

Año 2020



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 2021. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Servicio Murciano de Salud

Autores:

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

Directora:

Isabel López Expósito

ISBN:

Depósito Legal:

ÍNDICE

PRESENTACIÓN	
I. INTRODUCCIÓN	5
Misión, visión, valores y ejes estratégicos	
Objetivos para el año 2020	
II. UBICACIÓN, ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS	15
III. CARTERA DE SERVICIOS	18
IV. ACTIVIDAD ASISTENCIAL	
LABORATORIO CITOGÉNÉTICA	35
Estudios Prenatales	
Estudios Postnatales	
LABORATORIO METABOLOPATÍAS	43
Cribado Neonatal	
Estudios Selectivos	
LABORATORIO GENÉTICA MOLECULAR	56
Procedencia de las peticiones y pruebas	
Actividad según motivo de referencia	
Análisis mediante secuenciación masiva	
V. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	69
Programas de Intercomparación	
Evolución Indicadores de Calidad	
VI. INVESTIGACIÓN, DOCENCIA Y FORMACIÓN	81

PRESENTACIÓN

La finalidad de esta Memoria es recopilar la actividad asistencial, científica, formativa y de gestión administrativa y económica realizada en el Centro de Bioquímica y Genética Clínica durante el año 2020.

El año 2020 ha sido un año marcado por la pandemia del Covid-19. El Estado de Alarma declarado el 13 de marzo llevó a reducir la actividad no esencial y urgente también en el ámbito sanitario asistencial. No obstante, la elaboración de un **Plan de Contingencia** para el Centro y la rápida actuación del Servicio de Informática de nuestro Hospital para que los facultativos pudieran realizar teletrabajo permitió continuar con nuestra actividad asistencial en las etapas más duras de confinamiento. En dicho Plan, entre otras actuaciones, se contemplaron medidas excepcionales para la toma de segundas muestras de la “prueba del talón” (Programa de Cribado Neonatal: PCN) en colaboración con la Coordinadora Regional de Enfermería, con el fin de evitar los desplazamientos de los bebés a los centros sanitarios. Además, en el mes de julio y de manera también excepcional, la SGTI posibilitó que los resultados del PCN pudieran estar disponibles en Agora Lab y Agora Plus para facilitar que la matrona y/o pediatra pudiera consultar el resultado de la prueba.

Como Responsable del Centro, quiero mostrar mi sincero agradecimiento a todos los profesionales del mismo por su trabajo, dedicación y responsabilidad para afrontar la situación de la pandemia y continuar optimizando la calidad del servicio que ofrecemos en beneficio del paciente. Así como a todo el equipo directivo del Área I-Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Servicios de Informática, equipo directivo del Servicio Murciano de Salud y Dirección General de Asistencia Sanitaria, ya que sin su inestimable apoyo y ayuda no sería posible avanzar en nuestro principal objetivo de implantar la Medicina Genómica en nuestra Región.

Murcia, junio de 2020



Isabel López Expósito
Directora del Centro de Bioquímica y Genética Clínica

I. INTRODUCCIÓN

En la Región de Murcia el diagnóstico genético de las enfermedades raras y el cáncer hereditario se lleva a cabo en el **Centro de Bioquímica y Genética Clínica**, creado en 1975 con el objetivo de la detección precoz, el diagnóstico, la prevención e investigación de las enfermedades genéticas. La actividad del Centro incluye los análisis genéticos para el diagnóstico de anomalías cromosómicas, enfermedades hereditarias del metabolismo y alteraciones moleculares que se llevan a cabo en los laboratorios de Citogenética, Metabolopatías y Genética Molecular, respectivamente. La cartera de servicios del Centro puede consultarse a través de Arrinet y de la web de MurciaSalud.

Las **enfermedades raras** (ER) o poco frecuentes se definen en la Unión Europea como aquellas con peligro de muerte o invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. No obstante se estima que existen entre 6000 y 7000 ER diferentes y que en su conjunto afectan aproximadamente a 1 de cada 20 personas. Lo que supone que, a pesar de su baja prevalencia, alrededor de 350 millones de personas en todo el mundo están afectados, más de 3 millones de españoles y entre 88.000 y 117.000 personas en la Región de Murcia.

Las ER tienen un importante impacto en la salud infantil y el sistema sanitario: son la causa del 21,3 % de las muertes neonatales, 34-71% de los ingresos pediátricos, y más del 30% de los niños no sobrevivirá a los 5 años.

Se estima que entre el 70-80% de las ER son de origen genético pero solo una minoría consigue un diagnóstico genético preciso y en un tiempo aceptable. Actualmente, la media de tiempo transcurrido desde que aparecen los síntomas hasta que se obtiene el diagnóstico de una enfermedad rara es de 4 a 8 años, aunque en muchos casos pueden ser superiores a 10, e implica a más de 7 médicos o especialistas. Para la mayoría de los pacientes y sus familias supone una **“odisea del diagnóstico”** debido al peregrinaje por diferentes consultas, especialistas y pruebas antes de conocer el origen de la enfermedad. 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.

El **análisis genético diagnóstico** es el procedimiento destinado a detectar la presencia, ausencia o variantes de uno o varios segmentos del material genético con el objeto principal de confirmar o descartar una enfermedad. Actualmente se conoce el origen genético de más de 6000 enfermedades que están causadas por distintos mecanismos y se debe por tanto utilizar distintos abordajes para su diagnóstico. Además, casi en un 10% de los pacientes con ER se ha comprobado que tienen múltiples variantes patogénicas lo que complica su diagnóstico. Dichos análisis son esenciales para el diagnóstico y pronóstico de una enfermedad genética, selección y seguimiento de tratamientos y para la toma de decisiones reproductivas, no solo para las personas que están siendo estudiadas sino también para la familia, por lo que deben vincularse sistemáticamente al **asesoramiento genético**.

Por la complejidad e implicaciones de los diagnósticos genéticos, la legislación establece que deben realizarse en centros acreditados, por profesionales con experiencia y debidamente formados. En este sentido, el CBGC está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) bajo la norma UNE-EN ISO 15189 de Laboratorio clínico desde el año 2014 (Anexo Técnico: <https://www.enac.es/documents/7020/003eaf7c-1c8e-4fc0-aba0-8b314268dbc7>), lo que respalda su competencia técnica y de gestión, con un claro beneficio para el paciente al asegurar resultados de calidad de los estudios genéticos acreditados.

A pesar de los grandes avances en el campo de la biología molecular y genómica, la mayoría de los pacientes con enfermedades raras no consiguen un diagnóstico molecular y para más de la mitad de estas enfermedades/trastornos se desconoce la etiología de las variantes genéticas y genes causantes de la enfermedad .

Durante la última década, los avances en la secuenciación masiva o de próxima generación (NGS) han transformado las pruebas genéticas, permitiendo el análisis simultáneo de múltiples genes causantes de enfermedad, aumentando el rendimiento del diagnóstico y disminuyendo el tiempo para llegar a un diagnóstico de una manera

coste-efectiva. El uso de paneles multigénicos dirigidos de NGS se ha extendido y generalizado en la mayoría de los laboratorios y desde el año 2018 el CBGC ofrece un panel de acreditado por ENAC para el diagnóstico de más de 30 enfermedades raras. Otras tecnologías de NGS más complejas, como la secuenciación del exoma completo (WES) y genoma completo (WGS), se han considerado tradicionalmente dentro del campo de la investigación debido a la gran cantidad de variantes que generan y la complejidad para su interpretación, no obstante, su rendimiento diagnóstico se está incrementando con el desarrollo de métodos informáticos y con la detección y un mayor conocimiento de variantes causantes de enfermedad en regiones que no codifican.

Es por ello que, dentro del proceso de innovación y **desarrollo de la Medicina Genómica** en el que el CBGC está inmerso, se han elaborado y presentado dos **proyectos** para la mejora en la detección precoz y diagnóstico genético de las ER en la Región de Murcia. Un proyecto remitido al SMS- Consejería de Salud susceptible de ser financiado con fondos europeos, que contempla la adquisición de los equipos necesarios para la implantación de la secuenciación del genoma completo (WGS de Illumina), la implantación de la citogenómica de nueva generación (Bionano+) y ampliación de la pruebas de segundo nivel en el PCN y nuevos marcadores bioquímicos (QSight® 225 MD UHPLC). Y un proyecto, en la misma línea, para la implantación de la secuenciación del exoma/genoma completo en nuestra cartera de servicios cuyo objetivo es la aplicación de estas tecnologías como primera opción para el diagnóstico de aquellas enfermedades raras en las que no existe una sospecha clínica clara que oriente el estudio genético.

Este proyecto y su implementación en la Región de Murcia supondrá un cambio en el abordaje de las ER y permitirá avanzar hacia una medicina basada no solo en obtener diagnósticos de precisión sino en personalizar los cuidados médicos y aplicar tratamientos individualizados, dentro de una estrategia nacional en Medicina Genómica para el beneficio del paciente y sus familiares y siendo coste-efectiva para el sistema público sanitario/ SMS.

Ampliar e incorporar a la cartera de servicios del Centro los análisis genéticos para el diagnóstico de enfermedades raras solicitados por los profesionales del SMS, son

actividades contempladas en la línea estratégica de prevención, detección precoz y diagnóstico del **Plan integral de Enfermedades Raras de la Región de Murcia (PIER)** con el objetivo de mejorar el diagnóstico y asesoramiento genético.

Durante el año 2020, el funcionamiento de los tres laboratorios ha mejorado en la trazabilidad y la automatización de los procesos pre analíticos y analíticos, a pesar de que su actividad ha estado marcada por la situación de la pandemia de Covid-19 y las medidas que se tuvieron que adoptar por el Estado de Alarma. El 16 de marzo de 2020, el Centro elaboró un **Plan de Contingencia** con las medidas organizativas del Laboratorio siguiendo las líneas estratégicas del SMS para garantizar la salud de sus profesionales y la continuidad del servicio asistencial. Se consideraron como pruebas diagnósticas urgentes las del Programa de Cribado Neonatal PCN (prueba del talón) y las de diagnóstico genético prenatal, no cesando esta actividad en ningún momento desde la puesta en marcha del plan de contingencia. Una de las medidas excepcionales adoptadas fue para la toma de segundas muestras de la “prueba del talón “con el fin de evitar los desplazamientos de los bebés a los centros sanitarios, en colaboración con la Coordinadora Regional de Enfermería. Dichas medidas consistían en remitir diariamente a la DGAS un listado con los datos de los niños que requerían segundas muestras para informar (vía dirección de enfermería del área) al centro de salud correspondiente, definiéndose un protocolo para el “manejo screening metabólico del recién nacido”.

El 23 de abril del 2020 se elaboró un **Plan de recuperación de la actividad** con la finalidad de diseñar una planificación de trabajo para llevar a cabo una desescalada de las medidas tomadas que permitieran ir retomando y recuperando la actividad asistencial de una manera progresiva, priorizando las pruebas diagnósticas en función de la demanda asistencial y garantizando la seguridad de los profesionales y usuarios. No obstante, la recuperación de la actividad del Centro dependía de la reactivación de la actividad de los distintos servicios peticionarios de pruebas diagnósticas al Laboratorio, sobre todo de la reapertura de las consultas Externas y de las agendas de extracciones de los distintos Centros sanitarios regionales.

Debido a la reducción temporal de la actividad de las consultas de atención a los pacientes, tanto de atención especializada como de primaria, el número de peticiones de estudios genéticos recibidas durante el 2020 en el Centro ha sido algo inferior al año anterior, rompiendo con el incremento incesante de solicitudes de estudios genéticos de los últimos años.

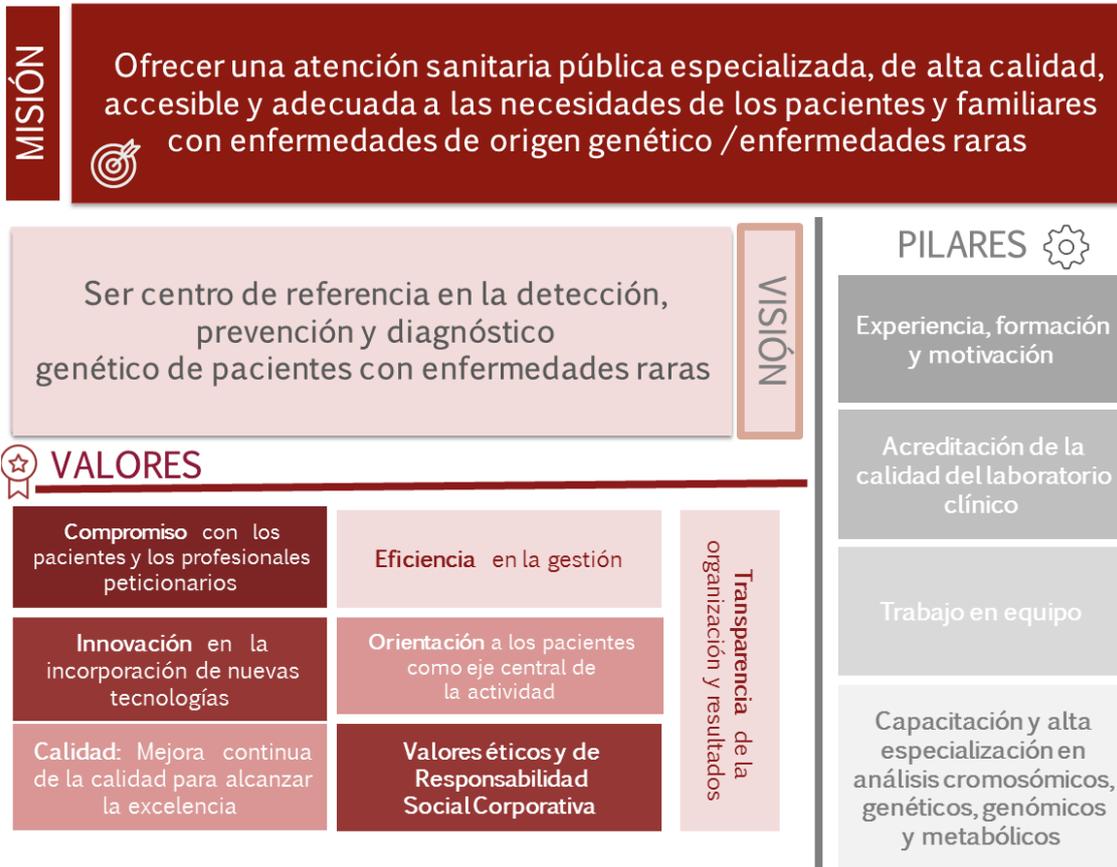
Hay que destacar que a finales de año se ha conseguido la integración del Centro en la petición electrónica, aunque previamente (en el mes de julio) la SGTI posibilitó que los resultados del PCN pudieran estar disponibles en Agora Lab y Agora Plus para facilitar que la matrona y/o pediatra pueda consultar el resultado de la prueba.

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 (Instituto Murciano de Investigación Biosanitaria Virgen de la Arrixaca).

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 en 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.

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.

MISION, VISION, VALORES Y EJES ESTRATEGICOS



OBJETIVOS PARA EL AÑO 2021

Para garantizar el desarrollo y consolidación del sistema de gestión de calidad y nuestro compromiso con la mejora asistencial en beneficio de los pacientes, el CBGC ha marcado para el 2021 una serie de **actividades y retos**, con el objetivo de avanzar en la innovación y la gestión efectiva de los recursos. Entre estos retos cabe destacar:

OBJETIVO 1. Mejorar los indicadores de calidad del Programa de Cribado Neonatal, especialmente el circuito de las segundas muestras de la “prueba del talón” (Este objetivo está contemplado en el Plan Integral de ER). Las acciones que se pretende establecer para cumplir con este objetivo son: que se genere un aviso/alarma al pediatra del recién nacido a través de OMI y que se envíe un aviso/sms al móvil de los padres/tutores del niño/a cuando se requiera tomar una segunda muestra. Además de impulsar que el envío de las segundas muestras desde los Centros de salud se realice mediante valija interna para acortar el tiempo de recepción de muestras en el laboratorio de Metabolopatías.

OBJETIVO 2. Completar la integración del Centro a la estrategia corporativa de historia clínica electrónica del SMS, ampliando a Atención Primaria y SELENE del resto de las Áreas del SMS.

OBJETIVO 3. Incrementar los recursos humanos del CBGC para reforzar las capacidades de diagnóstico genético temprano de las enfermedades raras en nuestra Región implementado en la cartera de servicios la secuenciación exómica y del genoma completo, así como para ampliar y mejorar el PCN y cumplir con ello con los objetivos contemplados en el PIER.

OBJETIVO 4: Mantener y cumplir el Pacto de Gestión con el Área I. Y no hacer estudios genéticos mal indicados y/o sustituirlos por técnicas más actualizadas (Proyecto “NO HACER”)

OBJETIVO 5. Mejorar el SIL del Centro: Resolver las incidencias pendientes y mejorar la utilización de las distintas posibilidades que ofrece el programa GestLab.

OBJETIVO 6. Crear una Unidad de Genómica y de Cáncer Hereditario para optimizar y reorganizar la actividad del laboratorio a la demanda de este tipo de estudios y avanzar en el desarrollo de la Medicina de Precisión en nuestra Región.

OBJETIVO 7. Mejorar y actualizar la tecnología del laboratorio: WES/ WGS/y estudios de segundo nivel en el PCN y nuevos marcadores bioquímicos.

El Centro se ha propuesto como objetivo prioritario para el 2021 incorporar la tecnología de secuenciación del exoma/genoma completo a la cartera de servicios del CBGC ya que los costes de esta tecnología han decrecido notablemente y su realización como primer test diagnóstico en ciertos pacientes con enfermedades genéticas, y no como el último recurso, es una alternativa más económica y rápida que realizar otras técnicas secuenciales como el arrayCGH y la secuenciación del exoma (que actualmente se deriva a centros externos).

En diciembre del 2020 el Centro elaboró y envió un **“proyecto para la mejora en la detección precoz y diagnóstico genético de las ER en la Región de Murcia”** susceptible de ser financiado con fondos europeos, que se ha incluido en la relación de proyectos SMS-Consejería de Salud.

En esta línea, la Dirección del Centro envió el pasado mes de enero un **proyecto para la implantación de la secuenciación del exoma/genoma completo** en nuestra cartera de servicios para reforzar las capacidades de secuenciación masiva disponibles, orientándolas a las necesidades de diagnóstico genético y prestando especial atención al diagnóstico molecular temprano de las enfermedades poco frecuentes.

OBJETIVO 8. Actualizar la cartera de servicios de Genética Molecular y reducir el tiempo de respuesta para cariotipo en sangre periférica de 60 a 45 días

OBJETIVO 9. Ampliar la acreditación por ENAC a biotinidasa, hemoglobinopatías y alcance flexible para MS/MS en Metabolopatías y para alcance flexible de la NGS en Genética Molecular

OBJETIVO 10. Validar el nuevo panel de Genética Medica II y completarlo con nuevos genes para enfermedades Metabólicas.

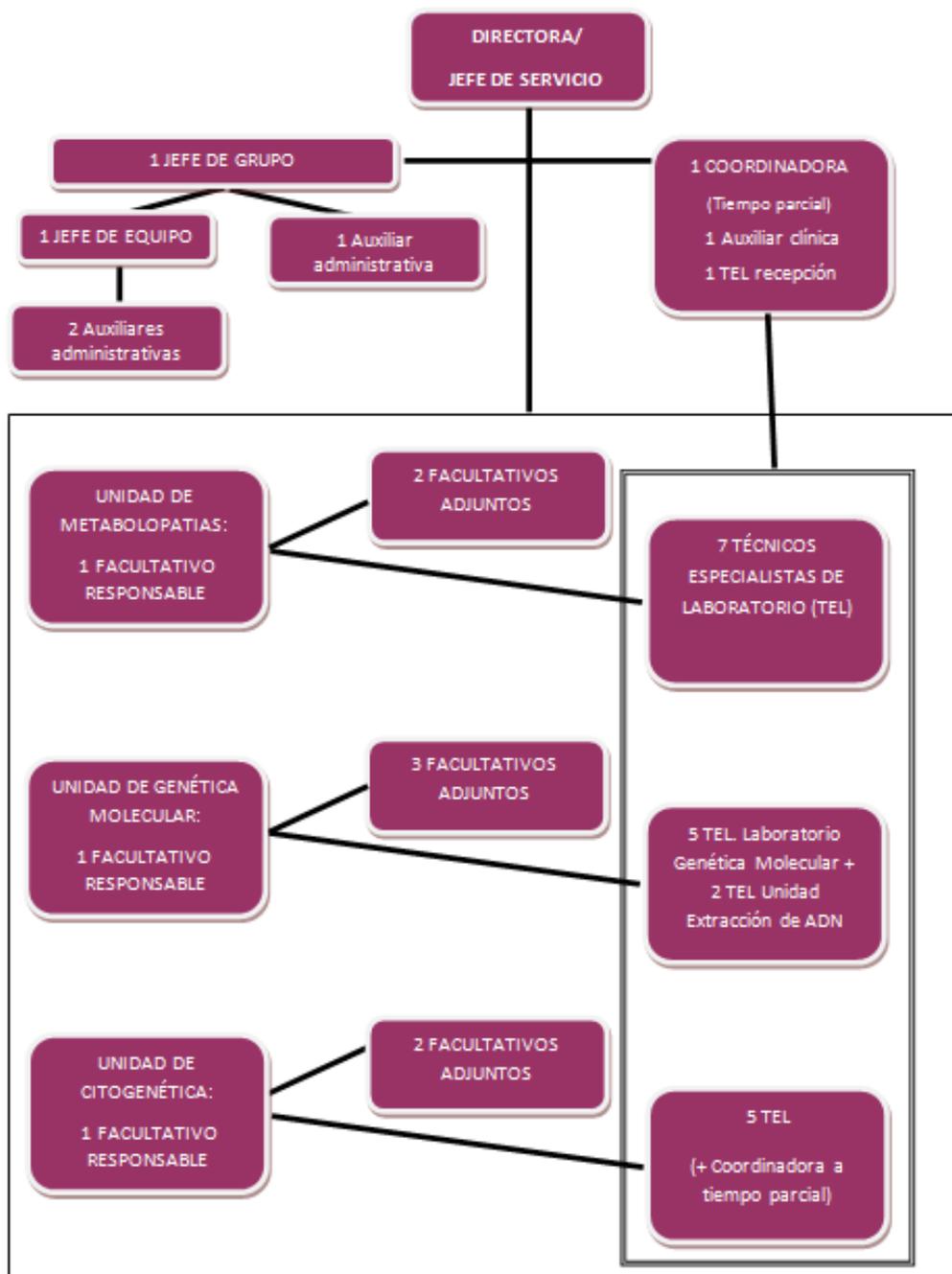
OBJETIVO 11. Regular la conservación y uso de las muestras de ADN almacenadas en el laboratorio, así como la cesión de las muestras de la prueba del talón al Biobanco del IMIB (anteriores a los últimos 5 años), mediante la creación de una **Colección Estratégica de muestras excedentarias del Centro.**

II. UBICACIÓN , ORGANIGRAMA Y MAPA DE PROCESOS

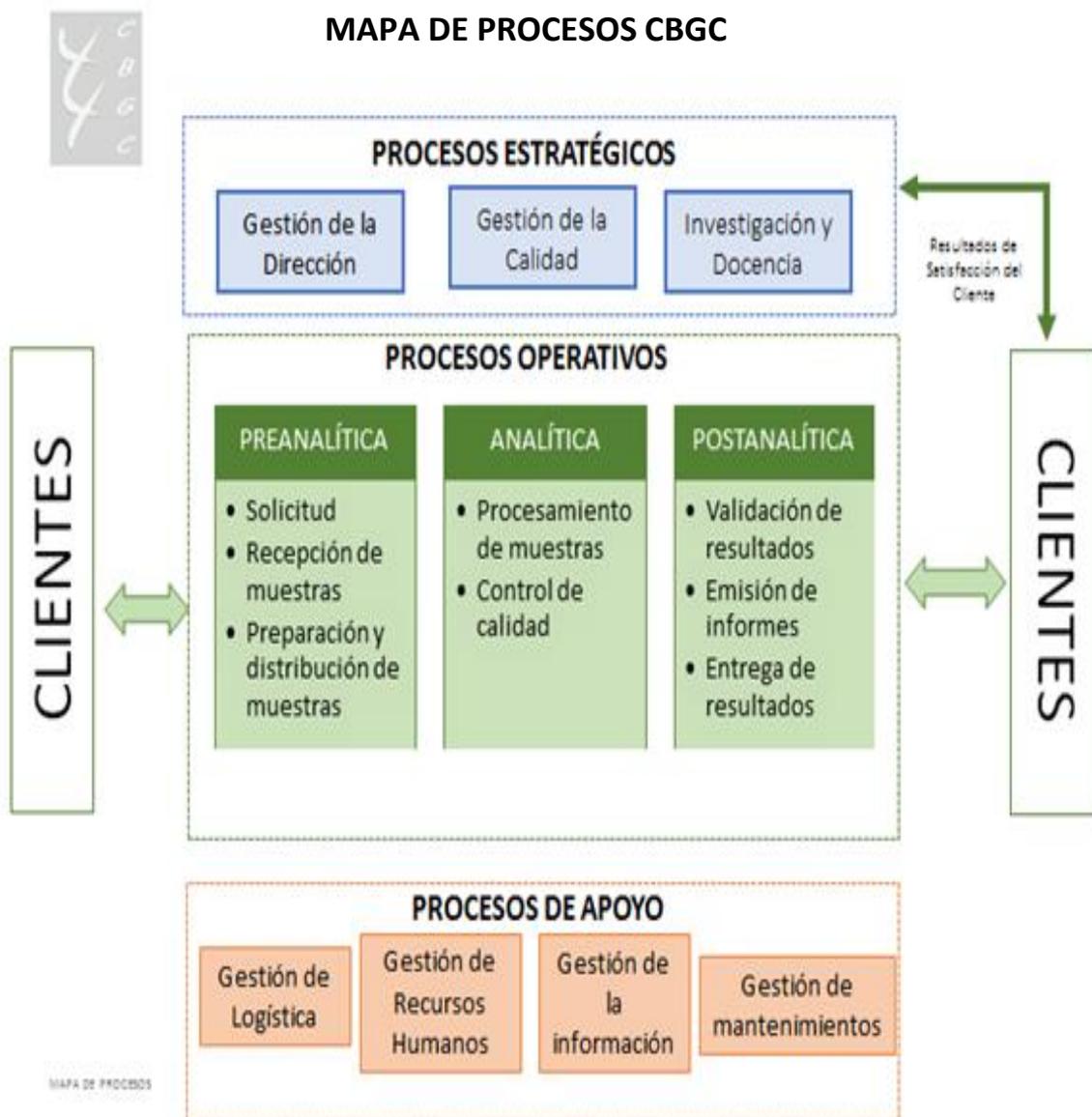
El Centro está ubicado en el nuevo Edificio del Materno-Infantil, planta -2, del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA). Ctra. de Cartagena s/n. El Palmar. Murcia.

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 tareas y actividades en función del puesto.

La plantilla del Centro está formada por 38 personas: 1 Directora o Jefe de Servicio, 10 Facultativos, 1 Coordinadora de Técnicos Especialistas, 20 Técnicos Especialistas de Laboratorio (TEL), 1 Responsable de administración , 4 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 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 Unidades Técnicas asistenciales:

- **Citogenética:** Estudio de anomalías cromosómicas
- **Metabolopatías:** Enfermedades hereditarias del metabolismo
- **Genética Molecular:** Alteraciones moleculares (variantes genéticas), 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** (“prueba del talón”) 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

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

hospitalario (Genética Médica, Unidades de Medicina Materno Fetal, Neuropediatría, Endocrino y Gastroenterología, etc.).

Cuando se detecta una alteración genética, los Facultativos del Centro realizan el informe del análisis genético con el adecuado asesoramiento genético asociado. De esta forma se facilita al facultativo peticionario y/o paciente/familiar la interpretación del análisis genético. En ocasiones, y si el paciente así lo solicita, la información del estudio genético se realiza por el facultativo del Centro, en la consulta destinada para ello.

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

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

CARTERA DE SERVICIOS CENTRO DE BIOQUIMICA Y GENÉTICA CLÍNICA. Abril 2021	
UNIDAD TÉCNICA DE METABOLOPATÍAS	
A) Trastornos del metabolismo intermediario	
<i>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.</i>	
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. Aciduriaargininosuccínica (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. AciduriaGlutárica (GA-I)
a) Ac. Glutárico, Ac, 3-OH-glutárico por GC-MS
b) Glutarilcarnitina por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.2. AciduriaMetilmalónica (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, tigilglicina por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, tigilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.10 Aciduria 2-metil-3-hidroxi-butírica (2MBG)
a) 2-metil-3-OH-butírico, 3-OH isovalérico, 2-etilhidracrílico, tigilglicina por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.11 Beta-metilcrotonilglicinuria (3-MCC)
a) Beta-metilcrotonilglicina, ácido 3-OHisovalérico por GCMS
b) 3-OHisovalerilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.12 Aciduria 3-OH-3-metilglutárica (HMG)
a) 3-OH 3-metilglutárico, 3-OH-isovalérico, 3-metilglutacónico, 3-metilglutárico y 3-metilcrotonilglicina por GCMS
b) 3-hidroxi-isovalerilcarnitina (C5OH) y 3-metilglutarilcarnitina (C6DC) ,

carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.13 Aciduriaetilmalónica
b) Ácidos etilmalónico y metilsuccínico por GCMS
b) isobutirilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.14 Aciduriamalónica
c) Ácido malónico por GCMS
b) Carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A2.15 Deficiencia múltiple de carboxilasas/defholocarboxilasasintetasa (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 Aciduriafumárica
a) ácido fumárico por GC-MS
b) ácido fumárico por MSMS
A2.19 Aciduriapiroglutámica
a) ácido piroglutámico por GC-MS
b) ácido piroglutámico por MS-MS
A3. Defectos de la β -oxidación
A3.1. Defecto de la Acil-Carnitina deshidrogenasa de cadena corta (SCAD)
b) Butirilcarnitina, carnitina libre, carnitina total por MSMS
A3.2. Defecto de la Acil-Carnitina deshidrogenasa de cadena media (MCAD)(**)
a) Ác. dicarboxílicos, hexanoilglicina, suberilglicina por CG-MS
b) Octanoilcarnitina, carnitina libre por MSMS
c) α -Cetoácidos por Test NDPH
A3.3. Defecto de la Hidroxiacil-Carnitina deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD)(**)
a) Hidroxiácidos de cadena larga por GC-MS
b) 3-OH Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-OH Palmitoleilcarnitina (C16:1-OH); 3-OH Oleilcarnitina (C18:1-OH); 3-OH Estearoilcarnitina (C18-OH) por MSMS
A3.4. Defecto de la Hidroxiacil-Carnitina deshidrogenasa de cadena muy larga (VLCAD)(**)
a) miristodienoilcarnitina (C14:2); miristoleilcarnitina (C14:1); miristoilcarnitina (C14) por MSMS
A3.5. Deficiencia de la proteína trifuncional (TFP)
a) Hidroxiácidos de cadena larga por GC-MS
b) 3-OH Palmitoilcarnitina (C16OH); 3-OH Palmitoleilcarnitina (C16:1-OH); 3-OH Oleilcarnitina (C18:1-OH); 3-OH Estearoilcarnitina (C18-OH) por MSMS
A3.6. Defecto primario de captación de carnitina (CUD)
a) Carnitina libre por MSMS

A3.7. Déficit de carnitina-acilcarnitinatranslocasa (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 carnitinapalmitoiltransferasa I (CPT I)
a) Carnitina libre, C16 (palmitoilcarnitina), C18 (estearilcarnitina), carnitina total por MSMS
A3.9. Deficiencia de carnitinapalmitoiltransferasa II (CPT II)
a) Carnitina libre, C16 (palmitoilcarnitina), C18 (estearilcarnitina), C18:1, C18:2, carnitina total por MSMS
A3.10 Aciduria glutárica tipo II (GLUT II) o deficiencia múltiple de acilCoA deshidrogenasa (MADD)
a) ácidos 2-OHglutárico, 3-OHisovalérico, 4-OHbutírico, 5-OHhexanoico, etilmalónico, glutárico, dicarboxílicos, 2-metilbutirilglicina, isobutirilglicina e isovalerilglicina por GC-MS
b) C4-C18 saturadas e insaturadas (C5, C8, C10, C14, C14:1), carnitina libre, carnitina total por MSMS
c) Aminograma por CIO
A4. Acidosis Láctica congénita y defectos de la cadena respiratoria mitocondrial
a) Lactato y Piruvato
b) β-Hidroxi butirato 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 Ornitinacarbamilasa (OTC)
a) Aminograma (Gln, Cit) por CIO
b) Detección ácido orótico u uracilo por GC-MS
c) Citrulina y orótico por MSMS
A5.2. Acidemia argininosuccínica (ASL)
a) Ac. Argininosuccínico, citrulina y lisina por CIO
b) Detección ácido orótico u uracilo por GC-MS
c) Detección ácido Argininosuccínico por MS-MS
A5.3. Deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
A5.4. Deficiencia de carbamil fosfato sintetasa (CPS-I), ASA, Arginasa)
a) Aminograma por CIO
b) Detección ácidos orgánicos por GC-MS
A5.5. Deficiencia de argininosuccinato 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. Defectos congénitos de Glicosilación
A7.1. Perfil de isoformas de transferrina. EC
A7.2. %Transferrina deficiente en carbohidratos EC
A8. Otras patologías
A8.1. Alteración del metabolismo de las purinas. Deficiencia de adenilosuccinatoliasa
a) Detección de succinilpurinas (Test de SAICAR)
A8.2. Deficiencia de sulfito oxidasa:(deficiencia cofactor molibdeno)
a) Detección de sulfitos por sulfitest
b) Sulfocisteína por CIO
c) Sulfocisteína por MSMS
A8.3. Galactosemia clásica (**)
a) Galactosa-1-fosfato en eritrocitos
b) aminoácidos por CIO
A8.4. Intolerancia proteica lisinúrica
a) Orótico y uracilo por CG-MS
b) aminoácidos por MSMS
c) aminoácidos por CIO
A8.5. Hipotonía con cistinuria
a) aminoácidos por CIO
A8.6. Xantinuria
a) xantina por MSMS.
A8.7. Enfermedad de Cánavan
a) N-acetilaspártico por MSMS
b) N-acetilaspártico por GCMS
A8.8. Alcaptonuria
a) Ácido homogentísico por MSMS
b) Ácido homogentísico por GCMS
A8.9. Hiperoxaluria
a) Ácido glicólico por MSMS
b) Ácido glicólico, glicérico y oxálico por GCMS
A8.10. Aciduriamevalónica
b) Ácido mevalónico y mevalonolactona por GCMS
B) Detección precoz neonatal de metabolopatías (cribado neonatal "prueba talón")*
B1. Hipotiroidismo congénito primario
a) Detección TSH por enzimoimmunoensayo (ELISA)
b) Detección T4 por enzimoimmunoensayo (ELISA)
B2. Aminoacidopatías
a) Aminoácidos por MSMS
b) Aminoácidos por CIO

B3. Organicoacidurias
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
B4. Alteraciones de la β-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos
a) Acilcarnitinas por MSMS
b) Ácidos orgánicos y acilglicinas por MSMS
B5. Fibrosis Quística IRT
a) Detección de IRT por enzimoimmunoensayo (ELISA)
B6. Cistinuria
a) Detección de Cistina por Test de Brand
b) Detección de Cistina por MSMS
B7. Deficiencia de Biotinidasa
a) Actividad de biotinidasa por test cualitativo
B8. Hemoglobinopatías
a) anemia falciforme
b) rasgo drepanocítico
c) otras variantes de hemoglobina
C) Asesoramiento Genético de las alteraciones detectadas.
D) Monitorización bioquímica de pacientes con alteración metabólica.

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

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

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

Tiempo de respuesta del Laboratorio de Metabolopatías:

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

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

GENÉTICA MOLECULAR Y CITOGENÉTICA	
ESTUDIO PRENATAL Tiempos de respuesta	
Cariotipo en Líquido Amniótico	21 días
Cariotipo en Vello de Corión	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	
ANÁLISIS CROMOSÓMICO (POSTNATAL)	

Cariotipo en sangre periférica alta resolución (bandas GTG)	45 días
Cariotipo en biopsia de piel y en otros tejidos (bandas GTG)	45 días
Cultivo celular para otros estudios posteriores	
Estudio rápido de aneuploidías más frecuentes (QF-PCR: 13,18,21,X e Y)	3 días
Caracterización anomalías cromosómicas (mediante FISH /aCGH)	30 días
Estudio alteraciones numéricas en mosaico (mediante FISH)	30 días
Array-CGH postnatal	45 días
PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS	
Aarskog-Scott	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen FGD1 por MLPA	30 días
Secuenciación gen FGD1. Sanger/ NGS	90 días
Acondroplasia	
Análisis mutación prevalente gen FGFR3	30 días
Secuenciación gen FGFR3. Sanger/ NGS	90 días
Alagille	
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
Alport	
Secuenciación genes COL4A5, COL4A4, COL4A1, COL4A3. Sanger/ NGS	90 días
Angelman	
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
Angioedema hereditario	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SERPING1 por MLPA	30 días
BeckwithWiedemann	
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
Borjeson-Forssman-Lehmann	
Secuenciación gen PHF6. Sanger/ NGS	90 días
Cavernomatosis cerebral	
Secuenciación genes CCM2, KRIT1, PDCD10. Sanger/ NGS	90 días

Charcot Marie Tooth	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen PMP22 por MLPA	30 días
Clouston	
Secuenciación del gen GJB6. Sanger/NGS	90 días
Cri-du-Chat	
Identificación de deleciones 5p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Deficiencia de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga	
Secuenciación completa del gen LCHAD	90 días
Análisis mutación Q510E por secuenciación exón del gen LCHAD (Exón 15)	30 días
Deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media	
Secuenciación completa del gen MCAD	90 días
Análisis mutación K304E por secuenciación exón 11 del gen MCAD (Exón 11)	30 días
Deficiencia de la VLCAD/Carnitina	
Identificación de del/dup genes ACADVL y SLC22A5 por MLPA)	30 días
Deficiencia intelectual FRAXE	
Identificación de deleciones/duplicaciones y metilación gen AFF2 por MLPA	30 días
Deleción 1p36	
Identificación de deleciones/duplicaciones subteloméricas por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 14	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 15	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 16	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 20	30 días
Disomía Uniparental Cromosoma 7	30 días
Displasias Ectodérmicas	
Secuenciación genes asociados. Sanger/NGS	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	30 días
Displasia mesomélica de Langer	
Secuenciación gen SHOX. Sanger/NGS	90 días
Disqueratosis congénita	
Secuenciación genes DKC1, TERT.	30 días
Distrofia Miotónica de Steinert	
Análisis repeticiones CAG en el gen DMPK	30 días
Distrofia Muscular de Becker / Duchenne	

Secuenciación completa del gen DMD.Sanger/NGS	90 días
Distrofia muscular de cinturas por deficiencia de Miotilina	
Secuenciación completa del gen MYOT	90 días
Distrofia muscular Oculofaríngea	
Análisis repeticiones CGC en el gen PABPN1/(PABP2)	30 días
Ehlers-Danlos	
Secuenciación genes COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, PLOD1, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, B3GALT6. Sanger/ NGS)	90 días
Esclerosis Tuberosa	
Secuenciación genes TSC1, TSC2. Sanger/ NGS	90 días
Exostosis cartilaginosa múltiple (osteochondromas múltiple)	
Secuenciación genes EXT1, EXT2. Sanger/ NGS	90 días
Galactosemia	
Secuenciación completa del gen GALT	90 días
Fibrosis Quística	
Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
Secuenciación completa del gen CFTR. Sanger/ NGS	90 días
Identificación de deleciones/duplicaciones por MLPA	30 días
Fiebre Mediterránea Familiar	
Análisis mutaciones prevalentes gen MEFV	30 días
Secuenciación completa del gen MEFV. Sanger/ NGS	90 días
Gitelman	
Secuenciación gen SLC12A3. Sanger/ NGS	90 días
Guion-Almeida. DysostosisMandibulofacial con microcefalia	
Secuenciación genes MFDM, EFTUD2. Sanger/ NGS	90 días
Hiperekplexia(SLC6A5, GLRA1, GLRB)	
Identificación del/dup genes SLC6A5, GLRA1, GLRB por MLPA	30 días
Ictiosis ligada al X	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen STS por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Inactivación Cromosoma X	30 días
Incontinencia Pigmenti	
Identificación de del/dup gen IKBKG por MLPA	30 días
Secuenciación del gen IKBKG. Sanger/ NGS	90 días
Infertilidad Masculina	
Análisis microdeleciones del cromosoma Y por PCR multiplex (SRY/AZF)	30 días

Análisis mutaciones prevalentes gen CFTR	30 días
Kallmann	
Identificación de deleciones/duplicaciones gen KAL1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
KBG	
Secuenciación gen ANKRD11. Sanger/ NGS	90 días
Koolen-de Vries	
Secuenciación gen KANSL1. Sanger/ NGS	90 días
Leiomiomatosis Hereditaria	
Secuenciación completa del gen HLRCC	90 días
Lesch-Nyhan	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen HPRT1 por MLPA	30 días
Marfan. Dilatación de aorta	
Secuenciación genes FBN1, TGFBR1, TGFBR2, SKI, ADAMTSL4, FBN2, MYH11, ACTA2, SMAD3, MYLK, TGFB2, TGFB3, PRKG1, MFAP5, MAT2A. Sanger/ NGS)	90 días
METABOLOPATIAS	
Secuenciación genes ACAD8, ACADS, ACADSB, ACAT1, MCCC1, MCCC2, HMGCL, BTD. Sanger/ NGS	90 días
Microdelección 22q11	
Identificación de deleciones/duplicaciones mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Microdelección 17q11 (NF1)	
Identificación de del/dup por MLPA gen NF1	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Miller-DieckerLisencefalia	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen LIS1 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Microdelección cromosoma Y	30 días
Neurofibromatosis 1	
Secuenciación genes NF1, SPRED1. Sanger/ NGS	90 días
Neurofibromatosis 2	
Secuenciación gen NF2. Sanger/ NGS	90 días
Noonan	
Secuenciación gen PTPN11. Sanger/NGS	90 días
Oligodendroglioma(Delección 1p/19q por MLPA (somática))	30 días
Osteodistrofia hereditaria de Albright (y otros)	

Identificación de del/dup gen GNAS por MLPA	30 días
Secuenciación gen GNAS. Sanger/ NGS	90 días
Pancreatitis Crónica Hereditaria	
Secuenciación genes PRSS1 y SPINK1	90 días
Phelan-Mc-Dermid	
Identificación de la delección 22q13 por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Poliquistosis renal	
Secuenciación genes PKD1, PKD2, PKHD1, HNF1B. Sanger/ NGS	90 días
Porfiria	
Secuenciación genes ALAD, HMBS, UROS, UROD, CPO, PPOX, FECH, ALAS1, ALAS2. Sanger/ NGS	90 días
Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)	
Análisis mutación prevalente gen HMBS	30 días
Secuenciación completa del gen HMBS	90 días
Prader-Willi	
Identificación de delecciones/duplicaciones 15q11-q13 y metilación por MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Queratodermiapalmoplantar focal	
Secuenciación gen DSG1. Sanger/ NGS	90 días
Rasopatías. Noonan	
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
Rett	
Identificación de delecciones/duplicaciones en el gen MECP2 por MLPA	30 días
Secuenciación completa del gen MECP2	
Rubinstein Taybi	
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
Silver Russell	
Identificación de del/dup genes KCNQ10T1, H16 y CDKN1C por MLPA	30 días
Análisis metilación genes KCNQ10T1, H19 y CDKN1C	30 días
Simpson-Golabi-Behmel	
Identificación de delecciones/duplicaciones en el gen GPC3 por MLPA	30 días
Secuenciación genes GPC3, GPC4, NSD1, NFIX, EZH2, CDKN1C. Sanger/ NGS	90 días

Smith-Magenis	
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
Sotos	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen NSD1 por MLPA.	30 días
Secuenciación gen NSD1.NGS	90 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Stickler	
Secuenciación genes COL2A1, COL11A1, COL11A2, LOXL3, COL9A1, COL9A2, COL9A3. Sanger/NGS	90 días
Talla baja idiopática	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen SHOX por MLPA	30 días
Secuenciación gen SHOX. Sanger/NGS	90 días
Telangiectasia Hereditaria hemorrágica tipo1/2/juvenil	
Secuenciación genes RenduOsler Weber. ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2. Sanger/ NGS	90 días
Thomsen y Becker	
Secuenciación completa del gen CLCN1	90 días
Townes-Brocks	
Secuenciación genes SALL1,SALL4.Sanger/ NGS	90 días
Treacher Collins	
Identificación de deleciones/duplicaciones en el gen TCOF1 por MLPA	30 días
Uña-Rótula	
Secuenciación completa del gen LMX1B	90 días
Williams	
Identificación de deleción 7q11 mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
Wilson	
Secuenciación completa del gen ATP7B	90 días
Wolf-Hirschhorn	
Identificación de deleción 4p mediante MLPA	30 días
Estudio familiar mediante FISH	30 días
X Frágil	
Análisis repeticiones CGG gen FMR-1	30 días
Estudio de segregación/variante familiar conocida	
Sospecha defectos de la metilación	

SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO
90 días caso índice. 30 días estudio familiar
Adenoma Hipofisiario Familiar (AIP)
Ataxia-Telangiectasia (ATM)
Blastoma Pleuropulmonar (DICER1)
Bocio Multinodular (DICER1)
Cáncer Adrenocortical (TP53)
Cáncer Colorrectal Hereditario (APC, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, PMS2, POLD1, POLE)
Cáncer de Mama (ATM, BARD1, BRCA1, BRCA2, CDH1, CHEK2, PALB2, PTEN, STK11, TP53)
Cáncer de Mama y Ovario (BRCA1, BRCA2, PALB2, STK11)
Cáncer Endometrio (MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS2)
Cáncer Gástrico (STK11)
Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CDH1)
Cáncer Ovario (BRCA1, BRCA2, BRIP1, MLH1, MSH2, MSH6, PALB2, PMS2, RAD51C, RAD51D, STK11)
Cáncer Páncreas (BRCA1, BRCA2, PALB2, STK11)
Cáncer Próstata (BRCA1, BRCA2, HOXB13)
Cáncer Renal (FH, FLCN, MET, VHL)
Cáncer Tiroides (DICER1)
Carcinoma Paratiroides (CDC73)
Colangiocarcinoma (BAP1)
Complejo de Carney (PRKAR1A)
Esclerosis Tuberosa (TSC1, TSC2)
Feocromocitoma (RET)
Fibrofoliculomas (FLCN)
GIST Familiar (KIT, PDGFRA)
Glioma (POT1)
Hemangioblastoma (VHL)
Hiperparatiroidismo Familiar (MEN1, CDC73)
Leiomiomatosis Hereditaria (FH)
Melanoma (ATM, BAP1, BRCA1, BRCA2, CDK4, CDKN2A, POT1)
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1)
MEN2A (RET)
MEN2B (RET)
MEN4 (CDKN1B)
Nefroma Quístico/Tumor de Wilms (DICER1)
Neurofibromatosis Tipo 1 (NF1)
Neurofibromatosis Tipo 2 (NF2)
Pancreatitis Hereditaria (PRSS1, SPINK1)
Paraganglioma-Feocromocitoma (SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, VHL, NF1, RET, FH)
Poliposis Adenomatosa Familiar (APC, POLD1, POLE, MUTYH, NTHL1, GREM1)
Poliposis Juvenil (SMAD4, BMPR1A)
Quistes Pulmonares (FLCN)
Retinoblastoma (RB1)

Sarcoma/Osteosarcoma (TP53)
Síndrome Birt-Hogg-Dubé (FLCN)
Síndrome de Baller-Gerold (RECQL4)
Síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (PTEN)
Síndrome de Bloom (BLM)
Síndrome de Cowden (PTEN)
Síndrome de Cowden -Like (SDHD)
Síndrome de Denys-Drash (WT1)
Síndrome de Frasier (WT1)
Síndrome de Gorlin (PTCH1, PTCH2, SUFU)
Síndrome de Legius (SPRED1)
Síndrome de Lynch (MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)
Síndrome de Nijmegen (NBN)
Síndrome de RAPADILINO (RECQL4)
Síndrome de Werner (WRN)
Síndrome de Rothmund-Thomson (RECQL4)
Síndrome DICER1 (DICER1)
Síndrome Li-Fraumeni (TP53)
Síndrome Oligodontia/Cáncer Colorectal (AXIN2)
Síndrome Peutz-Jeghers (STK11)
Síndrome Predisposición Tumor Rabdoide (SMARCA4)
Síndrome Predisposición Tumoral (BAP1)
Síndrome Tumor Mandíbula (CDC73)
Síndrome von Hippel-Lindau (VHL)
Tricotiodistrofia (ERCC2, ERCC3)
Tumor Cel. Sertoli-Leydig (DICER1)
Tumor Cerebral (TP53)
Tumor de Wilms (WT1, DICER1)
Xeroderma Pigmentosa (DDB2, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, POLH, XPA, XPC)
NGS 90 días
NGS Panel Cardiopatías (Diseño de Illumina:TruSightCardio): <i>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, 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, SEP1, SGCB, SGCD, SGCG, SHOC2, SLC25A4, SLC2A10, SMAD3, SMAD4, SNTA1, SOS1, SREBF2, TAZ, TBX20, TBX3, TBX5, TCAP, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TMEM43, TMPO, TNNC1, TNNI3, TNNT2, TPM1, TRDN, TRIM63, TRPM4, TTN, TTR, TXNRD2, VCL, ZIC3, ZHX3, ZBTB17.</i>
NGS Panel Cáncer Hereditario (Diseño Personalizado Agilent):

AIP, APC, ATM, AXIN2, BAP1, BLM, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDC73, CDH1, CDK4, CDKN2A, CHEK2, DDB2, DICER1, EPCAM, ERCC2, ERCC3, ERCC4, ERCC5, FLCN, GREM1, HOXB13, KIT, MAX, MEN1, MET, MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, MUTYH, NBN, NF1, NF2, NTHL1, PALB2, PDGFRA, PMS2, POLD1, POLE, POLH, POT1, PRKAR1A, PRSS1, PTCH1, PTCH2, PTEN, RAD51C, RAD51D, RB1, RECQL4, RET, SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, SMARCA4, SPINK1, SPRED1, STK11, SUFU, TMEM127, TP53, TSC1, TSC2, VHL, WRN, WT1, XPA, XPC)	
NGS Panel Enfermedades Raras (Diseño Personalizado Agilent): A2ML1, ACAD8, ACADS, ACADSB, ACAT1, ACTA2, ACVRL1, ADAMTS2, ADAMTSL4, ALAD, ALAS1, ALAS2, ANKRD11, B3GALT6, BRAF , BTD, CBL, CCM2, CDKN1C, COL11A1, COL11A2, COL1A1, COL1A2, COL2A1, COL3A1, COL4A1, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL5A1, COL5A2, COL9A1, COL9A2, COL9A3, CPO, CREBBP, EFTUD2, ENG, EP300, EXT1, EXT2, EZH2, FBN1, FBN2, FECH, FGD1, FGFR3, GDF2, GNAS, GPC3, GPC4, HMBS, HMGCL, HNF1B, HRAS, JAG1, KANSL1, KRAS , KRIT1, LOXL3, LZTR1, MAP2K1 , MAP2K2 , MAT2A, MCCC1, MCCC2, MFAP5, MRAS , MYH11, MYLK, NF1, NF2, NFIX, NOTCH2, NRAS , NSD1, PDCD10, PHF6, PKD1, PKD2, PKHD1, PLOD1, PPOX, PPP1CB, PRKG1, PTPN11 , RAF1 , RAI1, RASA1 , RASA2, RIT1, RRAS, SALL1, SALL4, SHOC2, SHOX, SKI, SLC12A3, SMAD3, SMAD4, SOS1 , SOS2, SPRED1, TGFB2, TGFB3, TGFB1, TGFB2, TSC1, TSC2, UBE3A, UROD, UROS	
NGS Panel Displasias Ectodérmicas (Diseño Personalizado Agilent): <i>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, GAI1, 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.</i>	
NGS Fibrosis Quística (gen CFTR). (Multiplicom)	
NGS Distrofia Muscular de Duchenne (gen DMD). (Multiplicom)	
NGS Fiebre Mediterránea Familiar (gen MEFV). (Multiplicom)	
Re-análisis de panel NGS	
Asesoramiento genético de las anomalías detectadas	

*El tiempo de respuesta del arrayCGH prenatal puede ser mayor si se requiere obtener muestra de ADN a partir de cultivo celular

- Notas:** 1.- Es responsabilidad del médico peticionario solicitar y custodiar el debido Consentimiento Informado.
2.- Los tiempos de respuesta pueden verse afectados por la coincidencia de días festivos en el calendario.
3.- Los resultados positivos son comunicados en menos de 24h tras su detección.

IV. 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.

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.

Tres son las técnicas empleadas en el laboratorio de citogenética del CBGC: cariotipo, FISH (Hibridación in situ Fluorescente) y array-CGH (array de Hibridación Genómica Comparada).

El estudio citogenético convencional (examen del **cariotipo**) se basa en el análisis del número y la estructura de cromosomas, mediante técnicas de bandeado 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 en gestantes de riesgo a través de muestras de líquido amniótico, velloso corial o sangre de cordón (prenatal). El estudio también puede hacerse en cultivos de biopsias de muestras fetales, piel u otros tejidos.

Actualmente, mediante la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH), se examinan regiones concretas del genoma para estudiar posibles reordenamientos cromosómicos equilibrados en padres de portadores de anomalías detectadas por array-CGH o para confirmar y caracterizar alteraciones cromosómicas.

La técnica de **array-CGH** (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. Con una selección muy dirigida a pacientes que presentan discapacidad intelectual, anomalías congénitas y/o trastornos del espectro autista esta técnica puede suponer un rendimiento de un 10%-15% de diagnóstico y entre un 6%-9% en fetos con anomalías ecográficas.

El estado de pandemia que se inició en el primer trimestre del año condujo a una disminución de las consultas médicas y consecuentemente a una menor demanda analítica.

La actividad asistencial realizada en la unidad de citogenética durante el año 2020 se resume en la siguiente tabla:

Prueba analítica	Tipo muestra	Procesadas	Concluidas
ARRAY	LIQUIDO AMNIOTICO	177	177
	VELLOSIDAD CORIAL	139	149
	RESTOS ABORTIVOS	33	32
	SANGRE PERIFERICA	1356	1352
	SANGRE DE CORDÓN	3	3
Total ARRAY		1708	1710
CARIOTIPO	LIQUIDO AMNIOTICO	71	69
	VELLOSIDAD CORIAL	46	48
	BIOPSIA DE PIEL	2	2
	SANGRE PERIFERICA	475	502
	SANGRE DE CORDON	1	1
	OTRAS (gonadas, cel. mesenq.)	1	1
Total CARIOTIPO		596	623
FISH	LIQUIDO AMNIOTICO	3	3
	VELLOSIDAD CORIAL	0	0
	SANGRE PERIFÉRICA	49	53
Total FISH		52	56
TOTALES		2356	2389

Tabla 1. Muestras procesadas y estudios concluidos durante el año 2020.

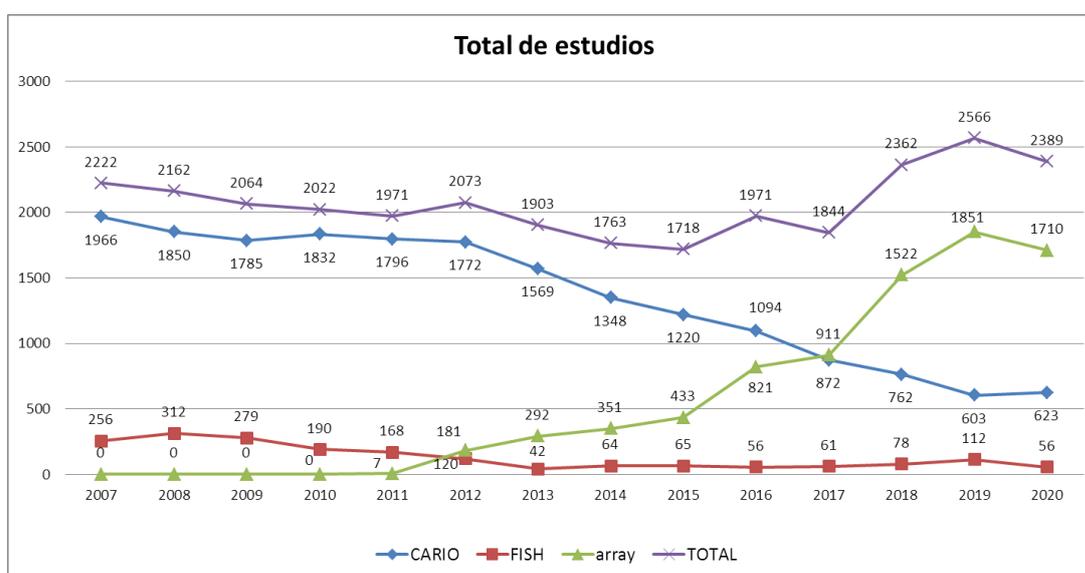
El **total de las muestras** procesadas en la unidad de citogenética ha pasado de 2692 en 2019 a 2356 en 2020, con un total de estudios concluidos de 2389 frente a 2607 del año 2019. Esto supone un descenso de la actividad de un 12,5% en el procesado de

muestras (demanda) y un descenso algo menor de los estudios realizados (8,4%) respecto al año anterior.

En los estudios para **cariotipo** en sangre, se registra un ligero descenso respecto al año anterior en la demanda de estos estudios con un 5% menos de demanda (pasando de 500 a 475), si bien hay un ligero repunte en las concluidas debido a poner más al día estos estudios (incremento de un 8,4% de muestras estudiadas respecto al año anterior) que pasa de 463 a 502. En los estudios para cariotipo en prenatal, también existe un ligero descenso, tanto en procesadas como en estudios realizados, de aproximadamente un 12,7% (que pasan de 134 en 2019 a 117 este año).

En los estudios de **array-CGH**, ha habido un descenso en la demanda de postnatales pasando de 1586 a 1356 en 2020 (descenso de 14,5%), así como de su estudio (13,8%), pasando de 1568 en 2019 a 1352 este año. En prenatal, se registra un ligero incremento en la demanda de esta prueba pasando de 289 a 316 (9,3%), sin embargo el de muestras analizadas es considerablemente mayor, pasando de 255 a 326 (un 27% de incremento). Esto se debe a que en la época estival del año anterior las muestras de líquido amniótico fueron procesadas en el laboratorio pero se externalizó el análisis con array-CGH.

Con respecto a los estudios de FISH, también se ha producido un descenso siendo los estudios realizados por esta técnica de 56 análisis frente a 112 del año anterior.



Gráfica 1. Evolución de los estudios citogenéticos realizados en los últimos años.

ESTUDIOS PRENATALES

Los estudios prenatales realizados en muestras de líquido amniótico y de vellosidad corial, se viene manteniendo desde el año 2014, con ligeras fluctuaciones anuales, entre las 400 y 500 muestras, siendo este año de 433 estudios.

Estudios de array-CGH

La gran mayoría de las muestras prenatales son analizadas mediante array-CGH (73,6%) debido al mayor poder de resolución de esta técnica, el menor tiempo para obtener resultado y por no necesitar de cultivo celular previo.

El array-CGH se ha consolidado como análisis de primera línea para diagnóstico prenatal cuando está indicada la realización de una prueba invasiva en la gestante, siempre que haya un consentimiento expreso de la pareja para realizar dicha prueba. No obstante, debe optarse por cariotipo en determinados casos como es la confirmación de un resultado positivo en QF-PCR o en el test prenatal no invasivo en sangre materna (NIPT).

En líquido amniótico un 71,4% de las muestras fueron analizadas por array-CGH (177 de un total de 248), muy superior al 56,4 % que se produjo en 2019, siendo también superior el número total de muestras (186 en 2019). Del total de vellosidades coriales analizadas (197 frente a 205 en 2019) 75,6% se analizaron mediante array-CGH (un 73,2 % en 2019).

En líquido amniótico en 5 de las muestras analizadas se encontró un variante patogénica/probablemente patogénica, lo que supuso un 2,8% de las muestras analizadas (LA). En vellosidad corial, en 7 muestras se detectó una variante patogénica/probablemente patogénica, lo que supuso un 4,9% de las muestras.

En los estudios prenatales, solo se informa de aquellas variantes que están previamente descritas como patogénicas o para las que pueda esperarse que tengan relevancia clínica debido a su tamaño y/o contenido génico. De un total de 32 variantes de significado incierto, solo 3 han sido informadas (un 9,4% del total de estas variantes). Asimismo, se detectaron 5 variantes de neurosusceptibilidad de baja penetrancia que no fueron informadas.

Por otro lado, se han realizado 32 estudios mediante array-CGH a muestras de restos abortivos, detectándose 5 variantes patogénicas (15,6% de las muestras).

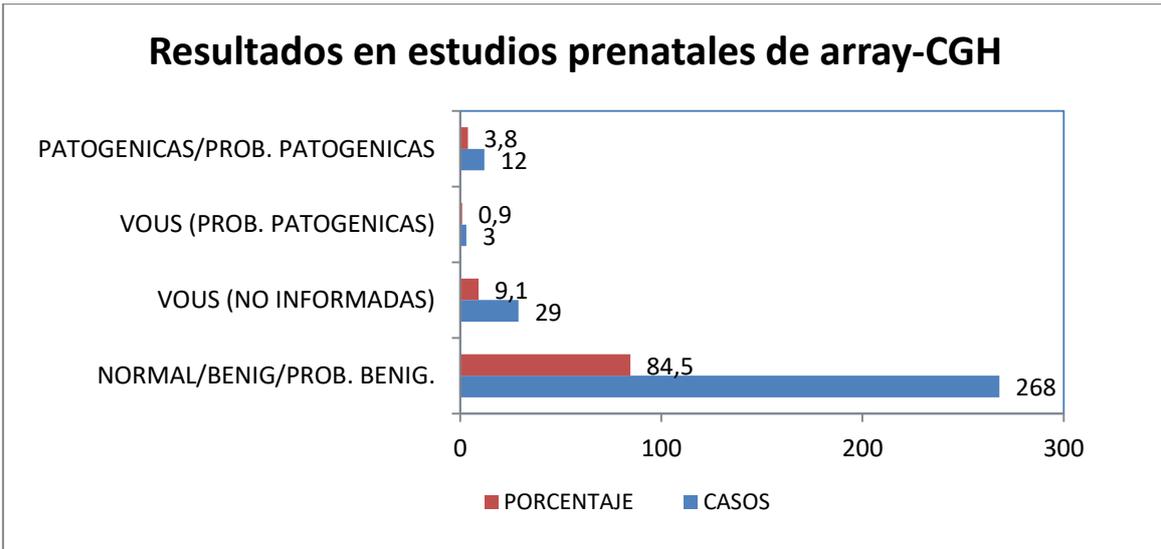


Grafico 2. Variantes detectadas en prenatal mediante array-CGH

Estudios de cariotipo

En aproximadamente un 67,5% de las muestras de cariotipo se observa una anomalía cromosómica. La mayor parte de éstas son anomalías numéricas (aproximadamente un 87,9%) que suponen la confirmación de una anomalía detectada mediante QF-PCR.

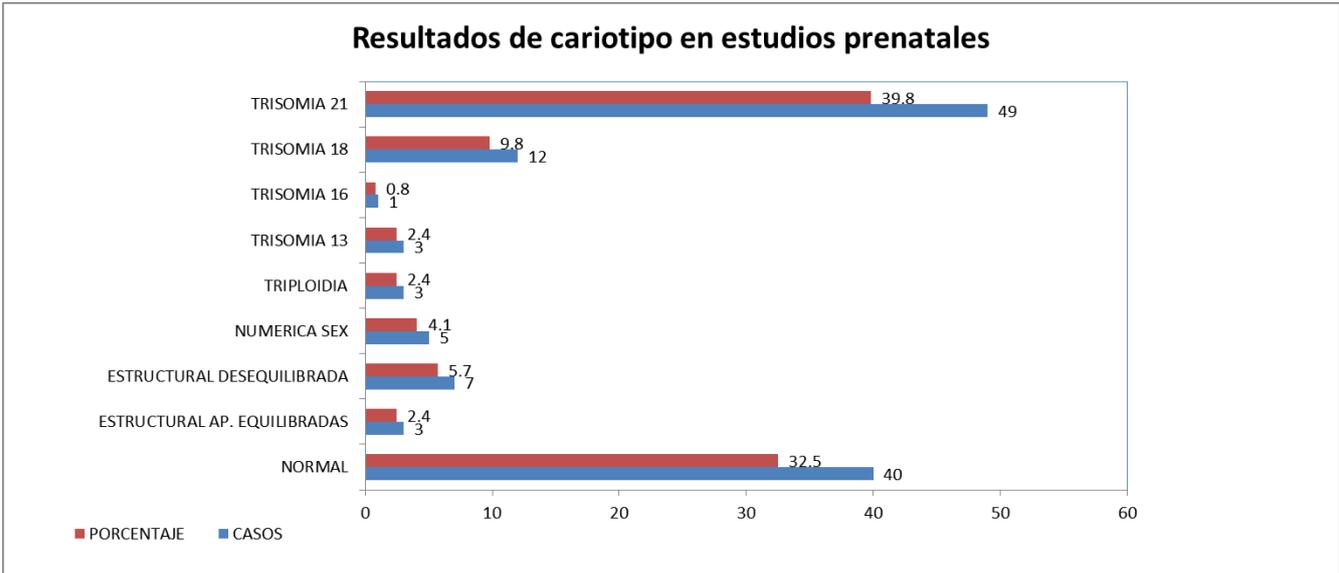


Gráfico 3. Anomalías cromosómicas observadas en cariotipo en muestras prenatales

ESTUDIOS POSTNATALES

La demanda de estudios posnatales de array-CGH es la que más se ha visto afectada por el estado de pandemia, con una disminución global de unas 200 analíticas como se aprecia en el siguiente gráfico. Aunque la demanda de cariotipos también fue ligeramente inferior en el primer semestre del año, el número total de estudios superó

el de años anteriores por la posibilidad de actualizar el remanente de cariotipos y que ha permitido actualmente reducir el tiempo de respuesta.

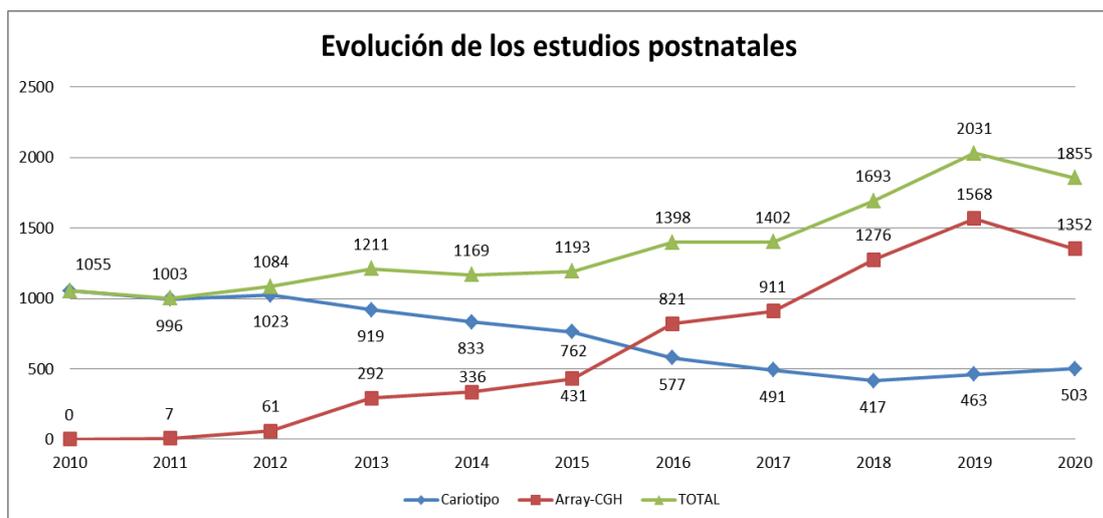


Gráfico 4. Evolución del total de estudios postnatales realizados en los últimos 12 años (excluidos estudios de FISH)

El número total de estudios postnatales este año ha sido de 1855 para cariotipo y array-CGH, a los que hay que añadir 53 estudios mediante FISH.

1. Estudios de array-CGH

Del total de estudios postnatales en array-CGH (1356), el 80,3% han sido análisis a probandos y el 19.7% a familiares.

En los probandos, se han detectado un total de 76 CNVs (variaciones en el número de copias) asociadas a patología o probablemente patogénicas, 110 de significado clínico incierto y en el resto CNVs sin aparente relevancia clínica o no se han detectado(899).

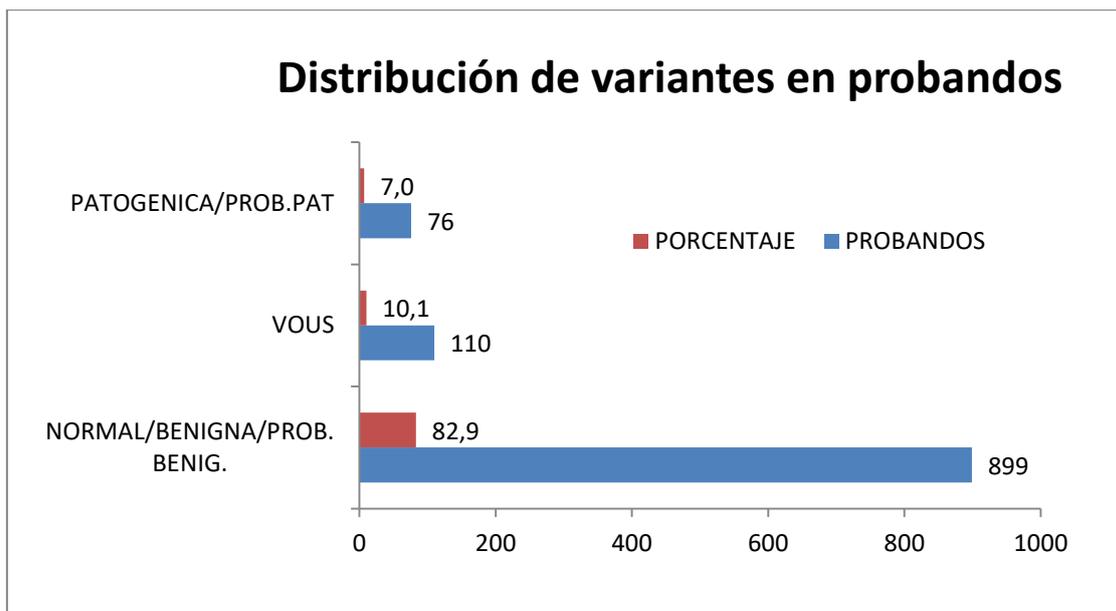


Gráfico 5. Distribución de las variantes detectadas en probandos mediante técnica de array-CGH en 2020 en estudios postnatales

El porcentaje de detección de CNVs patogénicas se sitúa en el 7%, superior al del año pasado (4,4%), probablemente debido a una mayor selección de las solicitudes.

2. Estudios de cariotipo

El cariotipo convencional se realiza actualmente por indicaciones muy concretas como son la sospecha de determinado síndrome cromosómico debido a anomalías numéricas (mosaicos o no) y portadores de anomalías cromosómicas equilibradas (abortos de repetición y/o infertilidad). De un total de 505 estudios de cariotipo, se han identificado un total de 63 anomalías cromosómicas, 44 de ellas en probandos. De estas últimas, un 45,5% corresponden a síndrome de Down.

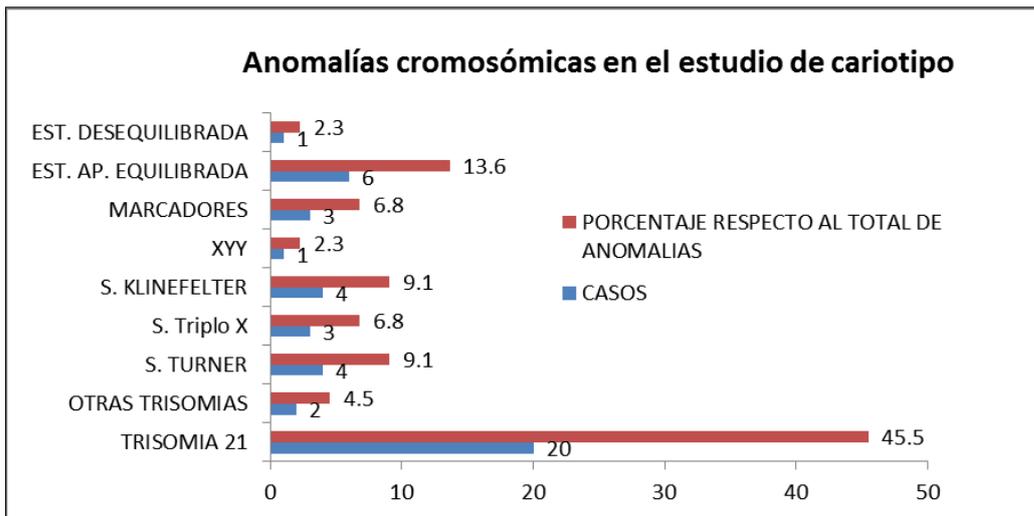


Gráfico 6. Anomalías cromosómicas observadas en estudios de cariotipo postnatal de probandos

En este año, el 100% de los casos donde se detectó una anomalía cromosómica en mosaico, ésta estuvo presente en una proporción superior al 50%, por lo que podría haberse detectado por array-CGH.

ACTIVIDAD DE LA UNIDAD DE METABOLOPATÍAS

La Sección de Metabolopatías del Centro 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 44 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.

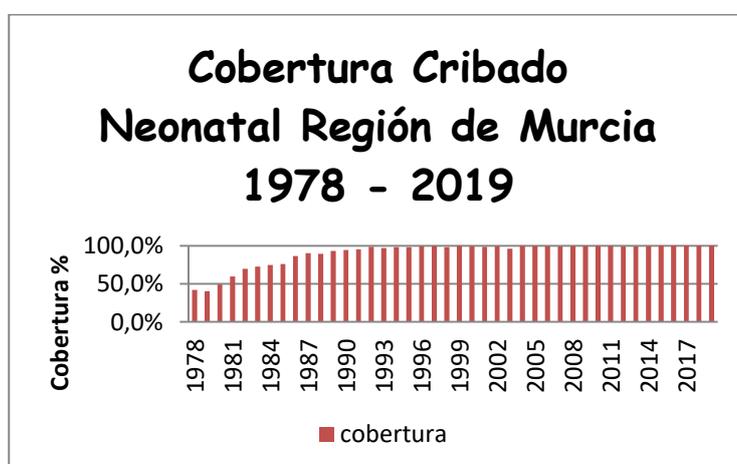
Desde 2007, la sección Metabolopatías realiza el diagnóstico precoz de más de 30 enfermedades metabólicas, entre las que se incluyen fibrosis quística, hipotiroidismo congénito primario, deficiencia de acil-coenzima A deshidrogenasa de cadena media (MCADD), deficiencia de 3-Hidroxi-acil-CoA deshidrogenasa 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.

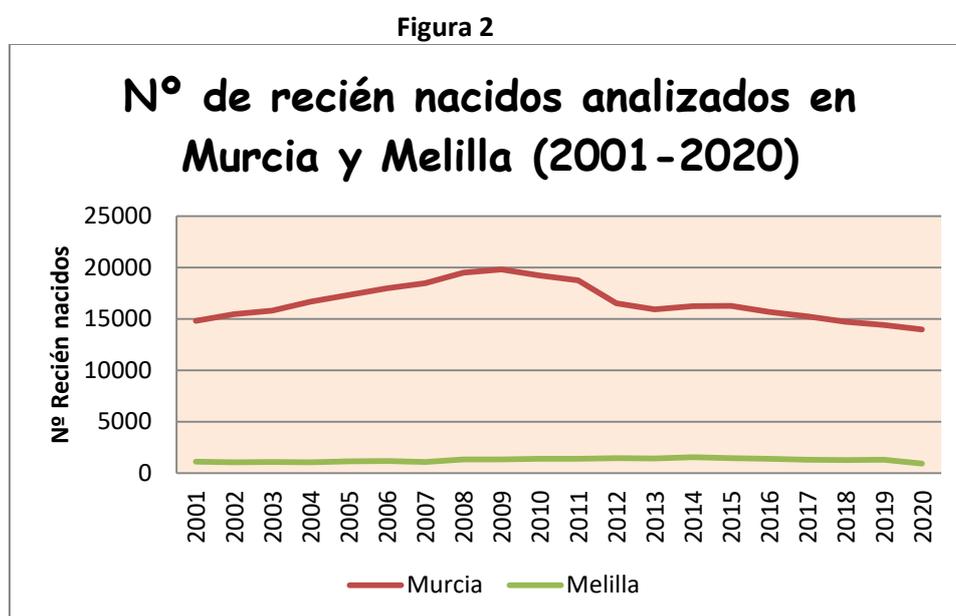
1. CRIBADO NEONATAL

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, consiguiendo 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:



Durante el año 2020 en el programa de Cribado Neonatal de enfermedades-Endocrino Metabólicas de la Región de Murcia se han analizado muestras correspondientes a **14.915** 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	13.979
Melilla	936

Asimismo, se han realizado 7 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 los antecedentes pediátricos.

La distribución de nacimientos por Hospitales en el año 2020 es la siguiente (Tabla 2 y Figura 3):

Figura 3



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

Nº R.N.	Hospitales y Clínicas
6.679	Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
2.430	Hospital General Universitario Santa Lucía (Cartagena)
1.530	Hospital Rafael Méndez (Lorca)
936	Hospital Comarcal de Melilla
1.069	Hospital General Universitario Los Arcos del Mar Menor
547	Hospital HLA la Vega
747	Hospital Quirón Salud Murcia
484	Hospital Virgen del Castillo (Yecla)
436	Hospital Comarcal del Noroeste (Caravaca)
4	Hospitales limítrofes de la Región de Murcia
12	Domicilio
41	No informado

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

1.1. PETICIÓN DE NUEVA MUESTRA:

De un total de 14.915 primeras muestras de sangre impregnada en papel, el número de muestras rechazadas para su análisis durante el año 2020 por mala impregnación y otras causas están resumidas en la Tabla 4.

Tabla 4. Muestras no validas 2020

CAUSA	
ANTES DE TIEMPO	9
CON DESINFECTANTE	16
INSOLUBLE	65
PAPEL MAL IMPREGNADO	154
NO RECIBIDA	0
Total	244

Figura 4. Comparación muestras no válidas 2016 - 2020



El número de muestras no válidas para el análisis debido a su mala calidad disminuye de forma significativa respecto al año 2019 (32,38%), suponiendo un 1.64% del total de muestras recibidas y alcanzándose el nivel aceptable establecido por el Ministerio de Sanidad como objetivo de calidad de las muestras recibidas en el laboratorio de cribado, según el cual el porcentaje de muestras no válidas debe estar por debajo del 2%. Esta mejoría se debe a la disminución de muestras tomadas antes de tiempo y sobre todo por el descenso de muestras no validas por estar mal impregnadas. El resto de incidencias se ha mantenido más o menos estable respecto el 2019.

Las solicitudes realizadas por muestras procedentes de recién nacido sometidos a transfusión han sido 13, disminuyendo de forma significativa respecto al año pasado

(una disminución del 59.38%). También se solicita nueva muestra en el caso de partos prematuros (menos de 36 semanas de gestación) y gemelos del mismo sexo. En el 2020 se han solicitado 555 muestras lo que también ha supuesto un descenso del 16.29% con respecto al 2019, no explicable por el descenso de nacimientos en el año 2020 ya que éste fue del 5.04%.

2. ESTUDIOS SELECTIVOS

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

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

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

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

Tabla 5. Estudios Selectivos

METABOLITOS	ENFERMEDAD	MÉTODO	MUESTRA
AMINOÁCIDOS	AMINOACIDOPATÍAS ACIDURIAS ORGÁNICAS	CROMATOGRAFÍA INTERCAMBIO IÓNICO (CIO)	S, LCR, P, OR
FENILALANINA	HIPERFENILANINEMIA	CIO/MS-MS	PL, S
FENILANINA/TIROSINA	HIPERFENILANINEMIA	CIO/MS-MS	PL,S
SUCCINILACETONA	TIROSINEMIA	GASES/MASAS	PL,S
ÁCIDOS ORGÁNICOS	ORGANICOACIDURIAS AMINOACIDOPATÍAS	GASES/MASAS(GC-MS) MS/MS	S, OR, LCR
α -CETOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA	JARABE DE ARCE	GASES/MASAS(GC-MS) MS-MS	S, P
LACTATO Y PIRUVATO	ACIDOSIS LÁCTICA CONGÉNITA, ACIDURIAS ORGÁNICAS, ENFERMEADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTOMÉTRICO	S, P, LCR
β -HIDROXIBUTIRATO Y ACETOACETATO	ACIDURIAS ORGÁNICAS ENFERMEADES MITOCONDRIALES	ESPECTROFOTOMÉTRICO	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
CDG	DEFECTOS DE LA GLICOSILACIÓN	ELECTROFORESIS CAPILAR	S

Durante el año 2020 fueron realizados 1.284 estudios a un total de 725 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:

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

En la figura 5 queda reflejado la evolución en los últimos 9 años de los estudios realizados a pacientes remitidos a la Sección de Metabolopatías. Durante 2020 se

produce un descenso significativo del número de estudios realizados como consecuencia del estado de alarma y confinamiento general de la población que ocurrió entre los meses de marzo y mayo de 2020.

Figura 5



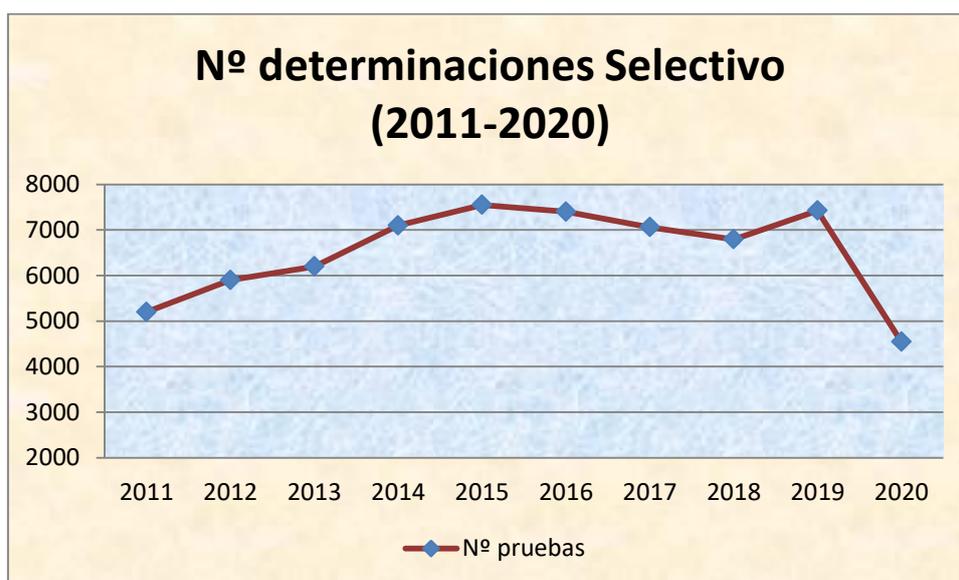
El número de determinaciones realizadas durante 2020 a pacientes remitidos a la Unidad de Metabolopatías con sospecha clínica/bioquímica de Alteración Hereditaria del metabolismo y en tratamiento, se detallan en la siguiente tabla.

Tabla 6. Determinaciones realizadas en el año 2020. EN ESTUDIOS SELECTIVOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL METABOLISMO.

Estudio de Enfermedades metabólicas	Nº Determ.
Metabolismo intermediario y β-oxidación de ácidos grasos	
Acilcarnitinas (MS/MS)	793
Aminoácidos (Cromatografía Intercambio Iónico)	626
Ácidos Orgánicos (GC/MS)	346
Acilcarnitinas, Aminoácidos y Ácidos Orgánicos en orina (MS/MS)	243
Estudio preliminar de enfermedades mitocondriales:	
Lactato (Enzimático)	215
Piruvato (Enzimático)	201
Betahidroxibutirato (Enzimático)	23

Acetoacetato (Enzimático)	23
Screening enfermedades lisosomales:	
Glucosaminglicanos (DMB): Espectrofotometría UV-Vis.	88
Oligosacáridos (Cromatografía placa fina)	66
Estudios para deficiencia de Biotinidasa:	
Biotinidasa cualitativa (colorimetría)	181
Biotinidasa cuantitativa (Espectrofotometría UV-Vis)	12
Estudio de la deficiencia de la sulfito oxidasa:	
Sulfitest (Test cualitativo)	100
Screening de la deficiencia de la Adenilosuccinato liasa:	
Test Saicar (espectrofotometría UV-Vis)	102
Estudio galactosemia (def. Galactosa-1-P-uridil tranferasa):	
Galactosa 1-fosfato eritrocitaria (Enzimático)	19
Hemoglobina (tira reactiva)	19
Déficits de la glicosilación:	
CDG (suero)	97
Pruebas bioquímicas en orina:	
Cistina (Test de Brand): colorimetría	386
Creatinina (tira reactiva)	640
pH (potenciometría)	364

Figura 6. Evolución del número de determinaciones en los últimos 9 años.



El descenso del número de determinaciones es consecuencia del descenso del número de estudios solicitados al laboratorio de Metabopatías durante el 2020. 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

CENTRO SOLICITANTE	Nº ESTUDIOS
HOSPITAL CLINICO U. VIRGEN DE LA ARRIXACA	808
CONFIRMACIÓN U. CRIBADO NEONATAL	134
HOSP. GEN. UNIV. SANTA LUCIA	129
HOSP. GEN. UNIV. MORALES MESEGUER	77
HOSPITAL RAFAEL MENDEZ	61
HOSPITAL VIRGEN DEL CASTILLO	24
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA	11
HOSPITAL COMARCAL DEL NOROESTE	10
HOSP. GEN. UNIV. LOS ARCOS DEL MAR MENOR	2
HOSPITAL COMARCAL DE MELILLA	10
OTROS HOSPITALES	4
CENTROS DE SALUD	14
	1.284

A continuación se desglosa el origen de las peticiones en los principales hospitales solicitantes por Servicios (figura 7):

Figura 7. Distribución de los Servicios peticionarios por los principales hospitales de la Región de Murcia.

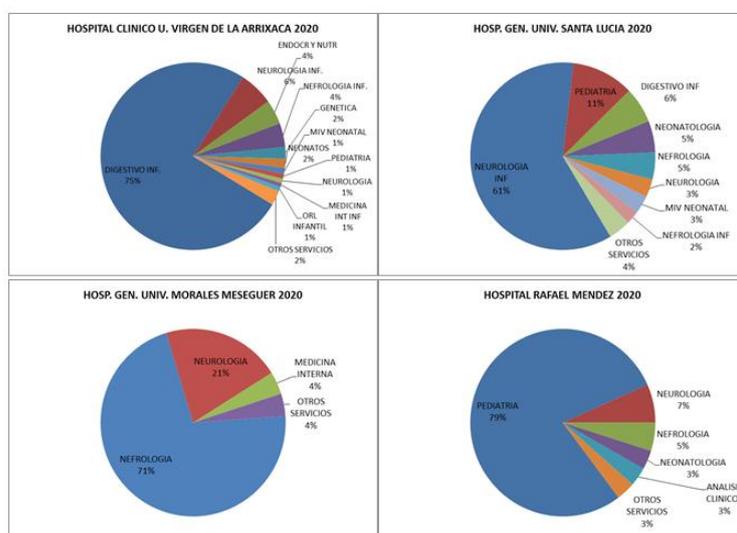


Tabla 8. Casos detectados durante 2020 (incluye cribado neonatal y estudios selectivos).

Alteración	Nº de casos
Hipotiroidismo Congénito Primario	8
Hipertirotropinemia congénita	1
Hiperfenilalaninemia	1
Acidemia Metilmalónica	1
Déficit de Biotinidasa	3
Acidemia Propiónica	1
Cistinurias	
Tipo I	3
Cistinuria-lisinuria	2
Isobutiril-CoA Deshidrogenasa deficiencia	1
SCAD	2
CPT II	1
Deficiencia Adenilosuccinato Liasa	1
β-Metilcrotonilglicinuria	1
Déficit de Cofactor Molibdeno	1
Fibrosis Quística	2
Déficit de Piruvatodeshidrogenasa	2
Rasgo drepanocítico (FSC)	1

Aunque no es objeto del cribado neonatal, en algunas situaciones las técnicas de diagnóstico permiten la detección de población heterocigota (estado portador) mediante alteración de los marcadores bioquímicos analizados. Siendo detectados durante el año 2020:

Tabla 9. Portadores detectados

Alteración	Nº de casos
PortadorHbC	47
Portador HbS	57
SCAD	3
Fibrosis Quística	2

Abreviaturas:

SCAD: deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena corta.

CPTII: deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa II.

Los portadores detectados, han sido derivados a Servicios Clínicos especializados de Hematología-Eritropatología, Gastroenterología, Neuropediatría y Neumología Infantil.

Los estudios de segregación familiar realizados a los progenitores han permitido un asesoramiento genético con fines reproductivos.

Colaboraciones Clínicas:

Desde la Sección de Metabolopatías, se canalizan las muestras de Cribado Neonatal de recién nacidos con sintomatología clínica específica para la realización de diagnóstico retrospectivo de infección por Citomegalovirus, mediante la detección de ADN del virus en dichas muestras.

Durante el año 2020 han sido remitidas 7 muestras de sangres procedentes del Programa de Cribado Neonatal al Servicio de Virología del HCUV Arrixaca, previa petición desde consultas de distintas especialidades pediátricas de todas las Áreas sanitarias de la Región acompañada de consentimiento informado de progenitores.

El Laboratorio de Metabolopatías está participando en el Programa Internacional de diagnóstico de enfermedad de Fabry en pacientes con sospecha clínica. Durante 2020 han sido derivados 7 pacientes procedentes de distintos Servicios Hospitalarios.

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 análisis genético y genómico 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

Más del 80% de las enfermedades genéticas se asocian a mutaciones puntuales de las regiones codificantes y uno de los grandes avances para su abordaje ha sido la incorporación de las tecnologías de secuenciación masiva o de nueva generación (NGS: Next Generation Sequencing) a la práctica clínica, ya un 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.

En el año 2018 se incluyó 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 ha permitido 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. Con el fin de seguir mejorando y enriqueciendo nuestra capacidad diagnóstica en Enfermedades Raras, durante este año hemos diseñado dos paneles nuevos de genes, próximamente disponibles en nuestra cartera de servicios, con el que se cubrirá el análisis mediante NGS de, aproximadamente, 25 enfermedades hereditarias adicionales y se incluirán alrededor de 115 genes más de los ya presentes en el panel actual.

La NGS se suele utilizar actualmente como método de cribado de SNV (Single Nucleotide Variation) o indels (pequeñas inserciones/deleciones), para su posterior confirmación con secuenciación Sanger. En un futuro próximo, conforme los avances tecnológicos permitan aumentar la longitud de las lecturas de secuencia obtenidas mediante secuenciación masiva (*Long Read Sequencing*), será posible incluso la identificación de variantes estructurales mayores, pudiendo sustituir la NGS (en determinados casos) a otras técnicas de Citogenética 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.

PROCEDENCIA DE LAS PETICIONES Y PRUEBAS

Durante el año 2020, el número total de pruebas solicitadas ha descendido levemente (15%) debido a la reducción temporal de la actividad en las consultas de Atención Especializada como consecuencia de la pandemia de Covid-19. No obstante, se han incrementado las pruebas de QF-PCR y de secuenciación Sanger, sobre todo para confirmación de variantes detectadas en NGS, y han disminuido notablemente las pruebas para el screening de mutaciones más frecuentes de la Fibrosis Quística, revelando las consecuencias de la política del Centro al externalizar esta prueba.

Se han recibido 5280 peticiones de pruebas genéticas correspondientes a 4496 pacientes. El 65,1 % de las peticiones provienen del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Figura 2).

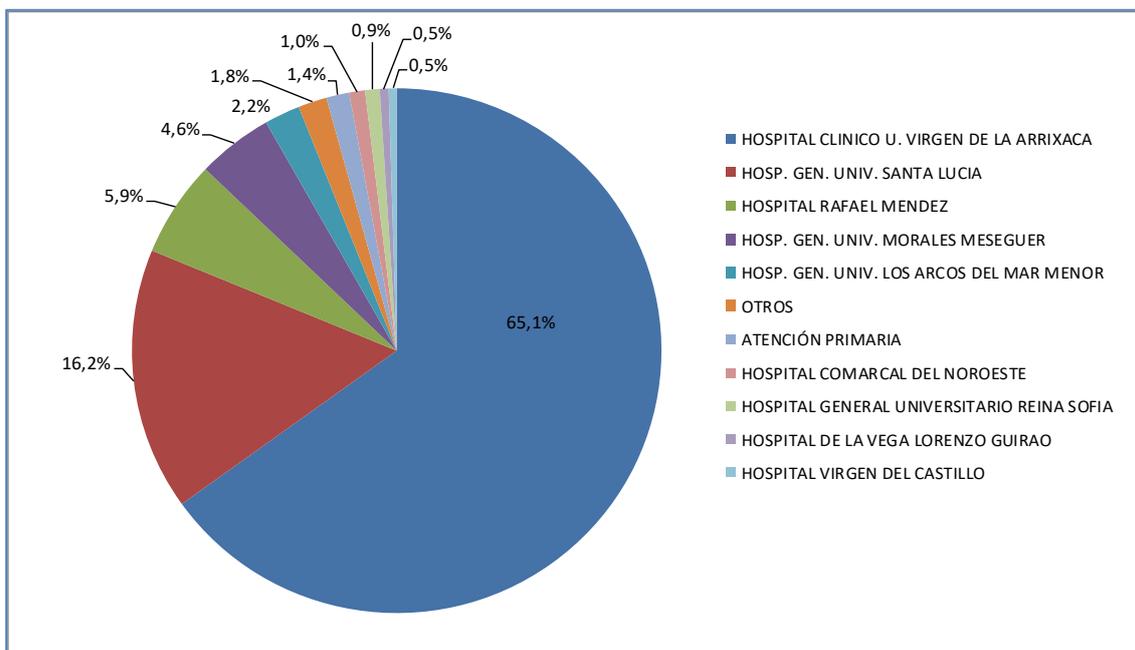


Figura 2. Procedencia de las peticiones recibidas en 2020

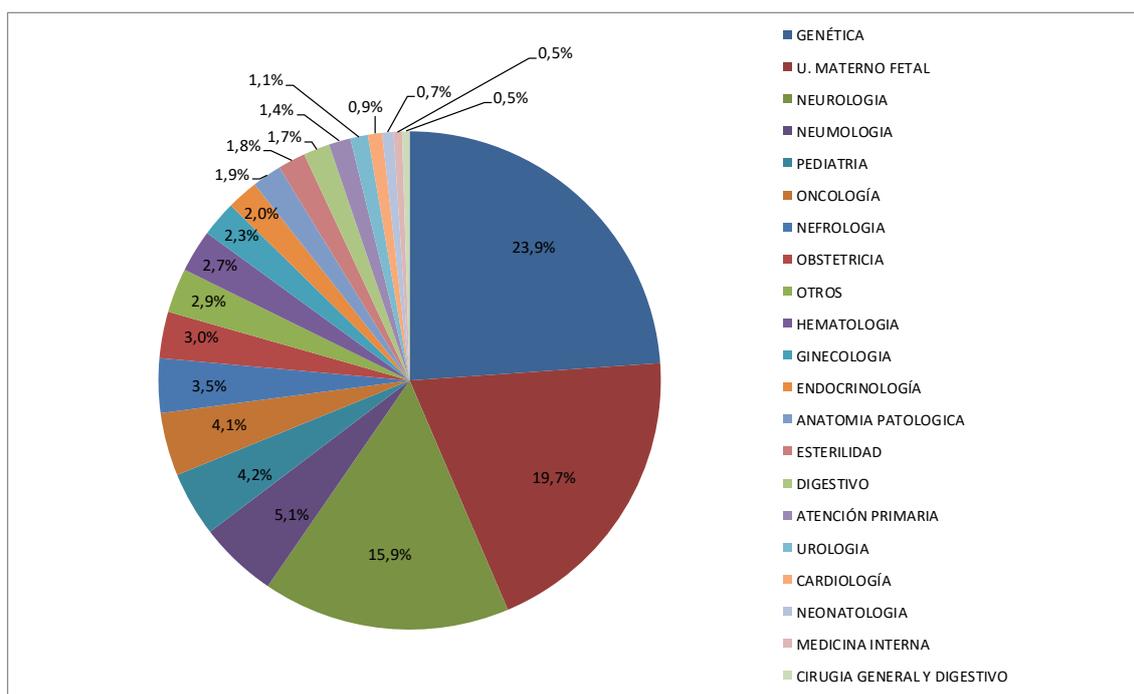


Figura 3. Porcentaje de solicitudes recibidas desde distintos Servicios sanitarios

Para el abordaje genético y genómico de estas peticiones se han solicitado 5134 pruebas correspondientes a 11 tipos o técnicas de análisis diferentes (Tabla 2).

Con respecto al año anterior, se ha producido un descenso del 73% en las peticiones de cribado de las mutaciones más frecuentes de la Fibrosis Quística por la derivación de estos estudios desde la Unidad de Reproducción Asistida a un laboratorio externo, a partir de julio 2019. Ya en el año pasado se registró un descenso del 36% respecto al año anterior en este tipo de peticiones (reflejo de la externalización de esta prueba en el período desde julio a diciembre). Estos datos reflejan que el descenso observado durante el 2020 ha sido proporcional y la tendencia ha sido similar a la observada en el último semestre del 2019, teniendo en cuenta además la situación de pandemia. Por tanto, no se ha reducido sustancialmente respecto al último período de 2019 el número de estudios de FQ asumidos por el Centro durante el último año, que incluyen: 1) el estudio confirmatorio mediante la secuenciación completa del gen CFTR de casos positivos detectados mediante cribado en laboratorios externos; 2) el análisis y asesoramiento genético de otros familiares portadores de la mutación o mutaciones en el gen; 3) y el despistaje de mutaciones en

CFTR en parejas de portadores de FQ. La externalización del cribado de mutaciones en CFTR se produjo con el objetivo de que el personal del laboratorio centrara su actividad en el diagnóstico de las enfermedades raras y pudiera asumir la creciente demanda de estudios genómicos mediante NGS.

Cabe destacar el incremento de estudios mediante NGS durante los dos últimos años (15%), que ha conllevado a un importante aumento de estudios de secuenciación Sanger para la confirmación de las variantes genéticas detectadas (17% de incremento con respecto al año anterior). A pesar de que el estudio molecular de la mayoría de genes se aborda mediante paneles dirigidos de NGS, se observa, sin embargo, un aumento (33%) en el número de análisis de genes completos por secuenciación Sanger. Esto se debe, principalmente al aumento de peticiones de estudio en algunos genes, como *MECP2* por parte del Servicio de Neuropediatría, para el diagnóstico de discapacidad intelectual; o *PTEN*, para el diagnóstico diferencial de los síndromes de sobrecrecimiento. Estos genes no se incorporaron en el primer diseño del panel de NGS de Enfermedades Raras. El aumento en el número de peticiones de estudio de estos y otros genes ha motivado el que se haya rediseñado este panel (Genética Médica 1 v.2, con 108 genes), incorporando nuevos genes cuya solicitud de estudio se ha incrementado en los últimos meses. Adicionalmente, se ha creado otro panel de captura independiente (panel de Genética Médica 2, 84 genes) que incluye, además de nuevos genes, otros genes que con anterioridad se analizaban mediante secuenciación Sanger o mediante otros sistemas (*CFTR*, *MYOT*, *ATP7B*, *MEFV*, etc.). La implementación de estos dos nuevos paneles permitirá el estudio de nuevas patologías de origen genético con un mayor rendimiento, aumentando en número de patologías analizables en nuestra cartera de servicios.

El número total de pruebas solicitadas ha sido un 15,6% menos que el año anterior, debido a la reducción de actividad en algunos servicios peticionarios como motivo de la situación de pandemia originada por el COVID-19. No ocurre lo mismo en el caso de las pruebas de QF-PCR, que han experimentado un aumento del 11% durante el año 2020; ya que se tratan de pruebas diagnósticas urgentes que no se interrumpieron durante este periodo.

Tabla 2. Pruebas solicitadas agrupadas en 11 tipos o técnicas de análisis.

GRUPOS DE PRUEBAS	Pruebas solicitadas 2019	Pruebas solicitadas 2020
MLPA	670	459
Sanger. Secuenciación completa	132	175
Secuenciación mutación conocida	1048	1223
MS-MLPA	352	311
QF-PCR	1010	1124
NGS captura	592	547
NGS multiplicom	88	65
Mutación prevalente FQ	988	263
TP-PCR-FX	168	122
Microdelec Y	17	8
Fragmentos PCR	1022	837
TOTAL	6087	5134

ACTIVIDAD SEGÚN MOTIVO DE REFERENCIA

Los casos solicitados y analizados durante el año 2020 para el diagnóstico de las distintas enfermedades genéticas incluidas en la cartera de servicios se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 3: Peticiones de estudios según motivo recibidas y analizadas en 2020

PATOLOGIA MOLECULAR/ SÍNDROMES GENÉTICOS	Solicitados	Analizados	Positivos
Aarskog-Scott (FGD1)	3	3	0
Acondroplasia (FGFR3)	14	13	2
Alagille (JAG1, NOTCH)	1	1	0
Alport (COL4A5, COL4A4, COL4A1, COL4A3)	125	124	51
Angelman (del/dup15q11-q13.UBE3A)	6	6	1
Beckwith Wiedemann (KCNQ1OT1, H19 y CDKN1C)	33	33	2
Beta Talasemia	4	0	0
Borjeson-Forssman-Lehmann (PHF6).	2	2	1
Cardiopatías (mutación familiar conocida)	9	8	0
Cavernomatosis cerebral (CCM2, KRIT1, PDCD10)	21	21	7
Charcot Marie Tooth (PMP22)	27	27	7
Clouston (GJB6)	1	1	0
Deficiencia de la VLCAD/Carnitina	2	2	0
Disomía Uniparental Cromosoma 15	1	1	0

Displasias Ectodérmicas (EDA,EDAR,EDARAR,WNT10A)	10	6	3
Displasias Ectodérmicas (otros genes)	5	3	5
Disqueratosis congénita	1	1	0
Distrofia Miotónica de Steinert (DMPK)	26	22	13
Distrofia Muscular de Becker (DMD)	1	1	0
Distrofia muscular de cinturas por deficiencia de Miotilina (MYOT)	12	12	7
Distrofia Muscular de Duchenne (DMD)	31	27	6
Distrofia muscular Oculofaríngea (PABP2)	11	10	1
Ehlers-Danlos(COL5A1, COL5A2, TNXB, COL3A1, PLOD1, COL1A1, COL1A2, ADAMTS2, B3GALT6)	28	26	2
Esclerosis Tuberosa (TSC1, TSC2).	11	11	1
Exostosis cartilaginosa múltiple/ostecondromas múltiple (EXT1, EXT2)	2	2	4
Galactosemia (GALT)	0	0	0
Fibrosis Quística (CFTR)	381	277	5
Fiebre Mediterránea Familiar (MEFV)	24	23	1
Gitelman (SLC12A3)	1	1	0
Guion-Almeida. Dysostosis Mandibulofacial con microcefalia (MFDM, EFTUD2)	1	1	0
Ictiosis ligada al X (STS)	0	0	1
Inactivación Cromosoma X	35	32	6
Incontinencia Pigmenti (IKBKG)	1	1	1
Kallmann (KAL1)	1	1	0
KBG (ANKRD11)	2	2	1
Marfan. Dilatación de aorta (FBN1,TGFBR1,TGFBR2,SKI,ADAMTSL4,FBN2,MYH11,ACTA2,SMA D3,MYLK,TGFB2,TGFB3,PRKG1,MFAP5,MAT2A)	26	21	5
METABOLOPATIAS (ACAD8, ACADS, ACADSB, ACAT1, MCCC1, MCCC2, HMGCL, BTD)	20	18	1
Microdelección 22q11	3	3	0
Microdelección cromosoma Y	7	7	0
Neurofibromatosis 1 (NF1, SPRED1)	92	90	0
Neurofibromatosis 2 (NF2)	2	2	0
Noonan (PTPN11)	11	9	4
Oligodendroglioma(Delección 1p/19q por MLPA (somática))	70	70	0
Osteodistrofia hereditaria de Albright (y otros) GNAS	5	5	0
Pancreatitis Crónica Hereditaria (PRSS1 y SPINK1)	3	3	0
Poliquistosis renal (PKD1, PKD2, PKHD1, HNF1B)	109	107	43
Porfiria (ALAD, HMBS, UROS, UROD, CPO, PPOX, FECH, ALAS1, ALAS2).	4	1	0

Porfiria Aguda Intermitente (HMBS)	22	18	3
Prader-Willi (del/dup y metilación 15q11-q13)	48	47	5
QF-PCR para aneuploidías más frecuentes (prenatal y postnatal)	986	959	92
Quistes renales y diabetes-MODY (HNF4A, GCK, HNF1A...	3	3	0
Rasopatias (vía RAS/MAPK)	35	27	0
Rett (MECP2)	12	10	1
Rubinstein Taybi (CREBBP/EP300)	6	5	1
Silver Russell (KCNQ10T1,H16 y CDKN1C)	17	16	0
Simpson-Golabi-Behmel (GPC3, GPC4, NSD1, NFIX, EZH2, CDKN1C)	8	8	1
Sotos (NSD1)	2	2	0
Stickler (COL2A1, COL11A1, COL11A2, LOXL3, COL9A1, COL9A2, COL9A3)	18	18	7
Talla baja idiopática (SHOX)	73	71	9
Telangiectasia Hereditaria hemorrágica tipo1/2/juvenil RenduOsler Weber ACVRL1, ENG, SMAD4, GDF2	10	10	0
Townes-Brocks (SALL1,SALL4)	3	3	1
Wilson (ATP7B)	7	7	
X Frágil (FMR-1)	741	737	7
Confirmación CNV Array	8	7	0
Estudio de segregación/variante familiar conocida	78	66	10
Sospecha defectos de la metilación	42	42	4
Otros estudios genéticos	109	102	9
TOTAL	3413	3195	331
SINDROMES DE PREDISPOSICIÓN AL CANCER HEREDITARIO			
Cáncer de Mama y Ovario (BRCA1, BRCA2, PALB2, STK11)	4	4	
CANCER FAMILIAR	67	67	
Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1)	6	6	
MEN2A (RET)	12	12	
Paranglioma-Feocromocitoma (SDHA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD, MAX, TMEM127, VHL, NF1, RET, FH)	20	20	
Poliposis Adenomatosa Familiar (APC, POLD1, POLE, MUTYH, NTHL1, GREM1)	82	79	
Síndrome de Cowden (PTEN)	32	32	
Síndrome de Lynch (MLH1, MLH3, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM)	119	119	
Síndrome Li-Fraumeni (TP53)	5	5	
Síndrome Peutz-Jeghers (STK11)	2	2	
TOTAL (Cáncer)	349	346	
TOTAL: S. GENETICOS + PREDISPOSICIÓN CÁNCER	3762	3541	

ESTUDIOS NGS

Panel Secuenciación gen CFTR	38	38
Panel secuenciación gen MEFV	21	21
Panel secuenciación gen DMD	2	2
NGS Enfermedades raras (Panel Genética Médica 1)	335	377
NGS Cáncer Hereditario	195	308
TOTAL (NGS)	591	746

El porcentaje de peticiones recibidas según motivo de estudio ha sido un 16% inferior respecto al año pasado, y el de estudios realizados aproximadamente un 17% inferior. En el caso del estudio de la talla baja idiopática, los estudios moleculares por MLPA se han visto reducidos por la decisión de no realizar esta prueba cuando al paciente se le había realizado previamente un estudio de arrayCGH. Por el contrario, se han mantenido, e incluso aumentado en algunos casos, el número de peticiones determinados motivos de estudio, como son los defectos de impronta (Prader-Willi/Angelman, Beckwith Wiedemann e inactivación del cromosoma X), y otros estudiados mediante panel de NGS (Allagille, Ehlers-Danlos, Esclerosis Tuberosa, Neurofibromatosis, Rasopatías, RenduOsler Weber y las Enfermedades Renales Hereditarias).

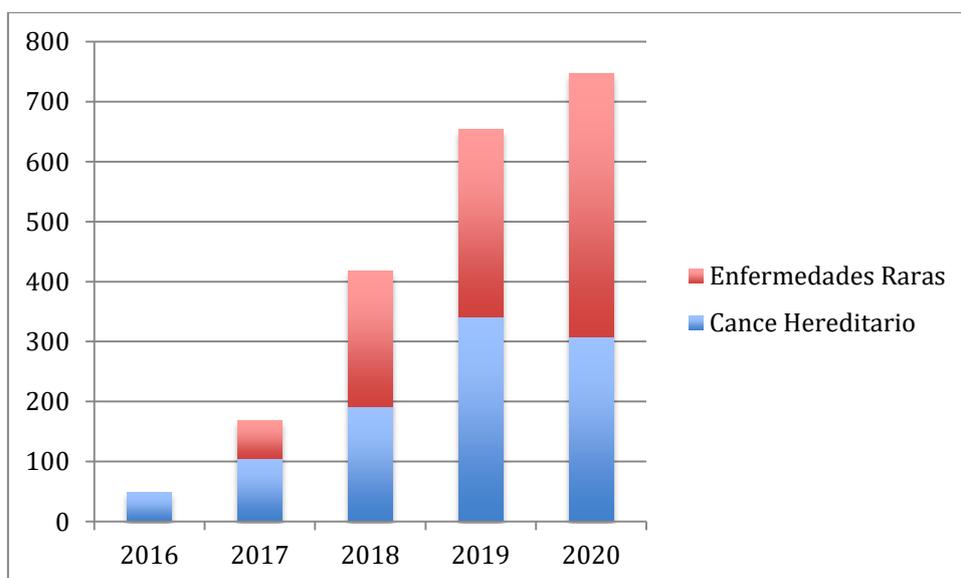
Se han identificado un total de **331** alteraciones moleculares o variantes genéticas causantes de enfermedad (excluidos síndromes de predisposición al cáncer hereditario), además de la detección de portadores de diferentes trastornos de origen genético. Al tratarse de patologías con base genética y 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. Este registro, junto con el enriquecimiento de nuestra base de datos interna de variantes identificadas mediante NGS, ha posibilitado la realización de numerosos estudios de co-segregación familiar que han permitido, en muchos casos, atribuir o por el contrario descartar, un efecto patogénico de las variantes “de significado clínico incierto”, haciendo posible un adecuado asesoramiento genético para las familias y contribuyendo al conocimiento general de la enfermedad.

ANÁLISIS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA

A pesar del descenso general observado en el número de pruebas solicitadas durante el último año, los estudios de NGS realizados para el diagnóstico de Enfermedades Raras han incrementado considerablemente (57%). La adquisición de un robot para la generación automatizada de librerías y la experiencia adquirida en los últimos años en la tecnología de secuenciación masiva y en el análisis e interpretación de resultados derivados de esta técnica, nos ha permitido agilizar y aumentar el número de estudios realizados mediante este panel.

La consolidación del grupo pluridisciplinar de Enfermedades Renales Hereditarias (que incluye a los Servicios de Nefrología de distintos Hospitales de toda la Región de Murcia, a la Unidad de Genética Médica y al CBGC) queda patente con el estudio mediante NGS de más de 250 pacientes desde su creación. Esto ha supuesto en el último año un aumento en el número de estudios genéticos solicitados para el diagnóstico del Síndrome de Alport y de la Poliquistosis Renal (47% y 49%, respectivamente, tabla 3), ya que son las indicaciones de estudio más frecuentemente solicitadas por los especialistas pertenecientes a este grupo pluridisciplinar de “Nefrogenética”. Además, debido al incremento en la demanda del estudio de otros genes implicados en otras nefropatías, se han incorporado 7 genes adicionales en el nuevo diseño del panel de Genética Médica 1 (v.2).

Figura 4: Estudios genómicos realizados mediante NGS



Desde la implementación del panel de NGS para el diagnóstico de Enfermedades Raras en el 2018 se han analizado 568 casos, identificándose la causa de la alteración en un total de 144 de ellos, ofreciendo una tasa diagnóstica global del 25% (no se incluyen las variantes de significado clínico incierto), aunque se observa mucha heterogeneidad entre las distintas patologías analizadas en el panel. Estas diferencias se deben en parte al menor número de solicitudes de estudio para determinadas enfermedades, bien porque son menos prevalentes (como puede ser el síndrome KBG) o porque determinadas patologías tienen un primer abordaje que no incluye el análisis por panel. Esto ocurre, por ejemplo, con el gen SHOX, que se aborda principalmente mediante MLPA, debido a que las alteraciones más frecuentes en este gen son deleciones o duplicaciones; o con la mutación prevalente en acondroplasia, de la que se hace un primer abordaje por Sanger.

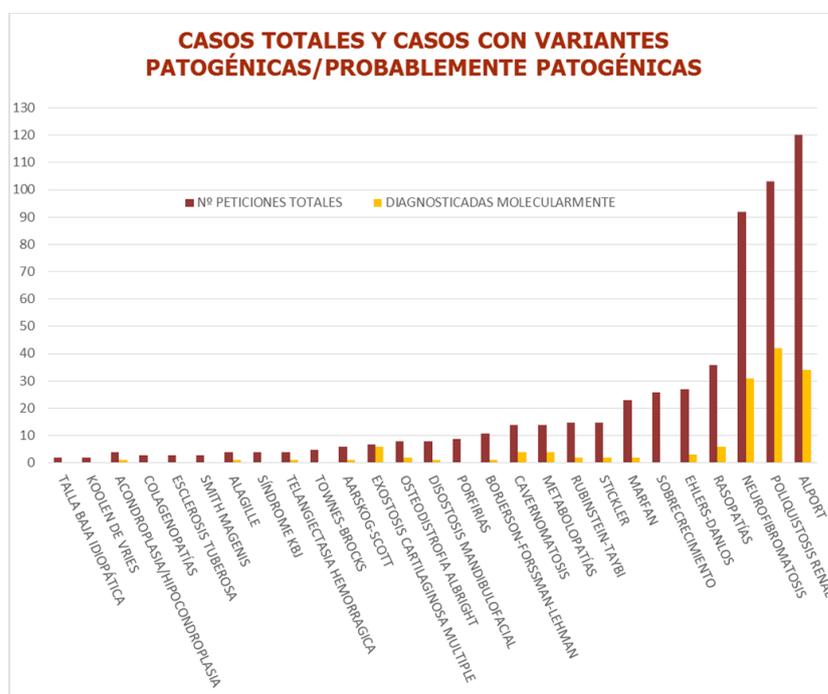
A excepción de la Exostosis Cartilaginosa Múltiple, enfermedad con muy baja prevalencia donde hemos observado elevado rendimiento diagnóstico (86%) con nuestro panel, la mayor proporción de casos diagnosticados los encontramos en las patologías que mayor prevalencia presentan en nuestra población, como ocurre con las enfermedades renales hereditarias (Alport y Poliquistosis Renal) con una tasa diagnóstica del 41 y 28%, respectivamente. La Neurofibromatosis es también una de las Enfermedades Raras más frecuentes y también es de las que mayor rendimiento diagnóstico han presentado con nuestro panel, con un 34% de los casos caracterizados.

También se hemos tenido tasas diagnósticas relativamente buenas para la cavernomatosis cerebral hereditaria (con una prevalencia alta en la población y con una porcentaje 30-60% de CNVs) y para distintas metabolopatías; si bien es cierto que en este último caso casi siempre vienen indicadas tras haberse observado una alteración en los niveles bioquímicos en la prueba de cribado neonatal, por lo que el análisis viene muy orientado.

Las tasas diagnósticas más bajas las obtenemos en las enfermedades menos frecuentes y con enfermedades sindrómicas que tienen una clínica más inespecífica.

MOTIVO ESTUDIO	Nº PETICIONES TOTALES	DIAGNOSTICADAS MOLECULARMENTE	RDTO. DIAGNÓSTICO
TALLA BAJA IDIOPÁTICA	2	0	0%
KOOLEN DE VRIES	2	0	0%
ACONDROPLASIA/HIPOCONDROPLASIA	4	1	25%
COLAGENOPATÍAS	3	0	0%
ESCLEROSIS TUBEROSA	3	0	0%
SMITH -MAGENIS	3	0	0%
ALAGILLE	4	1	25%
SÍNDROME KBJ	4	0	0%
TELANGIECTASIA HEMORRAGICA	4	1	25%
TOWNES-BROCKS	5	0	0%
AARSKOG-SCOTT	6	1	17%
EXOSTOSIS CARTILAGINOSA MULTIPLE	7	6	86%
OSTEODISTROFIA ALBRIGHT	8	2	25%
DISOSTOSIS MANDIBULOFACIAL	8	1	13%
PORFIRIAS	9	0	0%
BORJERSON-FORSSMAN-LEHMAN	11	1	9%
CAVERNOMATOSIS	14	4	29%
METABOLOPATÍAS	14	4	29%
RUBINSTEIN-TAYBI	15	2	13%
STICKLER	15	2	13%
MARFAN	23	2	9%
SOBRECRECIMIENTO	26	0	0%
EHLERS-DANLOS	27	3	11%
RASOPATÍAS	36	6	17%
NEUROFIBROMATOSIS	92	31	34%
POLIQUISTOSIS RENAL	103	42	41%
ALPORT	120	34	28%
TOTAL	568	144	25%

Rendimiento diagnóstico del panel Genética Médica 1, por motivo de estudio



Adicionalmente, 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

VI ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD

Desde el año 2014, el CBGC es un laboratorio acreditado por ENAC bajo la norma de ISO15189 de Laboratorio Clínico. El grupo de trabajo formado por los distintos responsables de calidad, realiza un seguimiento cuatrimestral de los indicadores y una revisión anual del Sistema de Gestión de la Calidad por la Dirección. El Anexo Técnico de los ensayos acreditados puede consultarse en la intranet de Arrinet y en la página web de murciasalud

Acreditación


Entidad Nacional de Acreditación

Otorga la presente / Grants this

ACREDITACIÓN
1117/LE2154

a la entidad técnica / to the technical entity

CENTRO DE BIOQUÍMICA Y GENÉTICA CLÍNICA

Según criterios recogidos en la Norma UNE-EN ISO 15189, para la realización de análisis definidos en el ANEXO TÉCNICO adjunto.
According to the criteria in UNE-EN ISO 15189 for the performance of analysis as defined in the attached Technical Annex.

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


D. José Manuel Prieto Barrio
Presidente

La acreditación mantiene su vigencia hasta notificación en contra. Este documento no tiene validez sin su correspondiente anexo técnico, cuyo número coincide con el de la acreditación.
La presente acreditación y su anexo técnico están sujetos a modificaciones, suspensiones temporales y retirada. Su vigencia puede confirmarse en www.enac.es.

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

ENAC es firmante del Acuerdo Europeo de Reconocimiento Mutuo firmado entre Organismos Nacionales de Acreditación (www.european-accreditation.org).
ENAC is signatory of the European Recognition Agreement signed among National Accreditation Bodies (www.european-accreditation.org)

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

Código Validación Electrónica: a84Z59b7Ah929Z8dq
La vigencia de la acreditación y del presente certificado puede confirmarse en <http://www.enac.es/web/enac/validacion-electronica> o haciendo clic aquí

PROGRAMAS DE INTERCOMPARACION

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

Tabla 1. Programas de Intercomparación del área de Citogenética

ORGANIZADOR	GenQA (Genomics Quality Assessment)	GenQA	GenQA	GenQA
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

*Anteriormente se denominaba CEQA (Cytogenetic European Quality Assessment)

Tabla 2. Programas de Intercomparación del área de Metabolopatías

ORGANIZADOR	PROGRAMA	MAGNITUDES	INCIO	FRECUENCIA
CDC	NSQAP	Aminoácidos: Phe, Tyr, Leu, Val, Met, Arg, Cit, SUAC, Ala, Gly, Orn	2007	Semestral
		Acilcarnitinas: C0, C2, C3, C3DC+C4OH, C4, C5, C5:1, C5DC, C5OH, C6,C8, C10, C12, C14, C14:1, C16, C16OH, C18, C18OH	2007	
		Hormonas: TSH, T4	2007	
		IRT	2007	
	NSQAP (proeficiency)	Aminoácidos: Phe, Tyr, Leu, Val, Met, Arg, Cit, SUAC.	2007	Cuatrimestral
		Acilcarnitinas: C0, C2, C3, C3DC+C4OH, C4, C5, C5:1, C5DC, C5OH, C6,C8, C10, C10:1, C10:2, C14, C14:1, C16, C16OH, C18, C18:1, C18OH	2007	
		Biotinidasa	2010	
		T4, TSH	2007	
		IRT	2007	
ERNDIM	QALTIEM	Amino acids in plasma (≈30 Aminacidos)	1998	8 muestras al año
		Quantitative Organic Acids in urine (≈ 15 ácidos orgánicos)	1998	8 muestras al año
		Qualitative Organic Acids in Urine Barcelona	1998	9 muestras al año
		Qualitative Blood Spot Acylcarnitne Roma	2008	6 muestras al año
CHHCL	PGECLCEN	Aminoácidos: Phe, Tyr	2019	Bimensual
		Acilcarnitinas: C0, C2, C3, C4, C5, C5DC, C6, C8, C10, C14, C16, C18	2019	Bimensual
		TSH	2019	Bimensual
		IRT	2019	Bimensual
		Anemia Falciforme: HbF, HbA, HbS, HbC, HbD, HbE	2019	Bimensual
SIMMESN	MSITA (proeficiency)	Aminoácidos y Acilcarnitinas	2019	Cuatrimestral

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

ERNDIM: European Research Network for Diagnosis of Inherited Diseases of Metabolism.

CHHCL: Centro de Hemoterapia y Hemodonación de Castilla y León.

SIMMESN: Società Italiana per lo Studio delle Malattie Metaboliche Ereditarie e lo Screening Neonatale.

NSQAP: Newborn Screening Quality Assurance Program.

QALTIEM: Quality Assurance in Laboratory Testing for IEM.

PGECLCEN: Programa de Garantía Externa de Calidad para Laboratorios de Cribado NeoNatal.

MSITA: Italian Working Group on Mass Spectrometry

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"> -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) -Enfermedad de Wilson, gen ATP7B (inicio 2016) -S. Beckwith Wiedemann/Silver Russell (2017) -Distrofia Muscular de Steiner (2017) 	-Fibrosis Quística	-QF-PCR
FRECUENCIA	Anual	Anual	Anual

INDICADORES DE CALIDAD

1. INDICADORES DE CALIDAD DEL PROGRAMA DE CRIBADO NEONATAL DE LA REGIÓN DE MURCIA.

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

A lo largo de 2020 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.

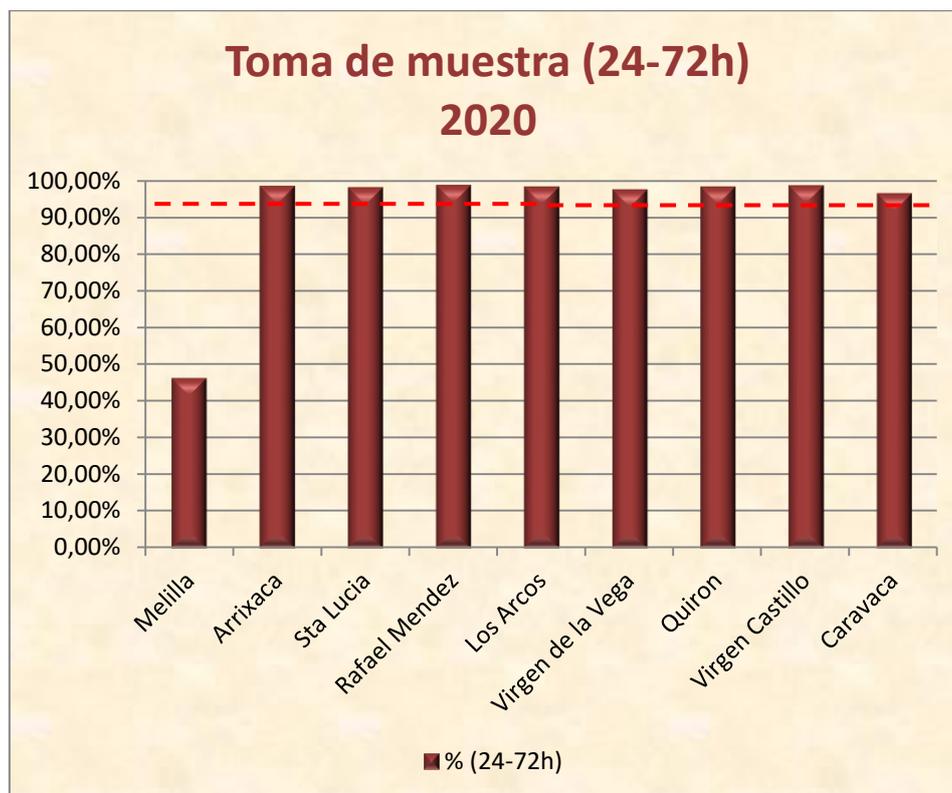
El valor global alcanzado para este indicador de calidad para el 2020 ha sido:

Región de Murcia 2020:	98.31%
Melilla 2020:	46.26%

Respecto a 2019, este indicador mejoró ligeramente (0.28%) en las muestras recibidas de la Región de Murcia manteniéndose dentro del nivel aceptable y también ha mejorado un 15.05% en las muestras procedentes de la Ciudad Autónoma de Melilla.

Desglosado por hospitales sería como en la figura 8

Figura 8: 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 2020 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2020:** 0.82%
- ✓ **Melilla 2020:** 6.09%

Este indicador ha mejorado un 37.40% respecto al año 2019, acercándose al nivel óptimo 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 18.02% 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 9. 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 2020 ha sido:

- ✓ **Región de Murcia 2020:** 94.96% < 4 días
- ✓ **Melilla 2020:** 28.31% < 4 días

La muestra de sangre impregnada en papel se envía desde las distintas maternidades de la Región de Murcia. Este indicador ha empeorado (un 1.11%) respecto a 2019, bajando ligeramente del 95%, que se considera como nivel aceptable por el documento del Ministerio. Con respecto a la Ciudad Autónoma de Melilla este indicador también ha empeorado un 27.52%, estando aún lejos de alcanzar el nivel aceptable para este indicador. Este empeoramiento del indicador se debe al proceso de confinamiento que se produjo durante el Estado de Alarma que se decretó como consecuencia de la situación de pandemia que vivió España por el COVID-19.

Figura 10. 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.

Tabla 10. Indicadores de calidad durante el 2020

INDICADORES 2020	primer cuatrimestre 2020	segundo cuatrimestre 2020	tercer cuatrimestre 2020
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)	98.80%	97.78%	98.30%
1,c. calidad de la muestra (% de muestras no válidas)	1.41%	0.97%	1.40%
1,d trazabilidad (% de muestras de las que se conoce el resultado final del proceso)	97.95%	97.20%	98.99%
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)	90.93%	93.41%	92.59%
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))	94.64%	95.44%	94.77%
3,a tiempo de respuesta del laboratorio (% de muestras finalizadas (con fecha de conclusión para el ms) a los 3 días de haberse recibido	99.86%	99.90%	97.46%
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)	92.78%	96.48%	91.58%
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)	35.05%	43.66%	32.33%
4,b remisión desde el laboratorio de cribado a la unidad clínica de seguimiento	100	100	100

2.- INDICADORES DE CALIDAD DEL ÁREA DE CITOGÉNÉTICA.

Los objetivos marcados para cariotipo convencional son:

1. Para el indicador analítico **“fallo de crecimiento celular”**, el objetivo marcado es de < 2% para los tres tipos de muestra. Este objetivo se ha basado en las guías europeas que establecen una tasa de éxito mínima del 98% para sangre periférica, líquido amniótico y cultivo largo de vellosidad corial (*“General Guidelines and Quality Assurance for Cytogenetics”*. European Cytogeneticists Association Newsletter. No. 29 January 2012).
2. Para el indicador de **“calidad/estudio insuficiente”**, el objetivo marcado es < 2% para los tres tipos de muestra. Este indicador es difícil de valorar puesto que el nivel de bandas y cantidad de metafases establecidas para realizar el estudio completo (según el tipo de muestra y motivo de la solicitud) no solo depende de los procedimientos analíticos sino también de la calidad y cantidad de la muestra recibida.
3. Para el indicador del cumplimiento del **“tiempo de respuesta”**: Objetivo deseable: 95% para los tres tipos de muestra respecto al tiempo establecido en la cartera de servicios del Centro y PNT CIT/5, de 60 días para el postnatal, de 21 días para líquido amniótico y de 25 días para vellosidad corial.
4. Para el nuevo indicador **“repetición de siembra”** se establece como objetivo deseable una tasa < 4 %, aunque es un indicador difícil de valorar ya que depende de muestra recibida, tanto cuali- como cuantitativamente.

Y para la técnica de arrayCGH:

5. Para el indicador de **“repetición de arrayCGH”**, el objetivo marcado para los tres tipos de muestras es < 4%. Este indicador, que son las repeticiones que por cualquier causa supongan una nueva prueba de arrayCGH en la petición sin necesidad de nueva muestra de ADN, evalúa técnicamente el proceso o procedimiento analítico del ensayo, bien en su totalidad o en una muestra aislada del mismo.
6. Para el indicador de **“requiere cultivo/nueva extracción”**, el objetivo marcado es < 2% para muestras de sangre y < 10% para muestras prenatales. A diferencia del anterior, este indicador evalúa aquellas repeticiones que sí suponen una nueva muestra de ADN, bien desde cultivos celulares o nuevas

extracciones de sangre, y por tanto va a depender de la calidad y/o cantidad del ADN extraído, y en última instancia de las condiciones de la muestra inicial. Por éste motivo es de difícil valoración.

7. Para el indicador del cumplimiento del **“tiempo de respuesta”**, se establece como objetivos deseables:
 - 80% de cumplimiento para arrayCGH prenatal, respecto al tiempo establecido de 10 días en la cartera de servicios, donde se especifica que “El tiempo de respuesta del arrayCGH prenatal puede ser mayor si se requiere obtener muestra de ADN a partir de cultivo celular”
 - 95% para arrayCGH postnatal respecto al tiempo de respuesta establecido en la cartera de servicios, la cual se actualizó en julio de 2020 pasando de 60 días a 45 días.

3.- INDICADORES DE CALIDAD DEL ÁREA DE GENÉTICA MOLECULAR

En genética molecular se establecen los siguientes objetivos para los indicadores de calidad:

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 y NGS
2. Porcentaje de incidencias de repeticiones de análisis (en base al “nº de casos con fallo de amplificación”). Objetivo deseable: < 4 % por tipo de prueba
3. “Porcentaje de incidencias en la filiación de muestras y extracción de ADN” (en base al nº de muestras o peticiones cursadas con incidencias). Objetivo deseable: <3 %.

En la evaluación de los indicadores de calidad del laboratorio del CBGC durante el periodo 2020 con respecto al año anterior, se ha podido comparar que:

1. El número total de pruebas solicitadas durante el último año ha descendido levemente (15%).
2. Se han incrementado las pruebas de QF-PCR y secuenciación Sanger.
3. Han disminuido notablemente las pruebas para el screening de mutaciones más frecuentes de la Fibrosis Quística, revelando las consecuencias de la política del centro al externalizar esta prueba.

Las evaluación de todos estos objetivos e indicadores está recogida en el Acta de Revisión del Sistema de Calidad del 2020 ,de fecha 05/03/2021

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 INVESTIGACIÓN

- **Proyecto FIS (Código: Nº PI17/00796)**. “Implementación de la secuenciación masiva en el diagnóstico e identificación de nuevos genes en la Displasia Ectodérmica”. Instituto de Salud Carlos III. 1 de enero 2018- 31 de diciembre 2020. Colaboran: M^a Carmen Martínez, Pablo Carbonell, Guillermo Glover, Juan Antonio Bafalliu, Ascensión Vera, Isabel Lopez y Gloria Soler. 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.

COLABORACION EN ENSAYO CLINICOS Y OTROS PROYECTOS

- La Sección de Citogenética participa en el “Ensayo clínico en fase I prospectivo, unicéntrico, abierto, no aleatorizado, para evaluar la infusión intravenosa de células mesenquimales de médula ósea autólogas fucosiladas como terapia en pacientes con osteoporosis establecida con fractura de bajo impacto”. FFIS. Código CSM/OP/2011.
- La Sección de Genética Molecular forma parte del CSUR de Cardiopatías Familiares del Hospital Virgen de la Arrixaca, acreditada como Unidad de Referencia Europea (Heart-GUARD 2016)
- La Sección de Metabolopatías, en colaboración con el Servicio de Pediatría del HCUV Arrixaca, participa en el proyecto KOGNITO. “Efectos de kuvan® sobre niños con Fenilcetonuria”. Y desde el año 2016 en el “European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD)”, con el objetivo de definir algoritmos diagnósticos para estas enfermedades desde la experiencia de los Centros de Cribado Neonatal Europeos

TESIS DOCTORALES Y TFG

- **“Caracterización molecular de pacientes con sospecha clínica de Displasia Ectodérmica Hipohidrótica en la población Española”**. Autora: **M^a Carmen Martínez Romero**. Dirigida por la Dra. Encarna Guillén Navarro y el **Dr. Guillermo Glover López**. Defendida el 7 de octubre del 2020 en la UCAM. Calificación: Cum laude.
- (En curso) **“Aplicación de dos métodos de cuantificación de acilcarnitinas mediante espectrometría de masas en tándem (con y sin derivatización) en muestras de sangre impregnada en papel procedentes del programa de Cribado neonatal de la Región de Murcia para el diagnóstico de defectos de la β -oxidación mitocondrial de los ácidos grasos”** Doctorando: **Jose M^a Egea Mellado**. Dirigida por la **Dra. María Jesús Juan Fita** y Dr. Emilio Fernández Barón
- Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Biología UMU de la alumna María Sánchez García: **“La metilación del DNA y su relación con las enfermedades humanas. Los síndromes de Prader-Willi y Angelman en la Región de Murcia”**. Co-tutora **Gloria Soler**

- Trabajo de Fin de Grado. Facultad de Medicina de la UMU de la alumna Cecilia Carrión Fenoll: **"Relación de la nutrición enteral y parenteral temprana con los niveles de fenilalanina en muestra de sangre del screening neonatal a recién nacidos de muy bajo peso"**. Co-tutora: Inmaculada Gonzalez

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTIFICAS

- Raquel Yahyaoui, Javier Blasco-Alonso, Montserrat Gonzalo-Marín, Carmen Benito, Juliana Serrano-Nieto, Inmaculada González-Gallego, Pedro Ruiz-Sala, Belén Pérez and Domingo González-Lamuño. **Metabolic Serendipities of Expanded Newborn Screening.** *Genes* **2020**, *11(9)*, 1018; doi:10.3390/genes11091018
- Víctor Martínez Jiménez, Ana Noelia Hernández González, Inmaculada López Jiménez, Lidya Rodríguez Pena, Liliana Galbis Martínez, Manuel Santa-Olalla González, Guadalupe Ruiz Merino y Encarna Guillén Navarro. **La importancia del número de antihipertensivos en la progresión de la poliquistosis renal autosómica dominante.** *Revista de la Sociedad Española de Nefrología.* September 2020. DOI: 10.1016/j.nefro.2020.06.003
- P.V. Castillo Dayer, J.E. Ruiz Sara, N. Lozano Rivas, L.F. Linares, A.M. García Hernández, C. Marras Fernández Cid, M.C. Alguero, F. Iniesta Martínez, D. Sánchez Salinas, M.D. López Lucas, M. Rodríguez Valiente, V. Cabañas, D. García Bernal, M.M. Molina, S. López, F. Ramírez Tovar, B. García, M. Espinosa, J. Zamarro, J.A. Olmo Fernández Delgado, F. Ruiz Espejo, E. Doménech, M.D. Morales Cano, F. Guzmán Aroca, J. Becerra Ratia, P.M. Arrabal García, J.L. Peris, J. López Exposito, J.A. Bafalliu, G. Soler, A. Vera, M. Blanquer, J.M. Moraleda y R. Sackstein. P163- **Ensayo Clínico en Fase I: Evaluación de la seguridad de la infusión intravenosa de células mesenquimales de médula ósea autólogas fucosiladas en pacientes con osteoporosis establecida con fractura de bajo impacto. Análisis a los 3 años.** *Reumatología Clínica.* 2020; 16 (Espec Cong):205.
- Riera-Monroig J, Martinez-Romero MC, Alos L, Guillen-Navarro E, Mascaró JM, Jr. Eccrine **Syringofibroadenoma as a clue for the diagnosis of Schopf-Schulz-Passarge syndrome in acquired palmoplantar keratoderma.** *J Cutan Pathol*, 13 May 2020. doi.org/10.1111/cup.13743

COMUNICACIONES A CONGRESOS

European Human Genetic Virtual Conference 2020. 6-9 de Junio de 2020.

- **“A novel pathogenic variant in CLDN10 gene associated with HELIX síndrome”.** Martínez- Romero MC, Ballesta-Martínez MJ, López-González V, Barreda-Sánchez M, Rodríguez-Peña L, Martínez-Menchón MT, Sánchez-Pedreño P, Glover G, Carbonell P, Cabello-Chaves V, Guillén-Navarro E y grupo GIEDE (Grupo de Investigación Español de Displasia Ectodérmica).

XIV Congreso Nacional de Laboratorio Clínico. Congreso virtual LABCLIN. 8-14 nov.2020

- **“Técnica de diagnóstico array-CGH, a propósito de un caso.”** D. Martínez Jiménez, J. A. Bafalliu Vidal, G. Soler Sánchez, I. López Expósito, A. Agirrebaltzategi Revilla, A. Herrera

Díaz, A. Bastida Sáenz, M. Martínez Jiménez

- **“Utilidad de las distintas técnicas de diagnóstico citogenómico en el diagnóstico prenatal y posterior asesoramiento genético. A propósito de un caso”** V. Castillo Guardiola, A. Vera Carbonell, G. Soler Sánchez, J.A. Bafalliu Vidal, L. Velasco Paredes, M. Miguel Celis, M.J. Sánchez Soler, I. López Expósito

- **“Deficiencia de Sulfito Oxidasa por deficiencia del cofactor Molibdeno: A propósito de un caso”.** D. Martínez Jiménez, M.J. Juan Fita, J.M. Egea Mellado, I. González Gallego, A. Agirrebaltzategi Revilla, A. Bastida Sáenz, A. Herrera Díaz, M. Martínez Jiménez.

- **“Insuficiencia Ovárica Primaria por translocación X-Autosoma. Presentación de una serie de 3 casos clínicos”** L. Velasco Paredes, G. Soler Sánchez, A. Vera Carbonell, J. A. Bafalliu Vidal, V. Castillo Guardiola, A. M. Gómez Laencina, M. M. Pascual Díaz, I. López Expósito.

ORGANIZACIÓN Y PARTICIPACIÓN EN ACTIVIDADES FORMATIVAS

Curso de Formación Continuada “ACTUALIZACIÓN EN GENÉTICA CLÍNICA” (**Protocolos y guías de actuación en Genética Clínica**) dirigido a facultativos del Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Acción formativa: E-20- (Gerencia del Área I). Sesiones y ponentes:

- “Valoración de la calidad del ADN sobre los resultados del array-CGH prenatal en el año 2019”. Ascensión Vera
- “Utilización de un panel dirigido de genes para el diagnóstico mediante NGS de enfermedades renales hereditarias. Nuestra experiencia en el CBGC”. Lilian Galbis

- “Resultados de Cribado neonatal de Biotinidasa 2010-2019”. Inmaculada González
- “Diseño ISCA de Agilent para análisis genético por arrayCGH” J. A. Bafallú Vidal
- “Caracterización bioquímica y molecular de los defectos congénitos de la glicosilación”. Maria Jesús Juan Fita
- “Next-generation cytogenomics en medicina genética”. Gloria Soler Sanchez
- “Edición genética con CRISPR para terapia de ER”. Isabel López
- “Utilidad del perfil de acilcarnitinas en plasma para el diagnóstico de Errores congénitos del metabolismo”. Jose Maria Egea Mellado
- “Regulación de la inactivación del cromosoma X y su repercusión clínica”.

M^a Carmen Martínez Romero

Curso teórico-práctico de Formación Continuada: **“Técnicas de diagnóstico en Genética Clínica”**. Parte II. Código: I-20-24792-01. Dirigido a Técnicos Especialistas en Laboratorio de Diagnóstico Clínico e Impartido por el personal TEL y facultativo del CBGC. Profesores TEL: Agustín Parra (Colaborador), Carmen Maria Reche, Susana Frutos, Isabel M^a Salar, Isabel Bocos, Eloy García, Eulalia Moya, M. Carmen Cano, Esperanza Vázquez y Purificación Vicente.

Curso: **“Grupo de trabajo para el seguimiento y mejora de la calidad del CBGC”**. 2^a parte. nº E-20-24643-01. Formado por Lilian Galbis, Jose M^a Egea, M^a Carmen Martínez, Ascensión Vera, Lucia Moral, M. Carmen Bernabé e Isabel López.

Ponencia **“Rendimiento del panel de NGS para el diagnóstico de Enfermedades Raras de mayor demanda en la Región de Murcia”**. XIII Congreso Internacional de Enfermedades Raras. 24,25 y 26 de noviembre de 2020. Impartida por Lilian Galbis

Seminario: **“Enfermedades raras y discapacidad. Diagnóstico genético”**. Guía docente de la asignatura “Enfermería, Discapacidad y Dependencia”. Titulación del Grado de Enfermería. 3 de abril 2020. Impartido por Isabel López.

Seminario: **Genetic Counselling and Prenatal Diagnosis**. Programa de Master y Doctorado: “Biología de la Reproducción en Mamíferos”. Facultad de Veterinaria de la Universidad de Murcia. IVI-Murcia, 6 de Febrero 2020. Impartido M^a Carmen Martínez-Romero.

Webinar **Actualización en Síndrome X Frágil**. Organizado por d'genes. 8 octubre 2020.
Impartido por Guillermo Glover.

ASISTENCIA A CONGRESOS, WEBINARS, SEMINARIOS Y JORNADAS

- **XIV Jornada de Actualización en Genética Humana: Genética y Neurología.** Programa de formación continuada. Toledo (on line). 1 y 2 de Octubre de 2020. (Isabel López, Juan Antonio Bafallú, Gloria Soler, M^a Carmen Martínez-Romero).
- **VIII Jornada de Dismorfología de la SEGCD** (Sociedad Española de Genética Clínica y Dismorfología). ON-line, 30 de septiembre de 2020. (M^a Carmen Martínez-Romero).
- **Jornada INDEPF** (Instituto de Investigación y Desarrollo Social de Enfermedades poco frecuentes). Online "Enfermedades minoritarias un reto no solo diagnóstico" 3 de diciembre de 2020. (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita , Jose M^a Egea)
- **European Human Genetics Virtual Conference 2020.** 6-9 junio. 28 Créditos Europeos CME (ECMEC[®]s).(Isabel López)
- **IX Jornada de Cardiogenética.** 27 de noviembre 2020. (Isabel López)
- **XIII Congreso Internacional de Enfermedades Raras** .Murcia, 24,25 y 26 de noviembre 2020. Miembros del Comité científico. (Isabel López, M^a Carmen Martínez-Romero).
- **III Jornada Fundación Instituto Roche.** “Anticipando la Medicina del Futuro”. 16 diciembre 2020. (Isabel López)
- **Webinar genotipia**
 - “ Test genéticos;¿medicina preventiva o fraude?. 27 mayo 2020 (Isabel López)
 - “Nutrición personalizada: una herramienta clave de prevención en salud pública en tiempos de pandemia”. 28 de mayo 2020 (Isabel López)
 - “NGS en el diagnóstico de enfermedades raras neurodegenerativas” 3 junio 2020 (Gloria Soler, Isabel López)
 - “NGS y su aplicación en oncología”9 junio 2020 (Gloria Soler,Isabel López)
 - “Secuenciación de Genoma Completo (WGS) en el Diagnóstico Rápido de pacientes pediátricos ”. 10 junio 2020 (Gloria Soler, Isabel López)
 - “Tecnologías de secuenciación masiva (NGS) y sus aplicaciones clínicas (Gloria Soler, Isabel López)

- **IFCC Webinars: Expanding Newborn Screening Globally: Reducing Infant Mortality Through Early Diagnosis.** 4 Noviembre 2020. (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita , Jose M^a Egea).
- **Newborn Screening Virtual Summit 2020:** Learn, Share, Develop. 8 Diciembre 2020. (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita, Jose M^a Egea).
- **SSEIM Virtual Symposium Day,** 3 de December 2020. (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita, Jose M^a Egea).
- **Sesiones online organizadas por la Asociación Española para el estudio de Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM):** Actualización en Errores Innatos del Metabolismo. Webinars: (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita, Jose M^a Egea).
 - Acidemia Metilmalónica y Propiónica 23 de junio 2020
 - Aciduria Glutárica tipo I 21 Octubre 2020.
 - Cribado Neonatal Metabólico 16 Diciembre 2020
- Webinar POST WORLD 16th SYMPOSIUM R@REVIEW .14 octubre. 2020. (Inmaculada Gallego, M^a Jesús Juan Fita, Jose M^a Egea)
- Seminarios On-Line NGS-Agilent (M^a Carmen Martínez-Romero, Pablo Carbonell, Guillermo Glover, Liliana Galbis, Gloria Soler):
 - Compartiendo diseños y paneles NGS - redes colaborativas de trabajo 30 junio de 2020
 - Actualización de NGS, del panel custom al genoma 15 julio de 2020

CURSOS REALIZADOS

- Curso AEGH: **Actualización en Genética Clínica: Habilidades para el Asesoramiento Genético.** 3^a Edición. 2019-2020. (Ascensión Vera, Gloria Soler)
- Curso AEGH: **Actualización en Genética Clínica: Habilidades para el Asesoramiento Genético.** 1^a Parte. 2019-2020. (M^a Carmen Martínez-Romero)
- Curso. **Diagnóstico clínico y molecular de las displasias esqueléticas. III jornada de la unidad multidisciplinar de displasias esqueléticas UMDE,** Ed. 03. 5 de febrero de 2020. (M^a Carmen Martínez-Romero).
- **Introduction to Bioinformatics for Medical doctors and other Healthcare professionals EQF level 5.** BioS Consortium. Enero-Mayo 2020. (Juan Antonio Bafallú).

- Curso Genotipia. **Epigenética en Medicina.** (Gloria Soler)

ROTACIONES Y ALUMNOS EN PRÁCTICAS

El Centro realiza **formación docente de Residentes** de distintas especialidades, y de **alumnos en prácticas curriculares** de los grados de Biotecnología y Biología de la UMU y del ciclo formativo de grado superior Laboratorio de Diagnóstico Clínico (Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico).

Durante el año 2020 han rotado los siguientes residentes y alumnos:

- Laura Velasco Paredes, Laura Rosado Jiménez y Marta Expósito García. **Análisis Clínicos HCUVA**
- M^a Dolores Martínez Hernández: **Inmunología HCUVA**
- Daniel Martínez Jiménez: **Análisis Clínicos. H. Vitoria-Gasteiz (OSI ARABA)**
- Carlos Rodríguez Rojas: **Análisis Clínicos. H.G.U. Santa Lucia. Cartagena**
- Ana Ondoño Mayol. **Alumna prácticas externas de Biología. UMU.**