacidad diagnostica del centro de Bioquímica y Genética Clínica, así como un considerable ahorro económico para los servicios y organismos demandantes de estos estudios, que se ven obligados a solicitar externamente el diagnóstico genético.

IX. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

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

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

Tabla 1. Programas de Intercomparación del área de Citogenética

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

Tabla 2. Programas de Intercomparación del área de Metabolopatías.

ORGANIZADOR	CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	CDC (Centers for Disease Control and Prevention)	AECNE (Asociación Española de Cribado Neonatal)	ERNDIM (European Research Network for Diagnosis of Inherited Diseases of Metabolism)	ERNDIM (European Research Network for Diagnosis of Inherited Diseases of Metabolism)	ERNDIM (The Children's Hospital of Shefield)	ERNDIM (King's College of London)
PROGRAMA	Newborn Screening Quality Assurance Program. Quality Control	Newborn Screening Quality Assurance Program. Proeficiency testing	Programa Externo Evaluación de la Calidad. Cualitativo y cuantitativo	Quality Assurance Quantitative Organic Acids in Urine	Quality Assurance Quantitative Amino Acids in Plasma	Proeficiency Qualitative Organic Acids in Urine	Proeficiency 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 relacionads con los errores congénitos del metabolismo
FRECUENCIA	Semestral	Cuatrimestral	Mensual	8controles/año	8controles/año	9 controles/año	cuatrimestral

Tabla 3. Programas de Intercomparación del área de Genética Molecular

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

La evolución de **los indicadores de calidad** establecidos para las distintas áreas se refleja en las tablas 4-6.

Tabla 4. Indicadores de Calidad área de Metabolopatías

INDICADORES 2014	primer trimestre 2014	segundo trimestre 2014	tercer trimestre 2014	cuarto trimestre 2014
1,a Participación	99,97	99,97	99,97	99,97
1,b. tiempo de toma de muestra (% de muestras que se toman entre las 24-72 horas)	46,56	45	44	46
1,c. calidad de la muestra (% de muestras no válidas)	6,18	6	8	12
1,d trazabilidad (% de muestras de las que se conoce el resultado final del proceso)	100	100	100	100
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)	26,96	25	25,6	28
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))	41,62	42	42,3	43
3,a tiempo de respuesta del laboratorio (% de muestras finalizadas (con fecha de conclusión para el ms) a los 3 días de haberse recibido	60	35	48	61
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)	53,53	30	26	28
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)	no calculado	no calculado	no calculado	16
4,b remisión desde el laboratorio de cribado a la unidad clínica de seguimiento	100	100	100	100

Tabla 5. Indicadores de calidad área de Citogenética. Cariotipos en sangre periférica (S), líquido amniótico (LA) y vellosidad corial (VC)

FASES	INDICADORES	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			CUARTO TRIMESTRE			TOTAL		
PRE-ANALÍTICA		**S**	**LA**	**VC**	**S**	**LA**	**VC**	**S**	**LA**	**VC**	**S**	**LA**	**VC**	**S**	**LA**	**VC**
	Número de muestras procesadas	254	83	51 (-4)*	230	97	36 (-2)	172	81	39 (-1)	215	75	41 (-3)	871	336	167 (-10)
	Incidencias en la recepción	8	2	1	11	2	1	2	1	0	13	4	3	34	9	5
ANALÍTICA																
	Total Incidencias		5		1			2	2	1	3	2		4	7	
	Fallos de crecimiento celular	2	0	2	3	1	0	5	0	1	3	1	0	13	2	3
	Calidad/estudio insuficiente	1	0	2	2	1	0	3	0	1	0	0	1	6	1	4
POST-ANALÍTICA																
	Tiempos de respuesta (días)	44,9	16,1	20,3	50,1	16,9	22,4	56,5	15,9	19,9	62,7	16,5	20,9	53,5	16,3	20,8

*** Muestras de vellosidad corial recibidas pero que no se han sembrado por muestra insuficiente**

Tabla 6. Indicadores de Calidad área de Genética Molecular

FASES	INDICADORES	PRIMER TRIMESTRE			SEGUNDO TRIMESTRE			TERCER TRIMESTRE			CUARTO TRIMESTRE			TOTAL AÑO			TOTAL AÑO
PREANALÍTICA		**QF-PCR**	**FRAX**	**FQ**	**QF-PCR**	**FRAX**	**FQ**	**QF-PCR**	**FRAX**	**FQ**	**QF-PCR**	**FRAX**	**FQ**	**QF-PCR (*)**	**FRAX**	**FQ**	
	Nº muestras procesadas	209	191	152	174	183	72	187	105	53	193	150	60	763	629	337	**1729**
	Incidencias en la recepción	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	5	0	0	**10**
ANALÍTICA																	
	Fallos de amplificación	2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	5	1	3	6	2	**11**
	Total Incidencias	3	0	1	1	1	0	1	0	0	0	5	1	5	6	3	**13**
POST-ANALÍTICA																	
	Tiempos de respuesta (dias)	3,2	34	31,1	2,4	29	25,3	2,2	34	33,4	2,7	31,2	35,3	**2,7**	**32**	**30,6**	

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

		1 er Trimestre		2º Trimestre		3º Trimestre		4º Trimestre	
		Afectan al alcance	Totales	Afectan al alcance	Totales	Afectan al alcance	Totales	Afectan al alcance	Totales
PRE	Muestras	**1**	**6**	**1**	**3**	**1**	**1**	**0**	**0**
ANALITICA	Proceso	**4**	**4**	**2**	**2**	**1**	**1**	**6**	**6**
	Equipos	**2**	**2**	**2**	**2**	**0**	**0**	**2**	**2**
	Otros	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**0**	**1**
POST	Proceso	**0**	**0**	**1**	**1**	**0**	**0**	**2**	**2**
Informática		**1**	**1**	**2**	**2**	**0**	**0**	**0**	**0**
	Total Incidencias totales	**8**	**13**	**8**	**10**	**2**	**2**	**10**	**11**

X. ACTIVIDAD CIENTIFICA

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

- Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca (**IMIB)**: Investigación en Pediatría (código GI/IMIB/CO20/2011) y Bases Clínicas Tecnológicas, Celulares y Moleculares en Medicina Digestiva (código GI/IMIB/CO31/2011)

- Grupo de investigación sanitaria de la Región de Murcia en Genética Clínica y Enfermedades Raras (código SSIS-005)

- Grupo Clínico Vinculado a Pdl Medicina Pediátrica y del Desarrollo de **CIBERER** (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras)

- Red **GIRMOGEN** (Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético)(Grupo 7)

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

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

PROYECTOS DE INVESTIGACION

- **"Investigación del síndrome PTEN-tumores hamartomatosos. Espectro fenotípico, cánceres asociados, bases moleculares conocidas y búsqueda de nuevos genes".** Instituto de Salud Carlos III. FIS-PI14/00459. Ene 2015 – Dic 2017. Participación: Investigador colaborador: P. Carbonell. Investigador principal: Miguel Urioste Azcorra. (CNIO)

- **"Caracterización fenotípica y genotípica de la Displasia Ectodérmica Hipohidrótica en población española".** Entidades financiadora: Instututo de Salud Carlos III, Expediente; PI14/01259 Ene 2015 – Dic 2018. Participación: Investigador colaborador: G. Glover y M.C. Martinez Romero. Investigador principal: Encarnación Guillén Navarro

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTIFICAS

- **"Array CGH detection of a novel cryptic deletion at 3q13 in a complex chromosome rearrangement".** López-Expósito I, Ballesta-Martinez MJ, Bafalliu JA, Vera-Carbonell A, Domingo-Jiménez R, López-González V, Fernández A, Guillén-Navarro E. Genomics 103 (2014) 288–291

- **"Molecular testing for fragile X: analysis of 5062 tests from 1105 fragile X families--performed in 12 clinical laboratories in Spain".**Tejada MI, Glover G, Martínez F, Guitart M, de Diego-Otero Y, Fernández-Carvajal I, Ramos FJ, Hernández-Chico C, Pintado E, Rosell J, Calvo MT, Ayuso C, Ramos-Arroyo MA, Maortua H, Milà M.Biomed Res Int. 2014;2014:195793. doi: 10.1155/2014/195793. Epub 2014 May 28.

- **"Resistance to Selumetinib (AZD6244) in colorectal cancer cell lines is mediated by p70S6K and RPS6 activation".** Grasso S, Tristante E, Saceda M, Carbonell P, Mayor-López L, Carballo-Santana M, Carrasco-García E, Rocamora-Reverte L, García-Morales P, Carballo F, Ferragut JA, Martínez-Lacaci I.Neoplasia. 2014 Oct 23;16(10):845-60. doi: 10.1016/j.neo.2014.08.011.

- **"Birth Prevalence of Fatty Acid β-Oxidación Disorders in Iberia"** Hugo Rocha, Daisy Castiñeiras, Carmen Delgado, José Egea, Raquel Yahyaoui, Yolanda González, Manuel Conde, Inmaculada González, Inmaculada Rueda, Luis Rello, Laura Vilarinho, José Cocho JIMD Reports (doi 10.1007/8904_2014_324).

OTRAS PUBLICACIONES

- **"Alteraciones de la β-Oxidación de los Ácidos Grasos. Deficiencia de Acil CoA DH (SCAD; MCAD; VLCAD y MAD) de la L-3-hidroxiacilCoA Deshidrogenasa (SCHAD,LCHAD), de la proteina trifuncional (MTP) y de la β-cetoacetil-CoA Tiolasa (MCKAT)"** Jose Mª Egea Mellado, Mª Jesús Juan Fita, Inmaculada González Gallego, Asunción Fernández Sánchez . "Manual de Medicina Perinatal. Estudio de los errores congénitos del metabolismo en el Laboratorio Clínico" ISBN: 978-84-617-1716-3 AEBM. 2014

- **"Cribado Neonatal de déficit de biotinidasa"** Jose Mª Egea Mellado, Inmaculada González Gallego y Mª Jesús Juan Fita**.** Revisores externos de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia Avalia-t

COMUNICACIONES A CONGRESOS

The Ninth Biennial International 22Q11.2 Deletion Syndrome Meeting (Palma de Mallorca, 2014):

- **"Chromosome 22q11.2 deletion syndrome: epidemiologic and phenotypic review on 50 Spanish patients".** Jaume Enjuanes-Llovet, María Barreda-Sánchez, Fuensanta Robles-Sánchez, Vanesa López-González, María Juliana Ballesta-Martínez, Lidia Rodríguez-Peña, Remedios Gil-Ferrer, Mª Carmen Martínez-Romero, Juan Antonio Bafalliu, Ascensión Vera-Carbonell, Antonia Almela-Contreras, Isabel López-Expósito, Guillermo Glóver-López, Encarna Guillén-Navarro.

IX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neurología Pediátrica (Palma de Mallorca, 2014):

- **"Incidencia del síndrome de Down en nuestra región. Trastornos neurológicos que motivaron su derivación a un hospital terciario"** L. Ceán Cabrera, E. Martinez Salcedo, I. Lopez Expósito, E. Martinez Cayuelas, L. Villacieros Hernández, H. Alarcón Martinez, A. Puche Mira, R. Domingo Jimenez

XVI Congreso de la Asociación Española de Diagnóstico Prenatal (Valencia, 2014):

- **"Caracterización, mediante aCGH, de un rec(1) originado de una inserción intracromosómica de origen materno diagnosticado en una muestra de vellosidad corial"** Isabel López Expósito, Juan Antonio Bafalliu Vidal, Vanesa López Gonzalez, Ascensión Vera Carbonell, Mary J Ballesta Martinez, Myriam Miguel Celis, Pilar Soriano Moya, Asunción Fernandez Sanchez, Encarna Guillén Navarro.

IV Congreso Nacional de la Asociación Española de Cribado Neonatal (Barcelona, 2014)

- **"Detección Precoz de Tirosinemia tipo I detectada por cribado neonatal: A propósito de un caso".** I. González, M. Juan Fita, J. Egea Mellado, D. Gil Ortega, I. Vives Piñera, C. Pérez-Cerdá Silvestre, B. Merinero Cortés A. Fernández Sánchez.

- **"Detección de Alteraciones de la β-Oxidación en cribado neonatal ampliado mediante Espectrometría de Masas (MS/MS) en la Región de Murcia (Periodo 2007-2014).** I. González, J. Egea Mellado, M. Juan Fita, G. Glover López, P. Carbonell Meseguer, D. Gil Ortega, I. Vives Piñera, A. Fernández Sánchez.

PONENCIAS/ CURSOS Y MÁSTERES IMPARTIDOS

Curso de Formación Continuada: Actualización en nuevas tecnologías en el laboratorio de Genética Clínica (2014)

- **Intolerancia proteica lisinúrica**. María Jesús Juan Fita
- **Enfoque molecular del Retraso Mental**. M. Carmen Martinez Romero
- **Valoración de los array de SNPs para uso del cariotipo molecula**r. Juan A. Bafalliu Vidal
- **Detección de la deficiencia de metionina adelino transferasa en el cribado neonatal.** José Maria Egea
- **Relevancia clínica de las CNVs recurrentes en el cromosoma 15.** Isabel López
- **Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa con actividad normal de piruvato carboxilasa.** Inmaculada Gonzalez
- **Correlación fenotipo-genotipo en deleciones 10q.** Ascensión Vera Carbonell
- **Fibrosis Quística. Casuística, vías de diagnóstico y seguimiento pacientes y familias**. Guillermo Glover

OTROS CURSOS/MÁSTER/JORNADAS

- **"Diagnóstico y prevención de las enfermedades genéticas"** dentro del Master Universitario en "Prevención y Promoción del Desarrollo Infantil y Atención Temprana". (5ª Edición.) Facultad de Psicología. Universidad de Murcia, 2014. Ascensión Vera e Isabel López.

- **"Diagnóstico Prenatal de Anomalías Cromosómicas".** Isabel López. Jornada de Genética y Medicina Perinatal. Hospital General Universitario Santa Lucia. Cartagena. (23, Enero 2014)

- **"Alteraciones metabólicas hereditarias. Complicaciones maternofetales".** Inmaculada González Gallego. Jornada de Genética y Medicina Perinatal. Hospital General Universitario Santa Lucia. Cartagena. (23, Enero 2014)

- **"Diagnóstico de las aneuploidias más frecuentes mediante QF-PCR".** Guillermo Glover. Jornada de Genética y Medicina Perinatal. Hospital General Universitario Santa Lucia. Cartagena. (23, Enero 2014)

- **"Fundamentos de la Espectrometría de Masas en Tandem".** (En curso) "Cribado Neonatal (on line)". SEQC: Acreditada por el Consell Català de Formación

Continuada de las Profesiones Sanitarias. Comisión de Formación Continuada del SNS. 2013-2014. (26 horas). Tutor: Jose Mª Egea Mellado

- **"Asesoramiento genético/reproductivo, aplicaciones en la práctica clínica diaria. Indicaciones para el diagnóstico genético prenatal. Nuevos métodos de análisis genético".** Máster y Doctorado: "Biología de la Reproducción en los Mamíferos" de la Facultad de Veterinaria del la UMU. Murcia, Febrero 2014. M. Carmen Martinez

- "**Alteraciones cromosómicas de la pareja estéril/infértil y Asesoramiento Genético reproductivo"**. Máster de Biotecnología de la Reproducción Humana Asistida. Instituto Universitario IVI, centro adscrito a la Universidad de Valencia. Valencia, Febrero 2014. M. Carmen Martinez

ASITENCIA A CONGRESOS, JORNADAS, REUNIONES Y CURSOS REALIZADOS

- "Métodos de Monitorización de la Calidad. Aplicación a Servicios Clínicos". EMCA. Gestión de la Calidad Asistencial. 16, 17 y 18 de Junio. (15 horas). Ascensión Vera Carbonell

- "Genética Médica (on line)" 1ª edición. Universidad de Valencia. Del 30/02/2013 al 31/01/2014. (100 horas).Ascensión Vera Carbonell

- "Cribado Neonatal (on line)". SEQC: Acreditada por el Consell Català de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias. Comisión de Formación Continuada del SNS. 2013-2014. (26 horas). Ascensión Vera Carbonell

- "Genética Clínica y diagnóstico genético (on line)". Aula Genica, avalado por la AEGH. Del 10 de Noviembre al 14 de diciembre. (25 horas). Ascensión Vera Carbonell

- "Bioinformática: alineamiento de secuencias, construcciones filogenéticas y proteínas en 3D". Aula Genica, avalado por la AEGH. Madrid 15, 16 y 17 de diciembre. (12 horas). Ascensión Vera Carbonell

- Genética Clínica y diagnóstico genético. Aula Genyca. Duración 25horas. Fecha: 10 nov. 2014 a 14 dic. 2014. Juan Antonio Bafalliu

- Annual Symposium SSIEM (Society for Study of inborn errors of Metabolism) 2-5 September, 2014 Innsbruck (Austria) I. González Gallego

- 9th. European Neonatal Screening 12th-15th, October 2014 Birmingham UK. Jose Mª Egea Mellado.

- Jornada de Cardiogenética. 28 de Noviembre 2014. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia. Ascensión Vera y Mari Carmen Martinez
- Jornada de Porfiria. Hospital Virgen de la Arrixaca. Murcia.

- XI Jornada de actualización en Genética Humana. (Abril 2014 Barcelona). G. Glover

- XVI Congreso de la AEDP (Noviembre 2014 Valencia) Isabel López y M. C. Martinez Romero

OTRAS ACTIVIDADES

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

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

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

XI. FORMACIÓN ESPECIALIZADA RESIDENTES

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

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

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

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

La oferta formativa del Centro contempla las siguientes actividades:

1.- Citogenética

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

2.- Genética Molecular

Introducción a las técnicas básicas de extracción y procesamiento de ADN/ARN. Conceptos básicos del análisis molecular de enfermedades monogénicas (técnicas de secuenciación, búsqueda de mutaciones puntuales), estudios de reordenamientos mediante MLPA, QF-PCR. Interpretación de los resultados en el contexto clínico.

3.- Genética Bioquímica

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

En el 2014 han rotado por las distintas Unidades del Centro los siguientes residentes:

Nombre	*Procedencia*
Mª José Sánchez Soler	U. Genética Médica. H.C.U.V.A. Murcia
Patricia Esteban Torrella	S. Análisis Clínicos. H.U. Sta. Lucia Cartagena
Enrique Jiménez Santos	S. Análisis Clínicos. H.U. Sta. Lucia Cartagena
Gorka Eguia Nuñez	S. Inmunología. H.C.U.V. Arrixaca Murcia
Zineb	S. Análisis Clínicos. H.C.U.V. Arrixaca Murcia

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 Cínica de la Región de Murcia una vez se decrete la aprobación de un plan de formación específico especializado dentro del Programa de troncalidad y nuevas especialidades y acorde con las Recomendaciones del Comité de Ministros de la Unión Europea sobre la creación de Servicios de Genética (CMRec(2010)11E).