

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN.....	1
2.	OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN	2
3.	DEFINICIONES	2
4.	PRINCIPIOS DE LOS ALCANCES DE ACREDITACIÓN.....	3
4.1.	Alcance fijo:.....	3
4.2.	Alcance flexible:	4
5.	EVALUACIÓN	5

ANEXO I. ALCANCES FIJOS: IDENTIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS EN LOS ALCANCES Y ACCIONES A TOMAR EN CASO DE SER REVISADOS

ANEXO II ALCANCES FLEXIBLES

ANEXO III EXPRESIÓN DE LOS ALCANCES y LÍMITES DE LA FLEXIBILIDAD DE ESTUDIOS GENÉTICOS EN LÍNEA GERMINAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

ANEXO IV PRUEBAS JUNTO AL PACIENTE (POCT)

MODIFICACIONES RESPECTO A LA EDICIÓN ANTERIOR

Se acota la posibilidad de solicitar alcance flexible a laboratorios acreditados (Apdo. 1)

Se modifica la definición de alcance flexible (Apdo. 3)

Se reestructura la cláusula: se modifican las condiciones para acceder al alcance flexible. (Apdo. 4.2)

Anexo II: se incorporan algunos aspectos antes incluidos en 4.2

1. INTRODUCCIÓN

Las actividades para las que un laboratorio clínico está acreditado constituyen el Alcance de acreditación que se describe en un documento público (Anexo Técnico) que acompaña al certificado de acreditación y que debe proporcionar a todos los potenciales usuarios una información clara sobre aquellas actividades para las que el laboratorio ha demostrado competencia técnica. Por ello, en los Anexos Técnicos se incluye una lista pormenorizada de las pruebas para las que el laboratorio ha sido acreditado.

Una vez acreditados, los laboratorios pueden realizar ampliaciones o modificaciones a su alcance solicitando una nueva evaluación por parte de ENAC.

Sin embargo, debido a la constante evolución de las necesidades de los laboratorios clínicos, como son la inclusión de nuevas magnitudes biológicas en su cartera de servicios o la actualización de métodos y equipos, surge la necesidad de establecer mecanismos que permitan que, aplicando los procedimientos adecuados y bajo ciertas condiciones, los laboratorios puedan llevar a cabo estas actividades sin requerir la evaluación previa de ENAC.

Este sistema se recoge en los denominados Alcances flexibles y para ello se desarrollan requisitos específicos que debe cumplir el laboratorio y que le permitirán demostrar, no sólo que dispone de la competencia para realizar una serie de pruebas, sino también que ha establecido un sistema que garantiza que, antes de incorporar una nueva prueba o una modificación que afecta a pruebas ya acreditadas, se han realizado todas las actividades necesarias que garantizan que los informes emitidos bajo acreditación cumplen todos los requisitos establecidos en la norma UNE-EN ISO 15189.

Esta opción solo es aplicable a laboratorios que ya disponen de la acreditación para pruebas y métodos para los que se solicita la acreditación por alcance flexible.

2. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

El objetivo de este documento es establecer las formas de expresión de los alcances de acreditación de los laboratorios clínicos según Norma UNE-EN ISO 15189.

Asimismo, se establecen los requisitos específicos que deben cumplir los laboratorios acreditados que desean expresar parte de su alcance de acreditación como alcance flexible y las actividades de evaluación específicas que ENAC lleva a cabo asociadas a este tipo de alcances.

3. DEFINICIONES

Alcance de la acreditación: actividades específicas de evaluación de la conformidad para las que se pretende o se ha otorgado la acreditación, *UNE-EN ISO/IEC 17011:2017, 3.6*

Alcance flexible: modo de expresar el alcance de la acreditación para permitir a los laboratorios ampliar pruebas o efectuar cambios dentro de una categoría.

Categoría: conjunto de pruebas que pueden agruparse por el método analítico utilizado y por el área de conocimiento (ej.: marcadores tumorales por enzoinmunoensayo, genes relacionados con cáncer hereditario por secuenciación Sanger).

Lista de Análisis Acreditados (LAA): documento elaborado y controlado por el laboratorio, complementario al Alcance flexible, que contiene el detalle de las actividades para las que el laboratorio está acreditado (matrices, pruebas, equipos, métodos).

Método CE-IVD: método comercial que dispone de marcado CE-IVD según el reglamento europeo de productos para diagnóstico in vitro, especificado en las instrucciones de uso del fabricante

Procedimiento interno, también denominado método “in-house” o “laboratory developed test”:

- procedimiento desarrollado por el laboratorio.
- método CE-IVD o procedimiento publicado modificados por el laboratorio o utilizados fuera de su ámbito previsto.
- métodos comercializados únicamente para investigación (research use only, RUO).

Procedimiento publicado: descrito en libros de texto reconocidos, revistas o textos revisados por pares, o en normas o directrices de consenso nacional o internacional, por ejemplo, tinción de Gram, estudios de parásitos por centrifugación-microscopía.

Protocolo reconocido: consenso publicado por las organizaciones científicas competentes en cada caso (ej: CAP, ASM, SEAP, SEIMC) que describe las diferentes etapas de un proceso o estudio diagnóstico (ej. Estudios histopatológicos o bacteriológicos).

4. PRINCIPIOS DE LOS ALCANCES DE ACREDITACIÓN

Los alcances de acreditación incluyen información sobre las actividades para las que el laboratorio ha demostrado competencia. Se podrán expresar como **alcance fijo** o como **alcance flexible** (por categorías).

Un laboratorio puede incluir en un mismo alcance de acreditación actividades mediante alcance fijo y flexible.

4.1. Alcance fijo:

El alcance se configura con los siguientes elementos:

- **Espécimen/muestra.**

Nota: puede haber descripciones que engloben diferentes tipos de muestras (ej.: muestras respiratorias) pero debe tenerse en cuenta que la evaluación incluirá todas las posibles muestras que se ajusten a esta descripción. ej: esputo, broncoaspirado, etc.

- **Pruebas/estudios¹ y método**

- **Procedimiento:** se indica si es método CE-IVD, procedimiento interno, protocolo reconocido, o procedimiento publicado.

Por claridad, se agruparán las pruebas bajo el epígrafe del área de especialización en el que se incluyen las actividades. Ej.: Microbiología, Bioquímica o sub-áreas dentro de éstas, (Bacteriología, Toxicología).

El laboratorio acreditado para un alcance fijo puede ampliar o modificar su alcance solicitando una ampliación a ENAC.

En el **Anexo I** se detalla la identificación de los procedimientos en los alcances y las acciones a tomar en caso de ser revisados.

¹ En adelante el término “prueba” se usa de manera para designar pruebas o estudios

4.2. Alcance flexible:

4.2.1 Expresión del alcance flexible

Los alcances flexibles se estructuran en categorías (véase definición en la cláusula 3) definidas por el laboratorio a partir de los mismos elementos descritos en los alcances fijos pero expresados en forma genérica que delimitan los límites en los que opera la flexibilidad (véase 4.2.2).

Para solicitar que parte o la totalidad de su alcance se exprese en forma de alcance flexible el laboratorio deberá:

- definir una o más categorías que abarquen, cada una de ellas, pruebas de las ya incluidas en su alcance de acreditación
- tener experiencia demostrable en la realización de pruebas en la(s) categoría(s) solicitadas.

La acreditación para alcance flexible implica el compromiso de ofrecer bajo acreditación todos los análisis realizados por el laboratorio dentro de la categoría definida (quedarían fuera los análisis subcontratados) y la LAA deberá estar disponible para los clientes.

Nota: el laboratorio puede, al definir la categoría, excluir ciertos análisis en casos excepcionales y técnicamente justificados.

ENAC evaluará si las categorías definidas por el laboratorio son adecuadas e informará de ello al solicitante.

4.2.2 Límites de la flexibilidad

La flexibilidad dentro de una categoría puede referirse a:

- Flexibilidad en las pruebas/analitos

Permite incluir nuevas pruebas dentro de una categoría definida por el laboratorio siempre que el laboratorio disponga de evidencias de su validez clínica.

- Flexibilidad en los procedimientos

Dependiendo del tipo de procedimiento, la flexibilidad permitirá dentro de cada categoría:

1. Método CE-IVD: realizar cambios de equipo o de kit comercial CE-IVD

2. Procedimiento interno: realizar modificaciones en el procedimiento siempre que no mermen las prestaciones del método ni se cambie el principio de medida.

La flexibilidad no incluye la posibilidad de introducir métodos con principios de medida diferentes de los incluidos en el alcance de la acreditación ni sustituir un método CE-IVD por un procedimiento interno.

El laboratorio podrá solicitar la flexibilidad para cualquiera de los dos elementos de alcance (pruebas o procedimientos/equipos) o para ambos. No es aceptable la flexibilidad para incluir nuevos tipos de espécimen/muestra primaria.

En ningún caso el alcance flexible pretende abrir la posibilidad a la emisión de alcances de acreditación “indefinidos” o “difusos”, pues ello iría en contra del valor añadido que la acreditación debe aportar a los laboratorios y a sus usuarios.

En el **Anexo II** se describen los requisitos que deben cumplir los laboratorios que deseen acreditarse por alcances flexibles-

Dada la complejidad de los análisis realizados mediante secuenciación masiva (NGS) y que la cantidad de información en los alcances es superior a la de otros ensayos, su expresión y límites de la flexibilidad quedan recogidos en el **Anexo III**.

Las particularidades para la expresión de los alcances de las pruebas junto al paciente (POCT) se describen en el **Anexo IV**.

5. EVALUACIÓN

Durante las auditorías de mantenimiento de la acreditación se comprobará la implantación y eficacia del control establecido por el laboratorio para la gestión del alcance flexible. El laboratorio debe evidenciar que mantiene su capacidad técnica y que utiliza el sistema de gestión definido.

Si el laboratorio hubiera emitido informes acreditados sin cumplir los requisitos establecidos en el presente procedimiento, ENAC tomará las medidas que considere oportunas. Asimismo, en función de la naturaleza, implicaciones y gravedad de los posibles incumplimientos detectados (ej.: no conformidades relativas a la verificación/validación de métodos), en lo que respecta a la acreditación por alcance flexible, y sin perjuicio de lo establecido en el procedimiento de acreditación, ENAC podría eliminar la flexibilidad y reducir el alcance si fuera necesario.

La edición en vigor de este documento está disponible en www.enac.es. Las organizaciones acreditadas deben asegurarse de que disponen de la edición actualizada.

Puede enviar a ENAC sus puntos de vista y comentarios en relación con este documento, así como sus propuestas de cambio o de mejora para futuras ediciones, en la siguiente dirección (calidad@enac.es) indicando en el asunto el código del documento.

ANEXO I. ALCANCES FIJOS: IDENTIFICACIÓN DE LOS PROCEDIMIENTOS EN LOS ALCANCES Y ACCIONES A TOMAR EN CASO DE SER REVISADOS

Los tipos de procedimientos para los que se pueden acreditar los laboratorios clínicos son:

- 1) métodos CE-IVD
- 2) procedimientos internos
- 3) protocolos reconocidos
- 4) procedimientos publicados

1. MÉTODOS CE-IVD

1.1. Identificación en el alcance de acreditación

En la columna de Procedimiento se indicará “método CE-IVD” junto con el nombre del equipo analizador/kit comercial y el código del procedimiento que lo desarrolla.

1.2. Acciones a tomar ante revisiones del método

El laboratorio debe establecer un sistema para adecuarse a las nuevas revisiones del método (ej. modificación en la versión de un kit) que debe incluir:

- a) asignar las responsabilidades a personal competente,
- b) identificar los cambios y determinar su repercusión en el método analítico y en los aspectos preanalíticos y postanalíticos,
- c) proceso a seguir para llevar a cabo la adecuación a la nueva versión, incluidas las verificaciones,
- d) cuando sea necesario, establecer el plazo para ajustarse a las nuevas condiciones, en cuyo caso deberá informar a sus clientes y, durante el plazo establecido, no podrá emitir informes acreditados.

El laboratorio deberá mantener un registro de las acciones tomadas para ajustarse a la revisión del método y de las fechas en las que ha empezado a ofrecer análisis respecto a cada revisión.

1.3. Acciones ante cambios de equipos analizadores

Los laboratorios acreditados por alcance fijo podrán incorporar nuevos equipos siempre y cuando sean los equipos identificados en el alcance. Igualmente, deberá aplicar los conceptos descritos en el apartado anterior (1.2 a) hasta d)).

En caso de cambio de analizador, distinto del que se encuentra identificado en el alcance, no podrán emitirse informes acreditados hasta que se haya realizado una evaluación por parte de ENAC, para lo cual se deberá solicitar una ampliación del alcance de acreditación (ver PAC-ENAC apartado 9)

2. PROCEDIMIENTOS INTERNOS

2.1. Identificación en el alcance de acreditación

Se incluye el código del procedimiento interno del laboratorio con su estado de revisión, indicando además “procedimiento interno”. En el caso de emplear kits sin marcado CE-IVD (ej.: RUO) deberá identificarse en el alcance el nombre del kit.

2.2. Acciones a tomar ante revisiones del método

Se consideran revisiones del método aquellas que afectan a sus prestaciones. Las modificaciones de procedimientos por cambios formales no requieren de acciones específicas.

El laboratorio no podrá emitir informes acreditados usando la nueva revisión del método hasta que ésta no haya sido incluida expresamente en su alcance de acreditación.

Por tanto, para modificar técnicamente los métodos deberá solicitar una ampliación a ENAC (ver PAC-ENAC apartado 9) y aportar evidencias de las acciones llevadas a cabo por el laboratorio para justificar que el método mantiene su validez.

3. PROTOCOLOS RECONOCIDOS

3.1. Identificación en el alcance de acreditación

Cuando en el alcance se soliciten estudios o procesos diagnósticos (ej.: estudio anatomopatológico de la mama), en el alcance se indicará “protocolo reconocido” y el código del procedimiento del laboratorio.

En estos casos, los métodos analíticos individuales que forman parte de dichos protocolos (ej.: inmunohistoquímica, pruebas de identificación de bacterias, etc.), se identificarán adicionalmente en el alcance siguiendo las indicaciones anteriores (métodos CE-IVD, etc.).

3.2. Acciones a tomar ante revisiones del método

El laboratorio deberá establecer un sistema para adecuarse a las nuevas versiones de los protocolos de referencia que deberá incluir los aspectos indicados en 1.2 a) a d).

4. PROCEDIMIENTOS PUBLICADOS

4.1. Identificación en el alcance de acreditación

Se utilizará esta denominación para las pruebas que se realizan siguiendo procedimientos ampliamente reconocidos (publicados en libros de texto, revistas, etc.), por ejemplo, tinción de Gram, estudios de parásitos por centrifugación-microscopía... En el alcance se indicará “procedimiento publicado” y el código del procedimiento del laboratorio.

4.2. Acciones a tomar ante revisiones del método

El laboratorio deberá establecer un sistema para adecuarse a las nuevas versiones de los procedimientos publicados, si procede, y que deberá incluir los aspectos indicados en 1.2 a) a d).

ANEXO II. ALCANCES FLEXIBLES

1. REQUISITOS GENERALES

El laboratorio que solicita la acreditación por alcance flexible debe:

- Demostrar experiencia en verificación o validación de métodos analíticos y resultados satisfactorios en las actividades de aseguramiento de la calidad tanto internas como externas dentro de la categoría solicitada.
- Disponer de un sistema de gestión que proporcione confianza en la competencia técnica del laboratorio para realizar todas las actividades que puedan incluirse dentro de la flexibilidad definida.
- Elaborar y mantener actualizada la LAA con las pruebas concretas que ha incorporado, así como los cambios que se hayan podido llevar a cabo.
- Proporcionar a ENAC la información necesaria previamente a cada auditoría de mantenimiento de la acreditación.

2. REQUISITOS DEL SISTEMA DE GESTIÓN

El laboratorio debe adaptar su sistema de gestión para garantizar la gestión adecuada de su alcance flexible y deberá ser acorde con el grado de flexibilidad incluido en alcance de acreditación:

2.1. Documentación que recoja la sistemática para la incorporación de nuevas pruebas y/o la realización de cambios para cada categoría (ej.: en equipos, en kits). El laboratorio debe establecer un sistema que asegure que, antes de la emisión de informes bajo acreditación, se han seguido todos los pasos necesarios para el cumplimiento de todos los requisitos de la norma en cada categoría y deberá incluir:

Fase preanalítica (Ej.: condiciones de la obtención de la muestra, transporte y conservación, criterios de calidad de las muestras/pruebas, hoja de petición)

Fase analítica (Ej.: sistemática de validación o verificación, intervalos de referencia biológicos)

Fase post-analítica (Ej.: criterios para la revisión de resultados, inclusión de comentarios en el informe, etc.).

2.2. Organización y personal: La dirección del laboratorio debe autorizar a las personas técnicamente competentes y asignarles las **responsabilidades** claves para la gestión del sistema, validación/verificación de los métodos y autorización para incluir nuevas pruebas o cambios en la Lista.

2.3. Aseguramiento de la calidad: Se deberán incluir actividades tanto de control de calidad interno como la participación en programas de intercomparación que cubran las pruebas incluidas en la flexibilidad solicitada Ver NT-03.

2.4. Registros: deberán conservarse registros que evidencien las actividades realizadas antes de la emisión de resultados bajo acreditación tras los cambios o incorporaciones realizadas.

Nota: Puede ser útil la utilización de una lista de chequeo o similar que facilite al laboratorio dejar constancia de las evidencias de cumplimiento de los requisitos.

2.5. Sistemas de información (SIL): deberá revisarse si es necesario actualizar los sistemas de información del laboratorio (p.ej. habilitar alta de nuevas pruebas, valores de referencia asociados, etc.) y, si aplica, la conectividad de estos sistemas con los sistemas externos (petición electrónica, visores de resultados del laboratorio, historia electrónica, etc.)

2.6. Auditorías internas y revisión por la dirección: deben incluir la comprobación de la implantación y eficacia del sistema implantado para asegurar la correcta gestión de los alcances flexibles.

3. IDENTIFICACIÓN DE LA FLEXIBILIDAD EN LOS ALCANCES DE ACREDITACIÓN

En el alcance de acreditación se identificará la flexibilidad incluyendo en las columnas correspondientes la referencia (1) o (2) o ambas y las siguientes leyendas:

- (1) Alcance flexible: el laboratorio puede incorporar nuevas pruebas dentro de la categoría y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.
- (2) Alcance flexible: el laboratorio puede cambiar los equipos/kits y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

Además, se incluirá el código que identifica a la LAA correspondiente a la categoría (ej.: Lista de análisis XXX-apartado 1).

Se presentan a continuación ejemplos de flexibilidad.

Ejemplo 1. Flexibilidad únicamente para incorporar nuevas pruebas		
ESPÉCIMEN / MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Suero Plasma	Marcadores tumorales (1) <i>Enzimoimmunoensayo</i>	Método CE-IVD Equipo 3000-WGX Lista de análisis XXX-apartado 1
Suero Plasma	Vitaminas (1) <i>Enzimoimmunoensayo</i>	Método CE-IVD Equipo 3000-WGX Lista de análisis XXX-apartado 1

(1) Alcance flexible: el laboratorio puede incorporar nuevas pruebas dentro de la categoría y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

Ejemplo 2. Flexibilidad únicamente para realizar cambios de equipos/kits con marcado CE-IVD		
ESPÉCIMEN / MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Suero Plasma	Alfafetoproteína Antígeno Carcinoembrionario (CEA) Antígeno Prostático Específico Libre (PSA libre) Antígeno Prostático Específico Total (PSA Total) <i>Enzimoimmunoensayo</i>	Método CE-IVD (2) Lista de análisis XXX-apartado 1

(2) Alcance flexible: el laboratorio puede cambiar los equipos/kits y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

Ejemplo 3: Flexibilidad para incorporar nuevas pruebas y para realizar cambios de equipos/kits con marcado CE-IVD		
ESPÉCIMEN / MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Suero Plasma	Marcadores tumorales (1) <i>Enzimoimmunoensayo</i>	Método CE-IVD (2) Lista de análisis XXX-apartado 1

(1) Alcance flexible: el laboratorio puede incorporar nuevas pruebas dentro de la categoría y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

(2) Alcance flexible: el laboratorio puede cambiar los equipos/kits y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

4. LISTA DE ANÁLISIS ACREDITADOS

La **Lista de Análisis Acreditados** para cada categoría (LAA) contendrá, como mínimo, la siguiente información:

- a) título de la categoría tal y como aparece en el alcance de acreditación
- b) especímenes/muestras
- c) pruebas incluidas en la categoría
- d) métodos de análisis
- e) procedimiento técnico:
 - *método CE-IVD*: se indicará el código del procedimiento y la descripción del equipo y de kit comercial
 - *procedimiento interno*: código del procedimiento y versión en vigor
- f) procedimiento de gestión del alcance flexible aplicable a la categoría (ver 2.1 de este Anexo)
- g) fecha en la que se han empezado a emitir resultados acreditados para cada prueba.

Nota: Los parámetros calculados se incluirán en la LAA, siempre que los cálculos se lleven a cabo utilizando únicamente resultados de pruebas incluidas en el alcance.

Nota: El laboratorio puede elaborar LAA independientes para cada categoría o incluir en una misma LAA todas las categorías, en cuyo caso deberán identificarse separadamente (ej.: diferentes apartados) y de la misma forma que aparecen en el alcance de acreditación.

La LAA debe someterse al control documental del sistema de gestión del laboratorio por lo que deben identificarse la versión y los cambios respecto a la anterior versión del documento.

Dicha lista deberá mantenerse actualizada de forma que se identifiquen los cambios sucesivos que se hagan dentro de la flexibilidad, incluida la fecha del cambio. Por ejemplo, si en el alcance flexible figura la categoría "Marcadores tumorales", en la LAA deberán incluirse todos los marcadores tumorales concretos que el laboratorio realiza bajo acreditación y la deberá ir actualizando a medida que incorpora nuevos marcadores. Asimismo, en el caso de flexibilidad para cambios de equipos/kits, en la LAA deberá mantenerse actualizada dicha información.

El laboratorio debe ser capaz de demostrar si un análisis concreto estaba incluido en la LAA en el momento de su ejecución, para ello debe conservar las revisiones de la LAA durante, al menos, 10 años² desde la aprobación de cada revisión.

En el alcance de acreditación (anexo técnico) se incluirá la identificación (código) de la LAA para cada categoría.

Cuando el laboratorio así lo desee, ENAC publicará, junto con el alcance de acreditación, la LAA aportada por el laboratorio. Es responsabilidad del laboratorio remitir a ENAC las actualizaciones de dicha Lista para ser actualizadas en la web.

² La LAA forma parte del alcance de acreditación y por tanto su tiempo de conservación debe ser el mismo que el establecido para los registros internos de ENAC.

5. PROCESO DE EVALUACIÓN

5.1. Solicitud de acreditación

Con la solicitud deberá aportarse específicamente:

- alcance de acreditación identificando la descripción de las categorías y la flexibilidad (en la columna correspondiente)
- documentación que describa, para cada categoría, el sistema del laboratorio para la incorporación de nuevas pruebas, cambios de equipo o modificaciones en los procedimientos existentes (ver 2.1 de este anexo)
- sistemática detallada de validación/verificación acorde a la categoría y a la flexibilidad solicitada
- lista con las pruebas ya validadas/verificadas (LAA)
- evidencias de la implantación de la sistemática de alcance flexible, por ejemplo, informes de validación/verificación.

ENAC evaluará si los límites de flexibilidad están bien definidos y si la experiencia del laboratorio es adecuada y suficientemente representativa para el ámbito de flexibilidad solicitado. En caso negativo el laboratorio será informado de ello.

5.2. Mantenimiento de la acreditación

Previamente a la fecha prevista para las auditorías de mantenimiento (seguimientos y reevaluaciones), ENAC solicitará al laboratorio el envío de la LAA y la documentación de gestión del alcance flexible aplicable a cada categoría.

Durante las auditorías se comprobará la implantación de la sistemática y eficacia del control establecido por el laboratorio para la gestión de su alcance flexible.

En caso de detectarse incumplimientos en lo que respecta a la acreditación por alcance flexible, en función de la naturaleza, implicaciones y gravedad de los mismos, y sin perjuicio de lo establecido en el procedimiento de acreditación, ENAC podría decidir modificar el alcance limitándolo a todos o parte de los análisis específicos incluidos en la LAA.

ANEXO III. EXPRESIÓN DE LOS ALCANCES y LÍMITES DE LA FLEXIBILIDAD DE ESTUDIOS GENÉTICOS EN LÍNEA GERMINAL MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS)

La complejidad de los análisis realizados mediante secuenciación masiva (NGS, *Next Generation Sequencing*) implica una cantidad de información en los alcances superior a la de otros ensayos por lo que es necesaria su estandarización para aportar claridad a los usuarios de la acreditación y de los laboratorios. Además, dada la diversidad de elementos que intervienen en estos análisis, es necesario aclarar los límites de la flexibilidad en este tipo de alcances.

I. EXPRESIÓN DE LOS ALCANCES

A continuación, se indican las pautas que deben seguirse para la expresión de los alcances:

Nota: la expresión del test prenatal no invasivo (TPNI) y de los análisis de diagnóstico genético preimplantación (DGP) no siguen estas directrices.

1. **ESPÉCIMEN/MUESTRA:** se describirán las muestras recibidas en el laboratorio (sangre, saliva, líquido amniótico, vellosidad corial, ADN, etc.).

Nota: se indicará ADN cuando el laboratorio recibe ADN extraído de las muestras primarias indicadas en el alcance.

2. PRUEBAS/ESTUDIOS Y MÉTODO:

El método se describirá con la información descrita a continuación:

a) Tipos de variantes:

Se indicarán los tipos de variantes estudiados (SNV, indel, CNV, ...) en línea germinal, añadiendo si es prenatal, postnatal o ambas.

b) Tipo de estudio:

- **Paneles de genes:** estudio en el que la secuenciación y el análisis de los resultados se limitan a un grupo de genes definidos previamente. Sería el caso de los paneles de genes diseñados y preparados con librerías de amplicones o librerías de enriquecimiento por captura.
- **Exoma dirigido-paneles virtuales asociados a patología:** estudio en el que el análisis y los resultados se limitan a un grupo de genes definidos previamente, mediante el filtrado de los resultados obtenidos a partir de CES (*Clinical Exome Sequencing*, exoma clínico), WES (*Whole Exome Sequencing*, exoma completo) o WGS (*Whole Genome Sequencing*, genoma completo). Sería el caso de los paneles virtuales asociados a patologías.
- **Exoma dirigido-filtrado por fenotipo:** estudio en el que el análisis se realiza según el fenotipo del paciente (p.ej. filtrados HPOs), permitiendo abarcar el estudio de todos los genes que puedan tener relación con la clínica del paciente (genes OMIM). Los resultados se filtran a partir de CES, WES o WGS.
- **Análisis comparado de exoma:** análisis comparativo de los exomas, o parte de ellos, de los familiares (p.ej. progenitores, hermanos) y del caso índice. Aquí se incluiría el exoma duo, trío, cuarteto, etc.

c) Genes analizados y patología asociada:

Se indicarán los genes analizados y la patología asociada al estudio

En el alcance flexible para incorporar nuevos genes, se reflejarán únicamente las patologías/áreas clínicas a las que van destinados los estudios, siendo en la LAA donde se reflejen los paneles de genes concretos y su versión.

Nota: cáncer hereditario, farmacogenómica, estudio de portadores (*Carrier test*) y estudios del ADN mitocondrial deberán estar expresados explícitamente en el alcance, no pudiendo integrarse dentro de otras categorías de patologías/áreas clínicas.

d) Metodología:

Se indicará “secuenciación masiva en paralelo (NGS)” especificando si el estudio es mediante CES, WES o WGS, y la tecnología de secuenciación (p.ej.: detección de protones (semiconductores), terminación reversible cíclica).

Indicar las técnicas de confirmación de las variantes si las realiza el laboratorio.

3. PROCEDIMIENTO

Se indicará la siguiente información:

- método CE-IVD o procedimiento interno
- código los procedimientos del laboratorio en los que se describen las actividades de preparación de librerías, secuenciación, análisis bioinformático, interpretación de variantes. En caso de alcance flexible se indicará únicamente el código de la LAA.
- Kits: preparación de librerías, hibridación/captura, secuenciación (*)
- Secuenciador (*)
- Software de análisis bioinformático (*)

Nota: si el software es de desarrollo propio se indicará “análisis bioinformático desarrollado por el laboratorio”

(*) en caso de alcance flexible esta información se reflejaría en la LAA.

Ejemplo de alcance Exoma clínico con flexibilidad para incorporar genes a paneles:

ESPÉCIMEN / MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Sangre Saliva ADN	Estudio de variantes SNVs, INDELS en línea germinal (postnatal): - Exoma dirigido-paneles virtuales asociados a patología - Exoma dirigido-filtrado por fenotipo Grupos de patologías/Áreas clínicas: Cardiovascular (1) Neurológica (1) Oftalmológica (1) <i>Secuenciación Masiva en Paralelo (NGS) del exoma completo (WES) por detección de protones</i> <i>Técnicas de confirmación: Sanger</i>	Procedimiento interno Lista de análisis XXX- apartado 1 Secuenciador XXX Kit preparación librerías: XXXX Análisis bioinformático desarrollado por el laboratorio

(1) Alcance flexible: el laboratorio puede incorporar nuevas pruebas dentro de la categoría y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

Ejemplo alcance Exoma clínico con flexibilidad para incorporar genes a paneles y realizar cambios en equipos/kits

ESPÉCIMEN / MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Sangre Saliva Líquido amniótico Vellosidad corial ADN	Estudio de variantes SNVs, INDELS, CNVs en línea germinal (prenatal y postnatal): - Exoma dirigido- paneles virtuales asociados a patología - Análisis comparado de exomas Grupos de patologías/Áreas clínicas: Cardiovascular (1) Neurológica (1) <i>Secuenciación Masiva en Paralelo (NGS) del exoma completo (WES) por terminación reversible cíclica</i> <i>Técnicas de confirmación: Sanger, MLPA</i>	Procedimiento interno (2) Lista de análisis XXX-apartado 1

(1) Alcance flexible: el laboratorio puede incorporar nuevas pruebas dentro de la categoría y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

(2) Alcance flexible: el laboratorio puede cambiar los equipos/kits y dispone de una lista de análisis acreditados a disposición del cliente de acuerdo con NT-48.

II. LÍMITES DE LA FLEXIBILIDAD

Se puede solicitar alcance flexible para:

- Incorporar genes a los paneles dentro de los grupos de patologías/áreas clínicas que figuran en el alcance
- Cambiar kits de preparación de librerías (ampliaciones o captura), plataforma de secuenciación basada en la misma tecnología, software de análisis bioinformático.

No se permite la flexibilidad para:

- incorporar otro tipo de muestras
- incorporar diferentes tipos de variantes
- incorporar nuevos grupos de patologías/áreas clínicas
- cambiar de CES a WES/WGS, de WES a WGS
- cambiar de kit con marcado CE-IVD a procedimiento interno
- cambiar de plataforma/tecnología de secuenciación
- cambiar de un software de análisis bioinformático comercial a uno de desarrollo propio

ANEXO IV. PRUEBAS JUNTO AL PACIENTE (POCT)

Las pruebas realizadas junto al paciente (POCT) deben identificarse específicamente en el alcance distinguiéndose de las que se realicen en el laboratorio.

Para ello, además de incluir la información general descrita en los apartados anteriores, se identificarán en el alcance los centros en los que se realizan (ej, Hospital AEIOU) y los servicios clínicos en los que se llevan a cabo dentro de cada uno de dichos centros, ej. Unidad de Cuidados Intensivos.

Ejemplo alcance para análisis POCT:

Centros donde se llevan a cabo los análisis junto al paciente (POCT)

Hospital AEIOU

Ubicaciones de los dispositivos POCT: Unidad de Cuidados Intensivos, Sala de Partos, Quirófano, Consultas Externas (Neumología)		
ESPÉCIMEN/ MUESTRA	PRUEBAS/ESTUDIOS Método	PROCEDIMIENTO
Sangre arterial Sangre venosa Sangre capilar	pH <i>Potenciometría ion selectivo</i>	Método CE-IVD Equipo XXXXX IT-00000