

Cenni di statistica, metrologia e controllo di qualità

Indicatori (o misure) di posizione (tendenza centrale)

- Media
- Media Geometrica
- Mediana
- Moda

Media Aritmetica

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

Esempio 2, 4, 6, 8, 10 \Rightarrow 6

Media Geometrica

$$G = \sqrt[n]{x_1 \times x_2 \times x_3 \dots \times x_n}$$

Esempio 2, 4, 6, 8, 10 \Rightarrow 5,21

Mediana

Dato un insieme di n osservazioni ordinate in senso crescente la ***mediana*** è data dal valore centrale se n è dispari, dalla media aritmetica dei due valori centrali se n è pari.

Esempio $2, 4, 6, 8, 10 \Rightarrow 6$

Moda

Dato un insieme di n osservazioni la ***moda*** è data dal valore che si presenta con maggior frequenza.

Esempio 2, 4, 4, 8, 10 \Rightarrow 4

Quantili

Per descrivere i dati sperimentali è possibile dividerli in sottogruppi di consistenza numerica uguale denominati appunto **quantili**.

Sono usati per assegnare una posizione agli elementi di un gruppo di valori ordinati in senso **crescente**.

percentili (100 sottogruppi)

quartili (4 sottogruppi)

decili (10 sottogruppi)

Es: il primo quartile corrisponde al 25% della distribuzione, il 3° al 75%.

Indicatori (o misure) di dispersione

- Scostamento semplice medio assoluto
- Varianza
- Scarto quadratico medio (o deviazione standard)

Scarto Quadratico medio o Deviazione Standard

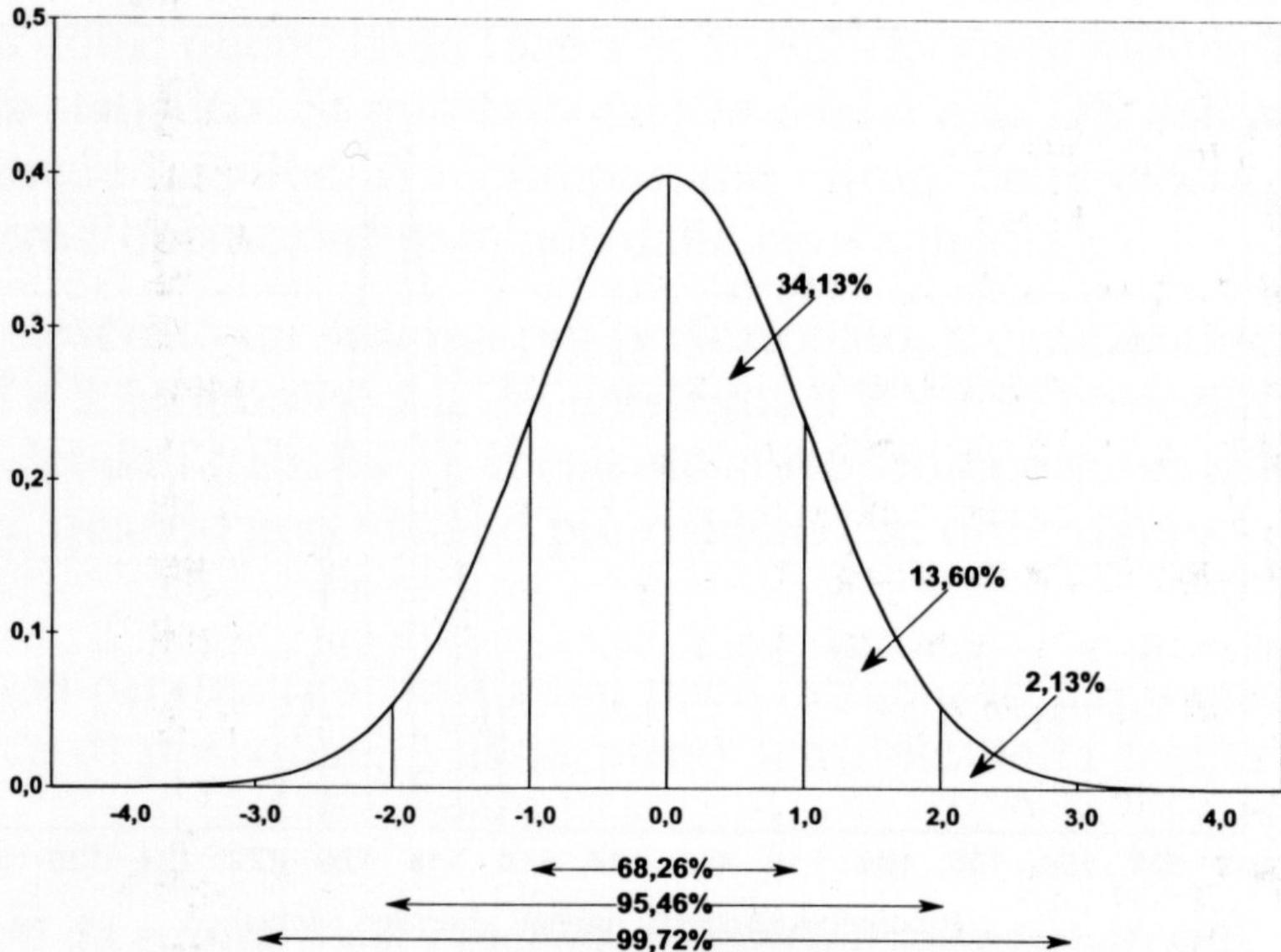
$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Esempio 2, 4, 6, 8, 10 \Rightarrow 3,16

Coefficiente di Variazione

$$CV\% = \frac{DS}{\bar{x}} * 100$$

Distribuzione Gaussiana



Caratteristiche di una curva Normale

- Unimodale (un solo massimo)
- Simmetrica rispetto alla media
- Coincidenza di media, mediana e moda
- I parametri μ (media) e σ^2 (varianza) sono sufficienti per una sua completa descrizione
- Punti di flesso nei punti $\mu \pm \sigma$

Errore totale della misura

- La misura dà una *stima* del *valore* “vero”
- La differenza fra la stima ed il valore vero è:

l'Errore Totale

di una (singola) misura (ET)

$$[\text{Stima}] - [\text{Valore vero}] = \text{ET}$$

Tipo di errore	Caratteristica della prestazione analitica	Espressione
Errore casuale (random error)	Precisione (precision)	Deviazione standard (standard deviation)
Errore sistematico (systematic error)	Esattezza (trueness)	Scostamento (bias)
Errore totale (total error)	Accuratezza (accuracy)	

Definizioni

Precisione

- *Livello di concordanza fra risultati indipendenti di misure ottenute in condizioni definite*

Nota: è suddivisa in “ripetibilità” (in condizioni immutate – *nella serie* -) e “riproducibilità” (in base alla variazione delle condizioni: tempo (fra serie), luogo (fra laboratori), operatori, calibrazioni, lotti di reattivi ecc.).

Esattezza (trueness)

- *Livello di concordanza fra il valore medio, ottenuto da una serie numerosa di risultati analitici, e il valore vero.*

Nota: il grado di esattezza di solito è espresso numericamente dal “bias” (scostamento) che è inversamente correlato con l’esattezza

Definizioni

- Accuratezza di misura
 - *Livello di concordanza fra il risultato di una misura e il valore vero del misurando*

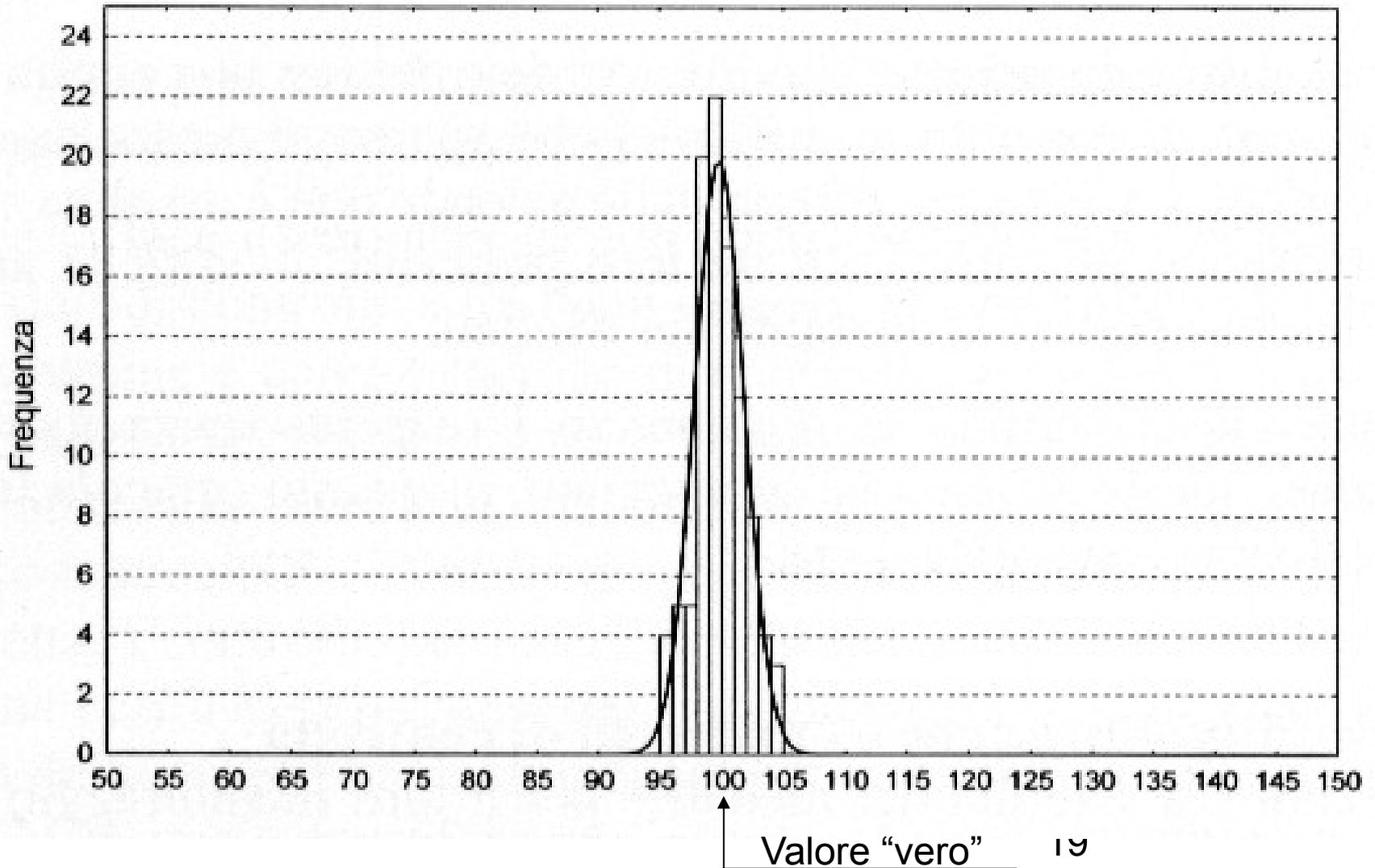
Nota 1: l'accuratezza della misura è correlata sia all'esattezza (trueness) che alla precisione della misura.

Nota 2: l'inaccuratezza è quantificata attraverso la misura dell'**errore (totale)** definito come "valore meno valore vero"

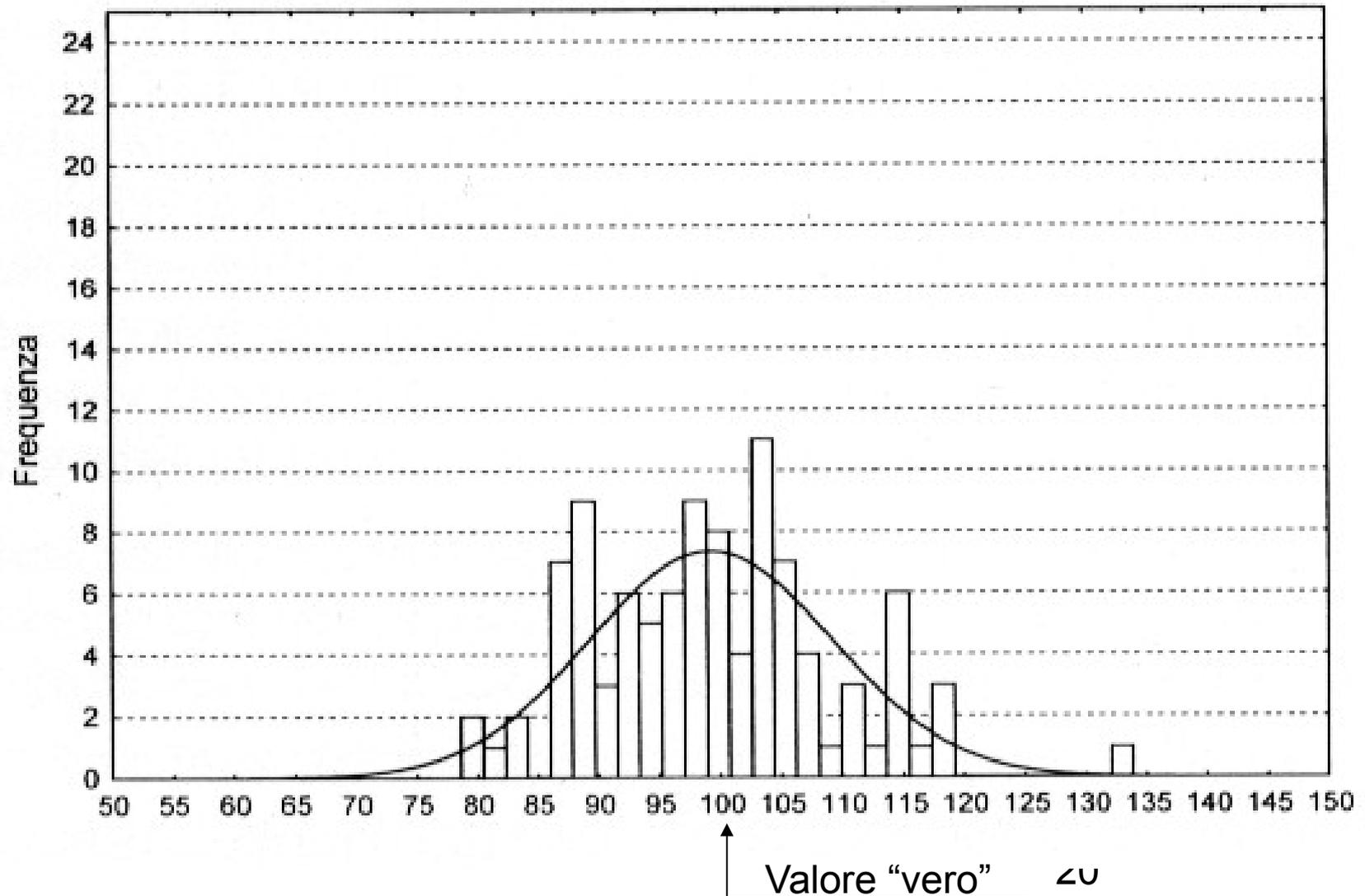
Espressione numerica di imprecisione e inesattezza

- Il valore numerico dell'imprecisione è la *Deviazione Standard* (una misura dell'ampiezza della distribuzione). In genere espressa come *Deviazione Standard Relativa* (C.V.), in unità %
- Il valore numerico dell'inesattezza è il *Bias* (distanza della media di più replicati dal valore vero). È espresso generalmente in unità %.

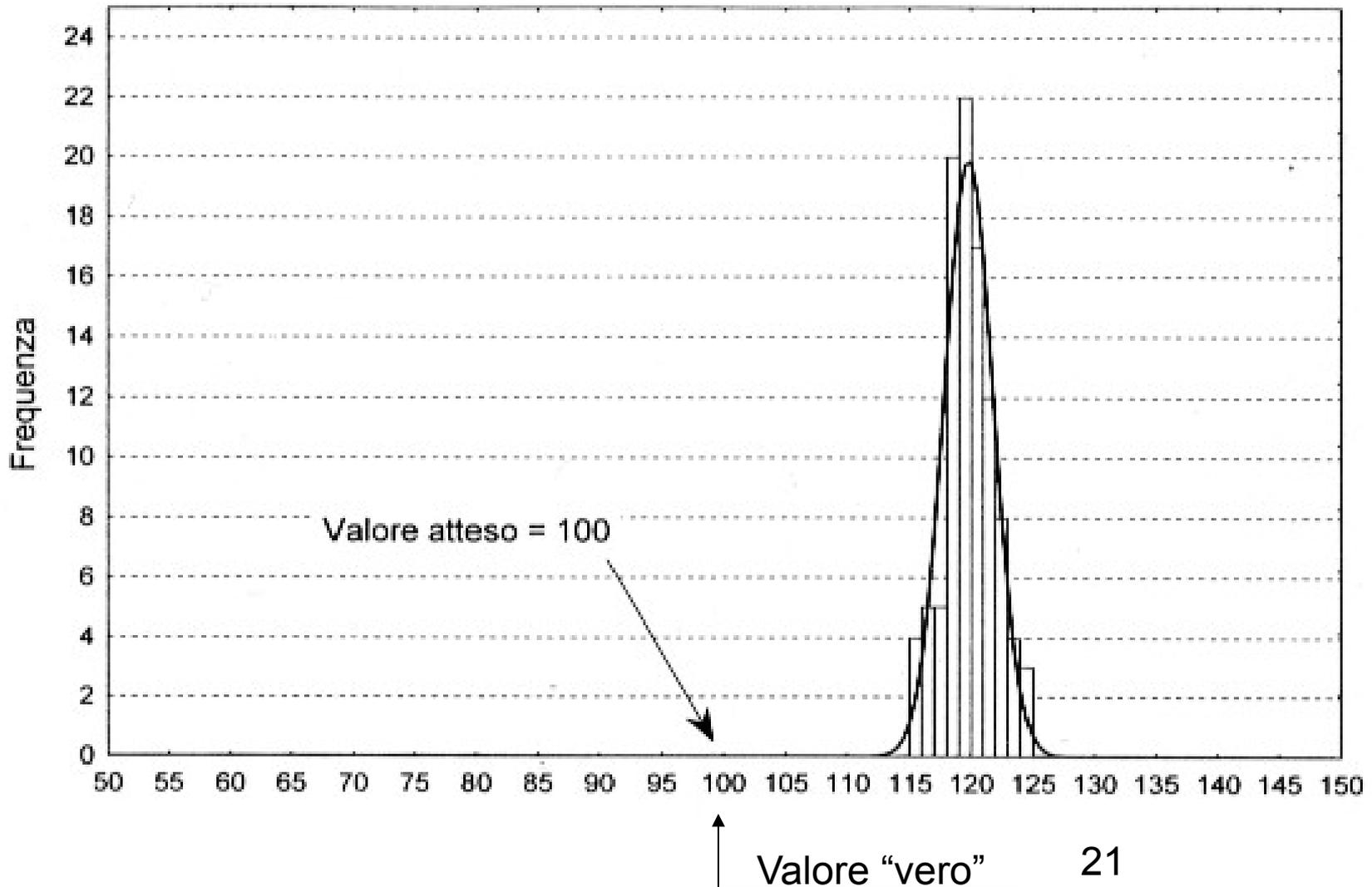
Metodo con bassa imprecisione e senza bias (preciso ed esatto)



Metodo con elevata imprecisione, ma senza bias (impreciso, ma esatto)



Metodo bassa imprecisione, ma bias elevato (preciso, ma inesatto)



Sbagli (errori grossolani)

- Errori derivanti da aspetti organizzativi, non intrinseci al processo analitico
- Più frequentemente commessi nella fase pre-analitica (paziente errato, materiale errato, scambio di campioni ecc.) e post-analitica (scambio di risultati, errori di trascrizione ecc.), ma possibili anche in fase analitica (scambio di campioni o di reattivi)

Controllo di qualità interno

- Insieme delle operazioni messe in atto per assicurare l'attendibilità dei risultati attraverso il monitoraggio costante delle prestazioni di un sistema analitico.
- *Scopo*
Fornire un allarme non appena il processo non risulta più in grado di rispettare i *traguardi analitici* definiti.

Pianificare il Controllo di Qualità Interno (CQI)

1. Definire la qualità necessaria
2. Determinare le caratteristiche del metodo
 - Precisione
 - Esattezza
3. Mettere in atto il programma di CQI più appropriato
4. Identificare le strategie di controllo

Modelli definiti dalla EFLM Conference di Milano (2014)

- *Modello 1. Basato sull'effetto delle prestazioni analitiche sull'outcome clinico del paziente.*
- *Modello 2. Basato sulla variabilità biologica del misurando*
- *Modello 3. Basato sullo stato dell'arte*

Modalità di definizione dei traguardi analitici:

Variabilità Biologica

Permette una definizione rigorosa e oggettiva ma:

- La definizione dei requisiti è arbitraria
- I dati di variabilità biologica disponibili non sempre sono scientificamente validi
- La variabilità intraindividuale è diversa nei diversi individui
- I dati di variabilità biologica sono raccolti su individui sani
- I traguardi indicati non sempre sono tecnicamente raggiungibili o, al contrario, troppo ampi.

Variabilità biologica

- **Intraindividuale (CVI)**
 - Ampiezza delle oscillazioni di una grandezza di un individuo attorno ad un punto omeostatico.
- **Interindividuale (CVG)**
 - Variabilità dei valori assunti dal punto omeostatico nei diversi individui.

Variabilità totale

(di un dato di laboratorio)

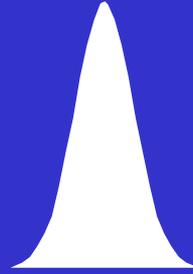
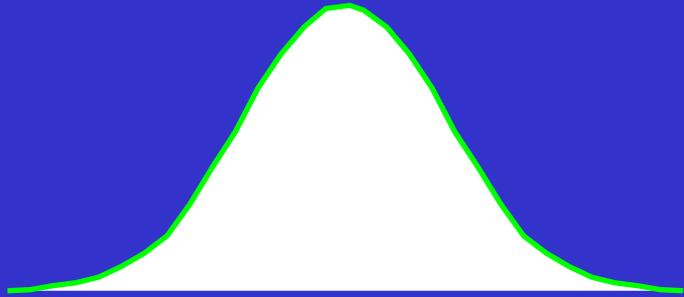
- La variabilità totale (**CVT**) associata ad un valore osservato in un paziente deriva dall'interazione fra **CVI** e variabilità analitica (**CVA**) secondo la seguente formula:

$$\mathbf{CVT = (CVA^2 + CVI^2)^{1/2}}$$

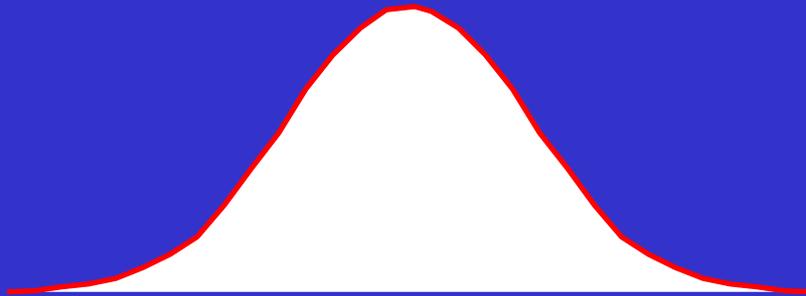
Var. Biol.

Var. An.

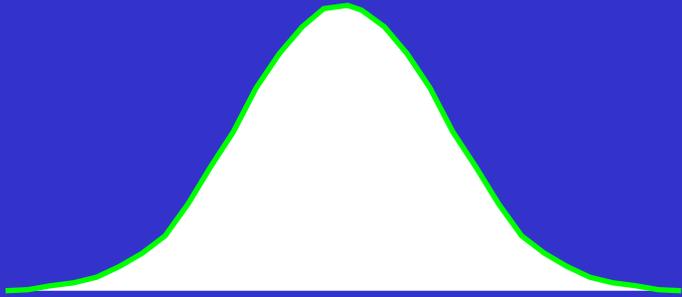
+



Var. Tot.

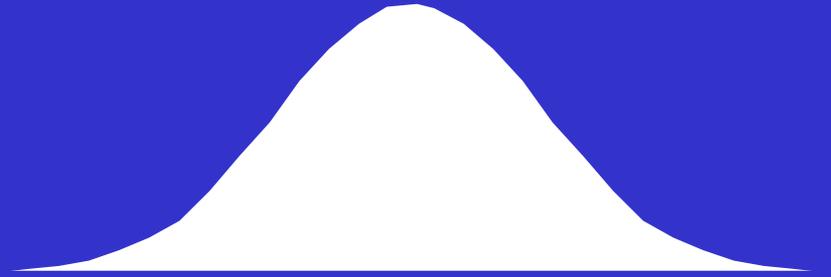


Var. Biol.

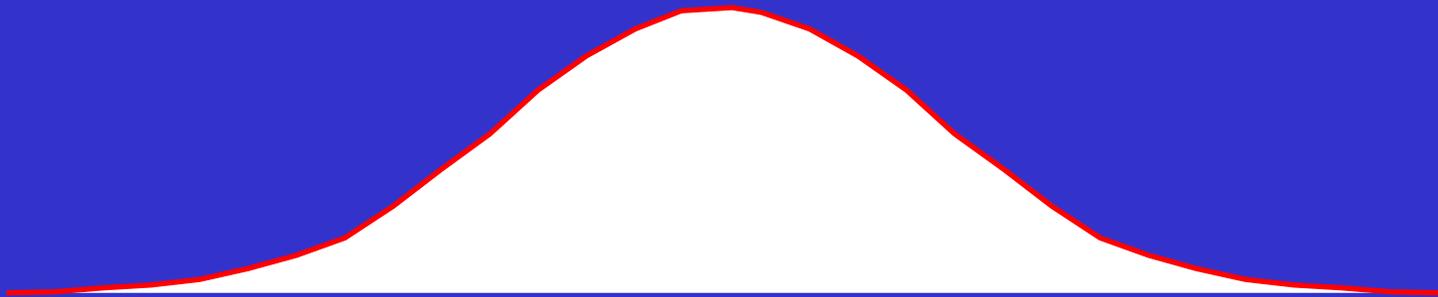


+

Var. An.



Var. Tot.



Sorveglianza: definizione del traguardo di imprecisione

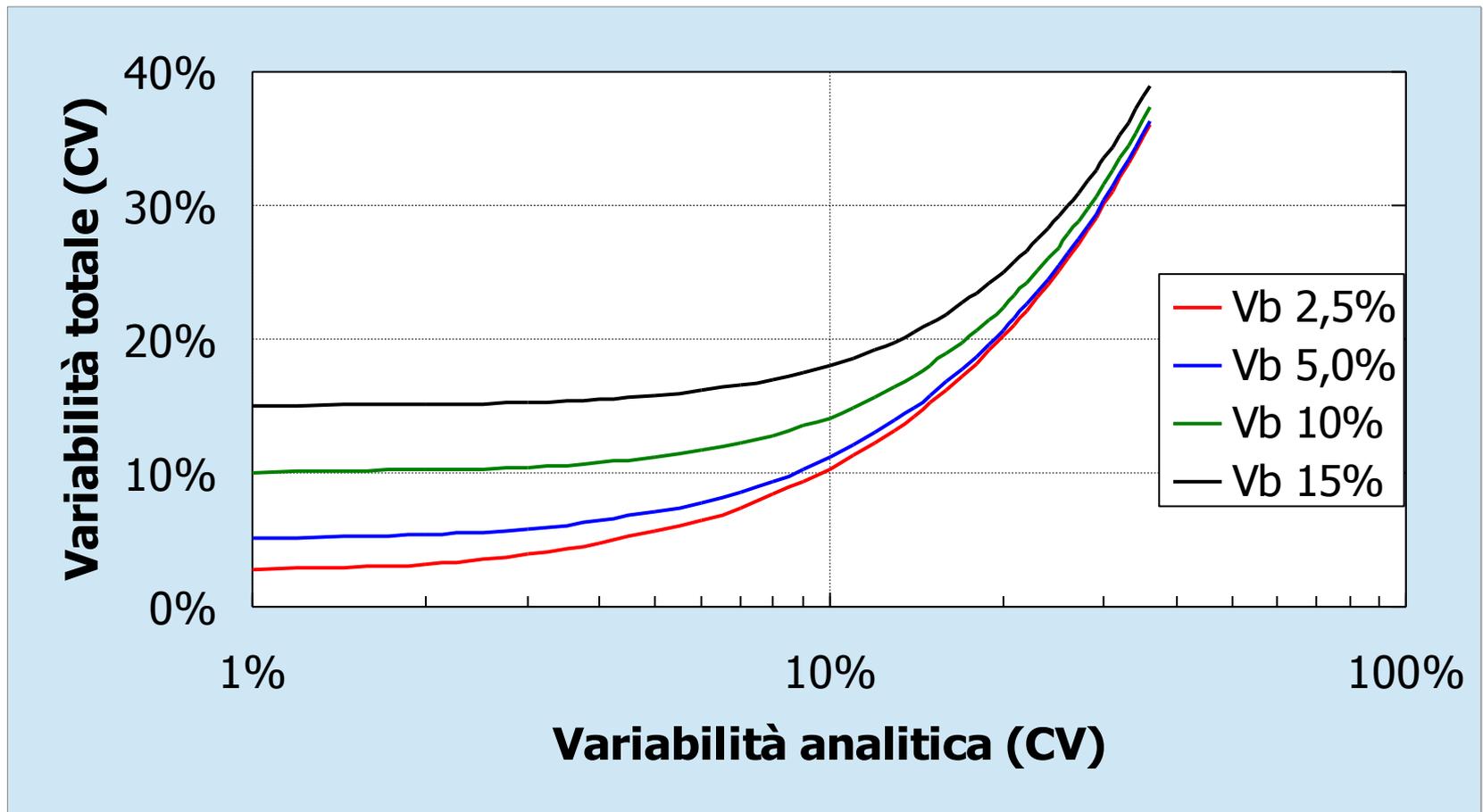
- La linea guida

Che il CVA non aumenti troppo
CVT oltre il valore
di CVI

- La soluzione

Se $CVA \leq 0.5 CVI$
si ottiene che CVT
 $\leq 1.12 CVI$

Variabilità totale in funzione della variabilità analitica, per variabilità biologiche pari a: 2.5; 5; 10; 15%



Traguardi analitici (imprecisione) per differenti livelli di qualità

Livello CVI]	K CVT	incremento di	[CVA ≤ K
-----------------	----------	---------------	----------

Ottimale	0.25	+ 3%
----------	------	------

Desiderabile	0.50	+ 12%
--------------	------	-------

Minimo	0.75	+ 25%
--------	------	-------

Definizione dei traguardi di inesattezza

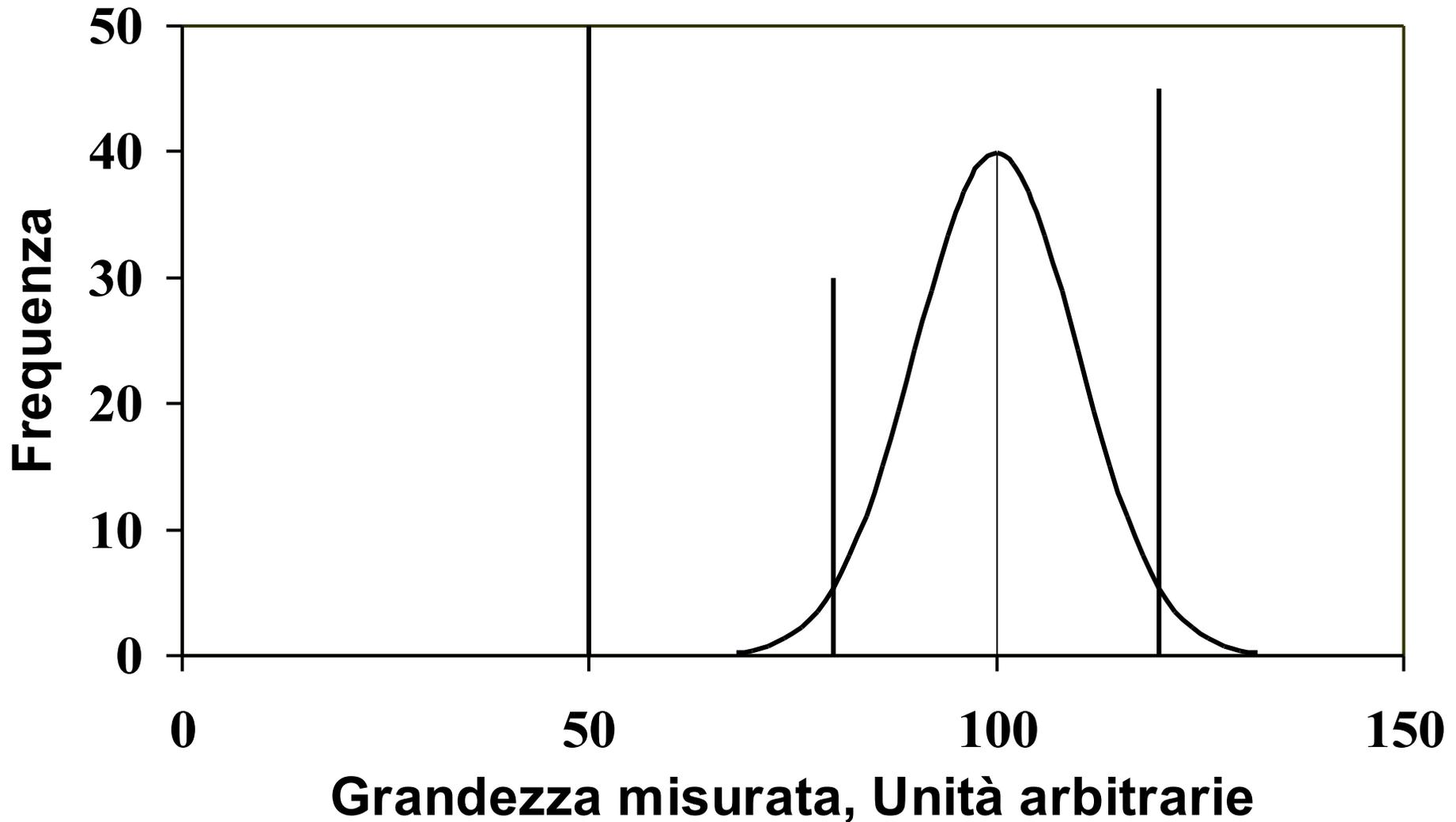
- Se il confronto avviene con valori di riferimento è necessario definire traguardi di inesattezza
- Il traguardo di inesattezza viene definito come:

$$\text{scostamento sistematico (\%)} \leq 0.25 (\text{CVI2} + \text{CVG2})^{1/2}$$

Errore Totale

- Per **Errore totale analitico (ET)** si intende la differenza fra il risultato di una singola misura ed il suo valore vero.
- È dovuto al sommarsi di una componente sistematica (bias) e di una casuale (imprecisione)

Errore totale MIN ($m-2SD$) e MAX ($m+2SD$) ($p = 0.95$) di una singola misura ($P = 0.95$)



Massimo errore totale accettabile (ETA) in base ai criteri della variabilità biologica

$$ETA = 1.65 I + B$$

- Dove **I** = limite imprecisione
 $\leq 0.5 \text{ CVI}$
- Dove **B** = limite bias
 $\leq 0.25 (CVI^2 + CVG^2)^{1/2}$

Il massimo Errore Totale accettabile rappresenta il TRAGUARDO ANALITICO su cui impostare la definizione di un programma di CQI

Pianificare il Controllo di Qualità Interno (CQI)

1. Definire la qualità necessaria
2. Determinare le caratteristiche del metodo
 - Precisione
 - Esattezza (accuratezza)
3. Mettere in atto il programma di CQI più appropriato.
4. Identificare le strategie di controllo

Stabilità del metodo e necessità del Controllo di Qualità Interno

- Imprecisione ed inesattezza sono caratteristiche intrinseche di ciascun metodo
- In teoria, se un metodo è perfettamente stabile (cioè non cambia le sue caratteristiche di precisione ed il suo bias), ***non serve alcun CQI***
- Ma nessun metodo è perfettamente stabile; errore casuale e sistematico possono variare e quindi ho bisogno di tenerli sotto controllo mediante un programma di CQI

Fattori che condizionano la qualità analitica

- Fattori esterni permanenti
 - Principio analitico, strumento, calibratori ecc.
- Fattori interni permanenti
 - Applicazione del metodo alla strumentazione
- Fattori esterni variabili
 - Lotti di produzione di reagenti e calibratori
- Fattori interni variabili
 - Personale (grado di addestramento), livello di standardizzazione delle procedure in uso

Come valutare la precisione

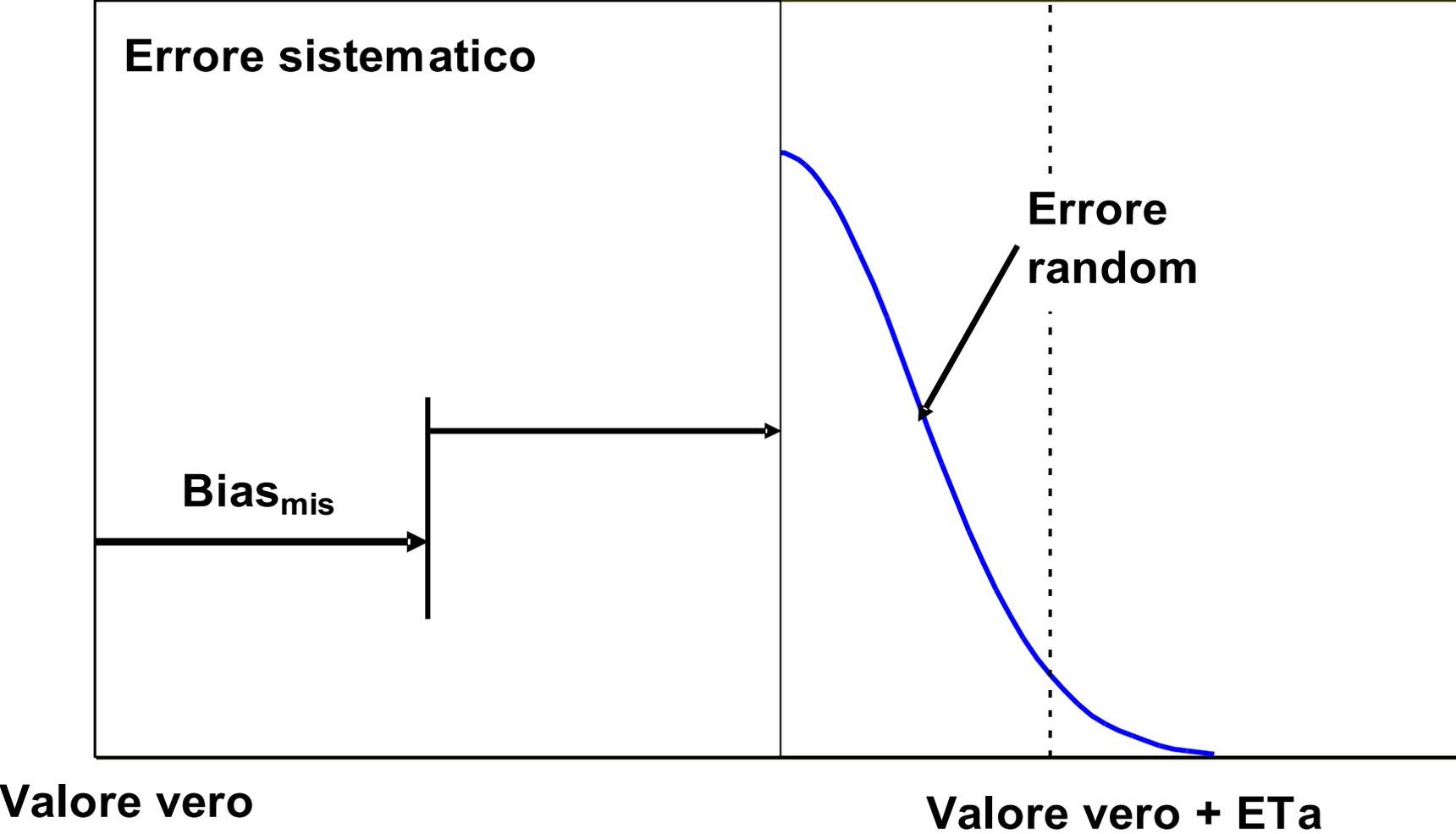
- CLSI EP5:
2 serie analitiche al giorno per 20 giorni su più livelli
- CLSI EP15-A3:
5 replicati die per 5 giorni su più livelli
- Importante indagare **tutte** le variabili che possono influenzare la riproducibilità (tempo, operatori, lotti di reattivi, tipo di materiali ecc.)

Come misurare l'entità del bias

1. Confronto con un metodo di riferimento usando campioni di pazienti
2. Misura di materiali di riferimento commutabili con valori assegnati con metodo di riferimento
3. **Misura di materiali commerciali con valori assegnati per il metodo**
4. Confronto con la media dei laboratori che utilizzano lo stesso metodo (CQI allargato o VEQ)
5. Confronto con un altro metodo di routine su campioni di pazienti

CLSI EP15-A3

Modellizzazione dell'errore analitico



Pianificare il Controllo di Qualità Interno (CQI)

1. Definire la qualità necessaria
2. Determinare le caratteristiche del metodo
 - Precisione
 - Esattezza (accuratezza)
3. Mettere in atto il programma di CQI più appropriato.
4. Identificare le strategie di controllo

Elementi essenziali di un programma di Controllo di Qualità Interno

1. Materiali di controllo
2. Analisi dei materiali in condizioni analoghe a quelle utilizzate per i campioni dei pazienti
3. Analisi statistica dei risultati ottenuti (regole di controllo)

1. Materiali di controllo

- 2 tipologie:
 - controlli del produttore del sistema analitico, con valore assegnato specifico per l'analizzatore (verifica esattezza) **controllo della calibrazione**
 - di un produttore terzo rispetto al fornitore del sistema analitico (verifica precisione)
- Almeno 2 livelli di concentrazione
 - Concentrazioni vicine ai valori decisionali
- **Stabili**
- **Omogenei** (aliquote tutte identiche)
- **Commutabili** (il più simili possibile ai materiali dei pazienti) fondamentale per il controllo della precisione

2. Esecuzione delle analisi di controllo

- **Frequenza**

- Dipende dalla definizione della “serie analitica” e della sua lunghezza ottimale (stabilità del sistema); per analizzatori che eseguono molte analisi va definita una cadenza ottimale;
- Almeno uno (una coppia) per serie analitica; due (due coppie) al giorno per sistemi che lavorano sulle 24 ore

- **Posizionamento**

- Possibilmente collocati in modo casuale nella serie analitica

3. Analisi statistica

- Il problema: qual è la probabilità per un dato risultato di appartenere alla popolazione dei risultati prevista in base alle caratteristiche del metodo?
- Lo strumento matematico: le regole statistiche di controllo (semplici o multiple)
- Lo strumento grafico: la carta di controllo

Come costruire una Carta di Controllo

- Con il sistema analitico in condizioni ottimali di manutenzione eseguire 20 serie analitiche indipendenti analizzando i materiali di controllo
- Calcolare media e deviazione standard
- Disegnare un grafico che riporti sulle ascisse il tempo (giorni, serie analitiche) e sulle ordinate le concentrazioni. In corrispondenza del valore medio e di quelli corrispondenti a $\text{media} + 2 \text{ DS}$ e $\text{media} - 2 \text{ DS}$ si tracciano 3 rette orizzontali
- Ogni volta che si esegue la misura di un materiale di controllo se ne riporta il risultato sul grafico

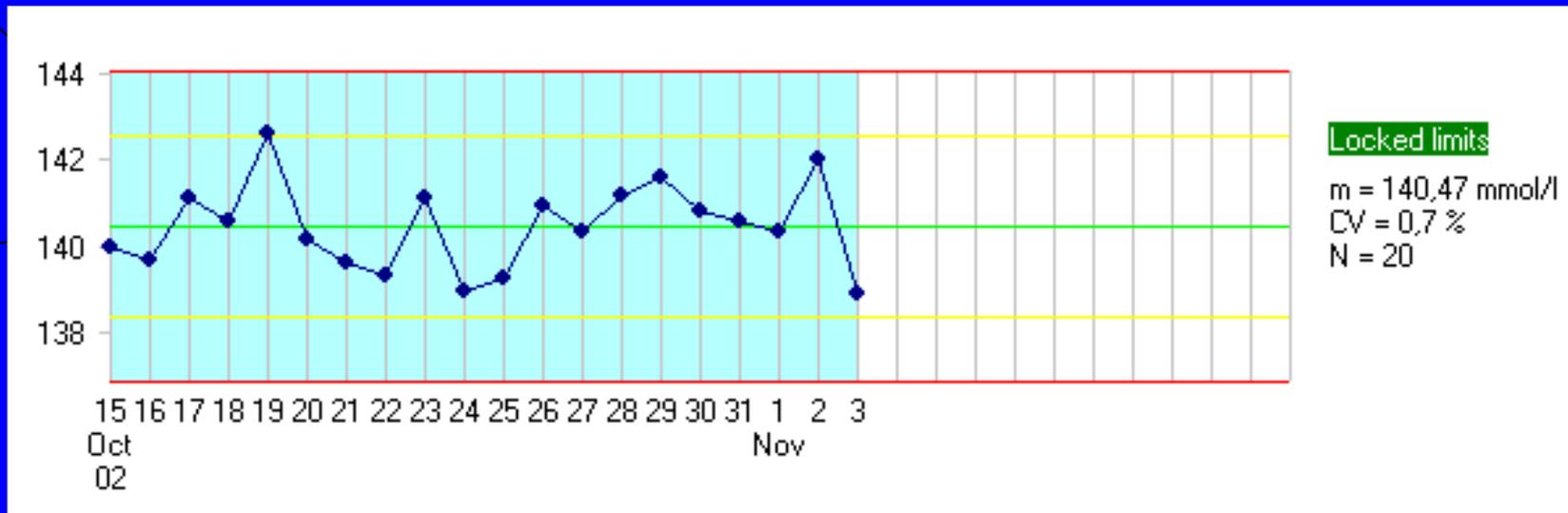
Carta di controllo

Esempio **Sodio**: fase di avvio

Media +2S

Media

Media
- 3S



Probabilità

- Grado di fiducia accordato al verificarsi di un evento
- La probabilità di un evento A , indicata con $P(A)$, è un numero positivo compreso tra 0 e 1

$$0 \leq P(A) \leq 1$$

- La probabilità che un evento A non si verifichi:

$$P(\text{non-}A) = 1 - P(A)$$

Probabilità (2)

- Data la distribuzione della variabile normale standardizzata (Gaussiana), la probabilità che una misura cada casualmente al di fuori dell'intervallo $\text{media} \pm 2\text{DS}$ è pari a

$$1 - 0,95 = 0,05$$

- Se si eseguono 3 misure, quale sarà la probabilità che tutte e 3 siano entro $\text{media} \pm 2\text{DS}$?

$$0,95^3 = 0,857$$

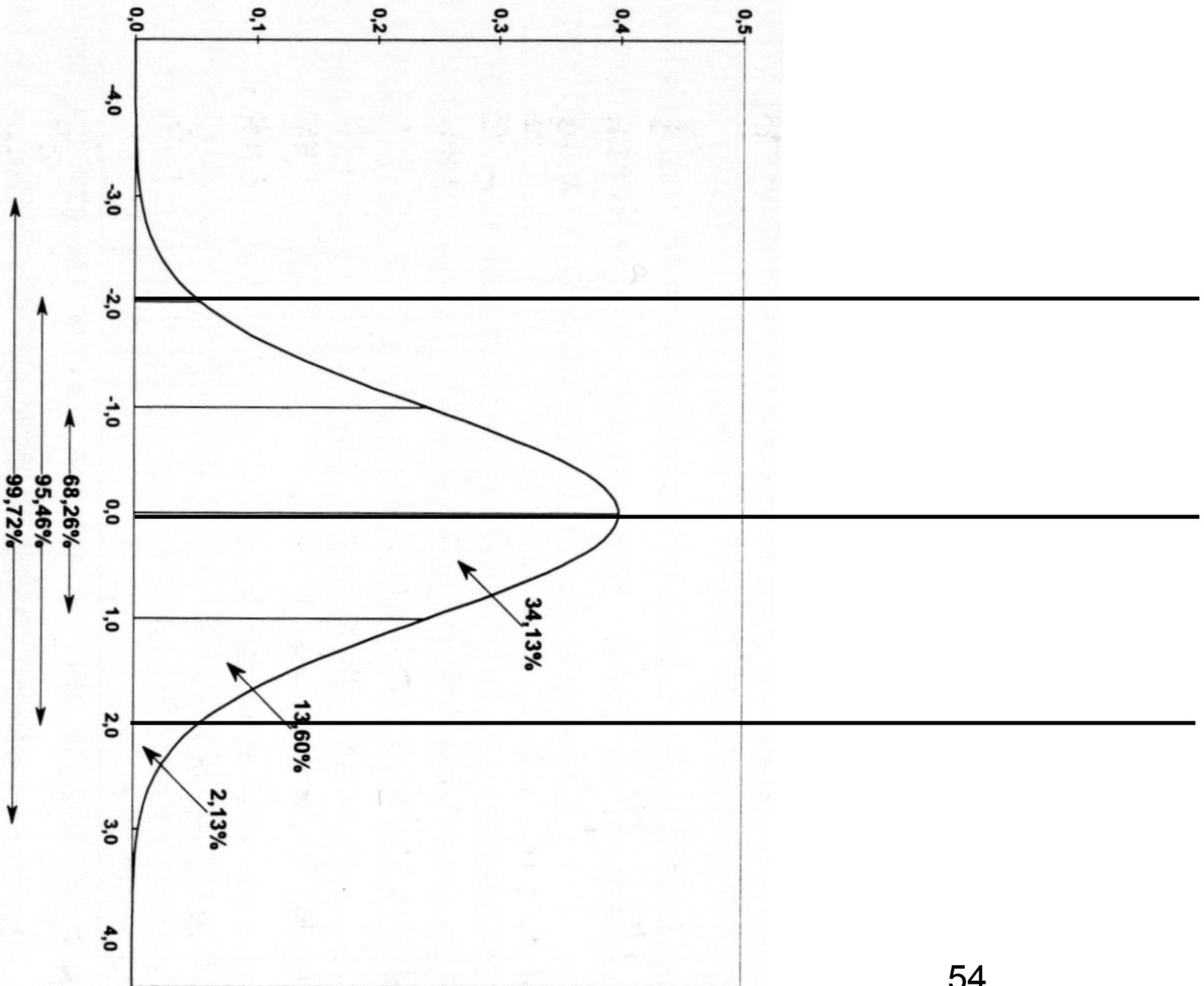
Probabilità (3)

- Date 3 misure, qual è la probabilità che non tutte siano entro $\pm 2DS$ (almeno una sia fuori)?

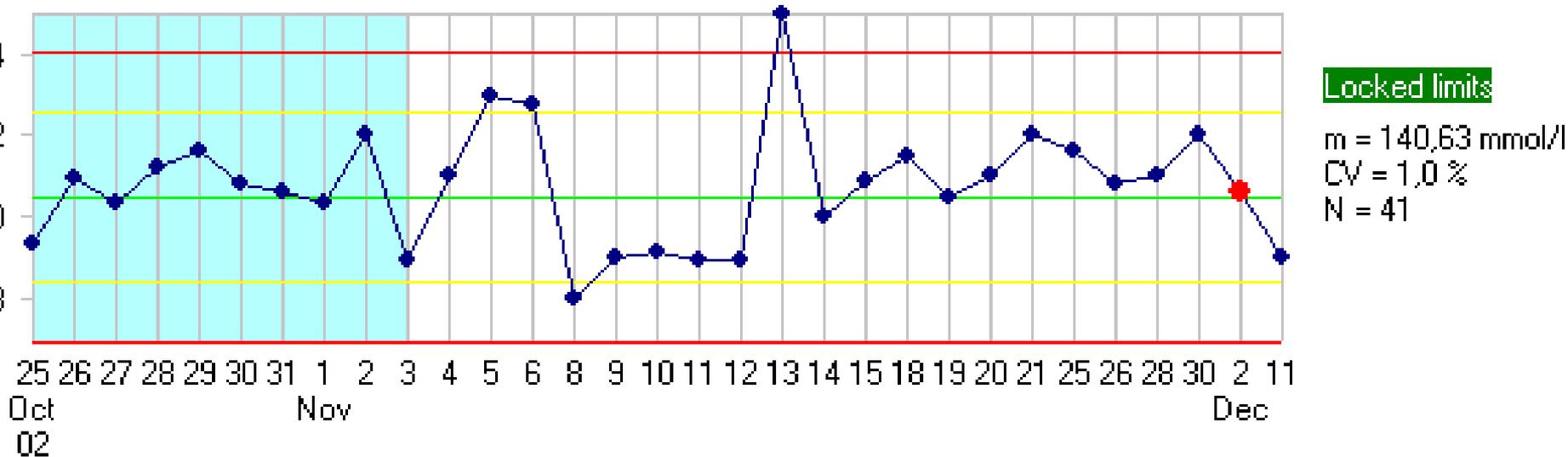
$$1 - 0,857 = 0,143$$

- Quale che tutte siano fuori?

$$0,053 = 1,2 \times 10^{-4}$$



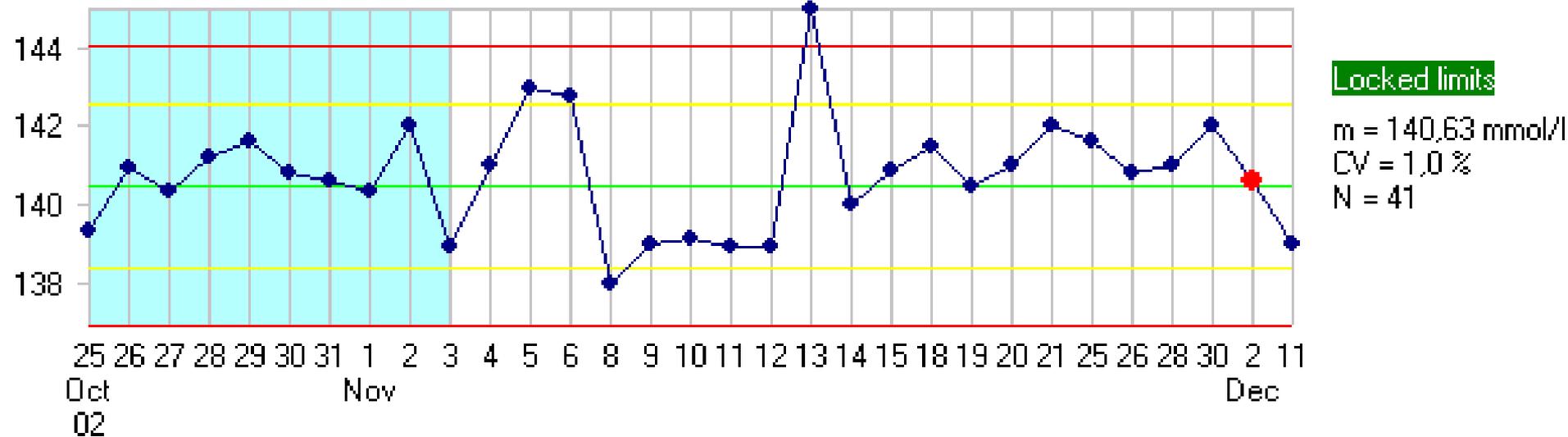
Regola 12s



1 valore oltre la linea delle 2 deviazioni standard dalla media (ma entro $\pm 3s$).

Regola di **allarme**, numerosi falsi positivi (quasi il 10% dei casi quando si usano 2 livelli di controllo)

Regola 13s



1 valore oltre la linea delle 3 deviazioni standard dalla media.
È poco sensibile all'insorgere di un errore sistematico (rileva solo errori notevoli). Se scatta la regola la seduta è da considerarsi **FUORI CONTROLLO**

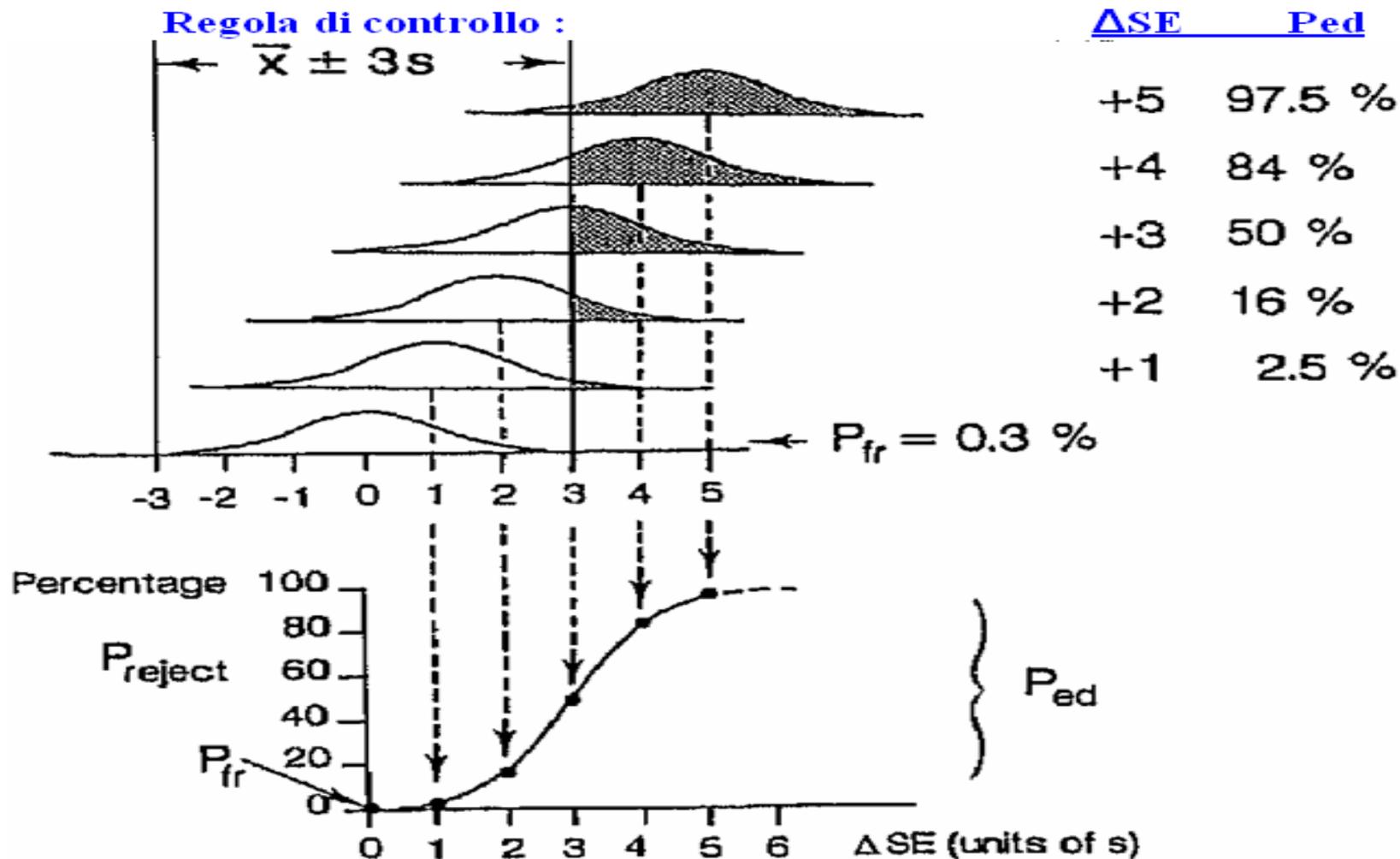
Pianificare il Controllo di Qualità Interno (CQI)

1. Definire la qualità necessaria
2. Determinare le caratteristiche del metodo
 - Precisione
 - Esattezza
3. Mettere in atto il programma di CQI più appropriato.
4. Identificare le strategie di controllo

Potenza delle regole di controllo

- Capacità delle regole di segnalare la variazione delle caratteristiche di precisione o di bias del metodo
- Entità dell'errore che si deve instaurare prima che la regola scatti
- Probabilità che una regola scatti anche in assenza di errori

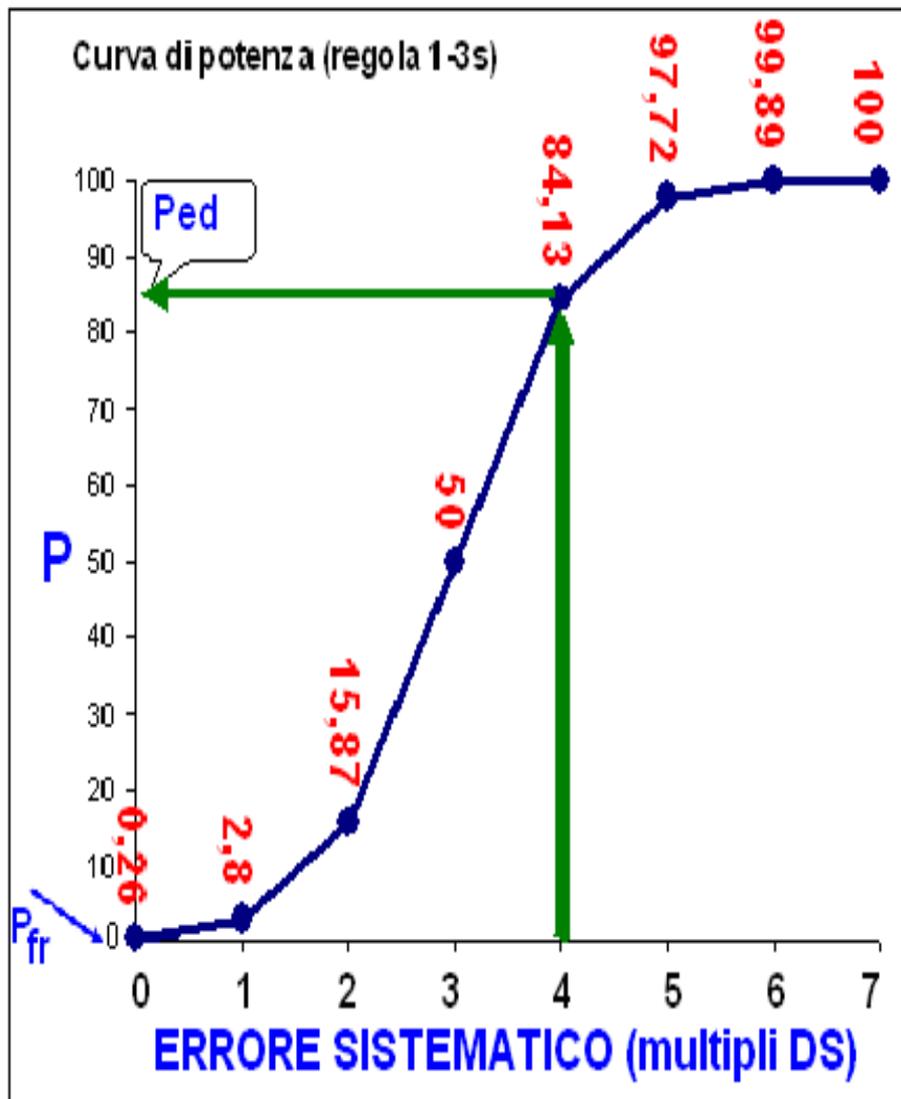
Curve di potenza : errore sistematico



La figura illustra la relazione fra errori sistematici (parte superiore della figura, ΔSE da zero a +5) e la curva di potenza per la regola di controllo 1-3s. Vengono inoltre riportati i valori della P_{ed} e il valore di P_{fr} (intercetta della curva di potenza con l'asse Y).

(la figura è tratta dal lavoro di Per Hyltoft Petersen et al Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. Eur J Clin Biochem 1996; 34:983-999)

Curve di potenza delle regole di controllo

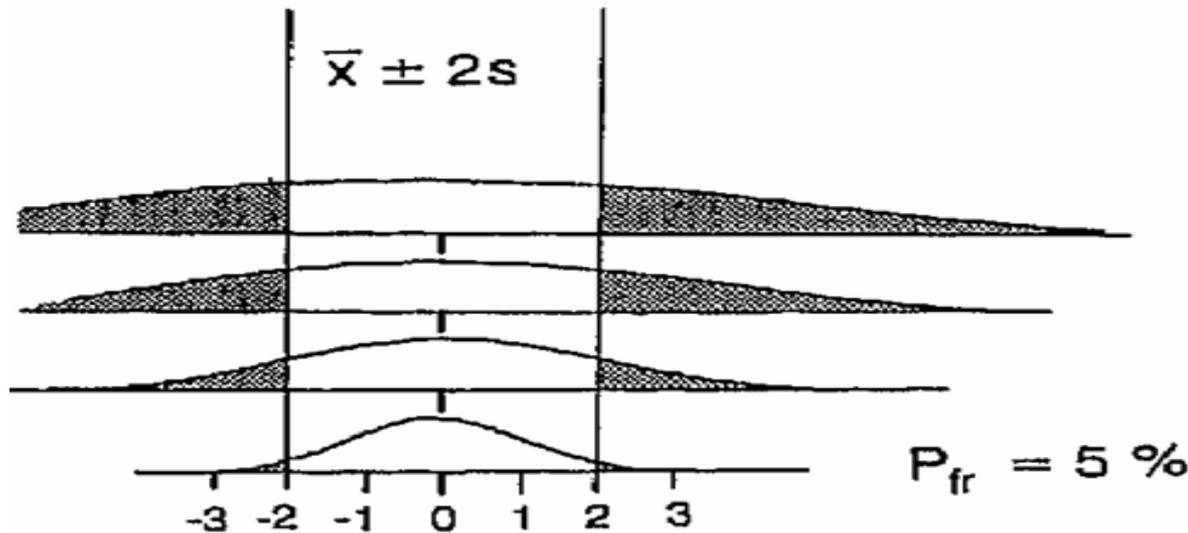


DISEGNO QC UTILIZZATO:
N° CONTROLLI = 1 REGOLE QC = 1_{3s}

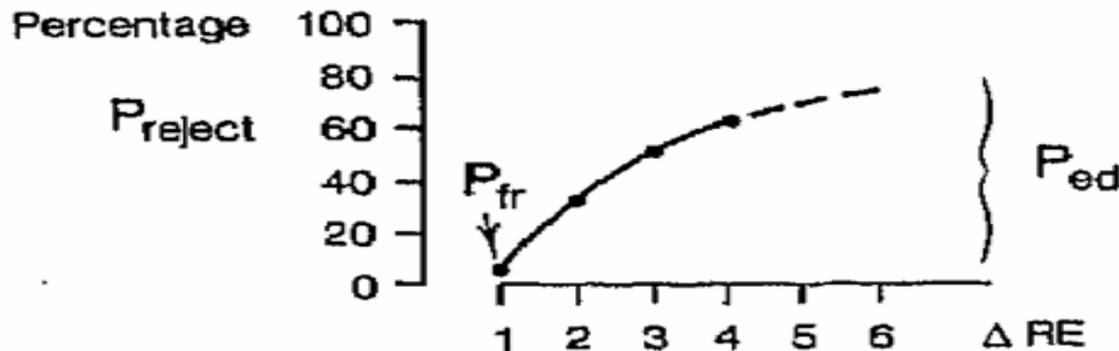
SPOSTAMENTO	P_{ed}
prestazione stabile (assenza di errore sistematico)	(0.26%) è il valore di P _{fr}
1 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	2,80%
2 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	15,87%
3 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	50,0%
4 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	84,13%
5 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	97,72%
6 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	99,89%
7 VOLTE LA DEVIAZIONE STANDARD	100,00%

Curve di potenza : errore casuale

Control rule:



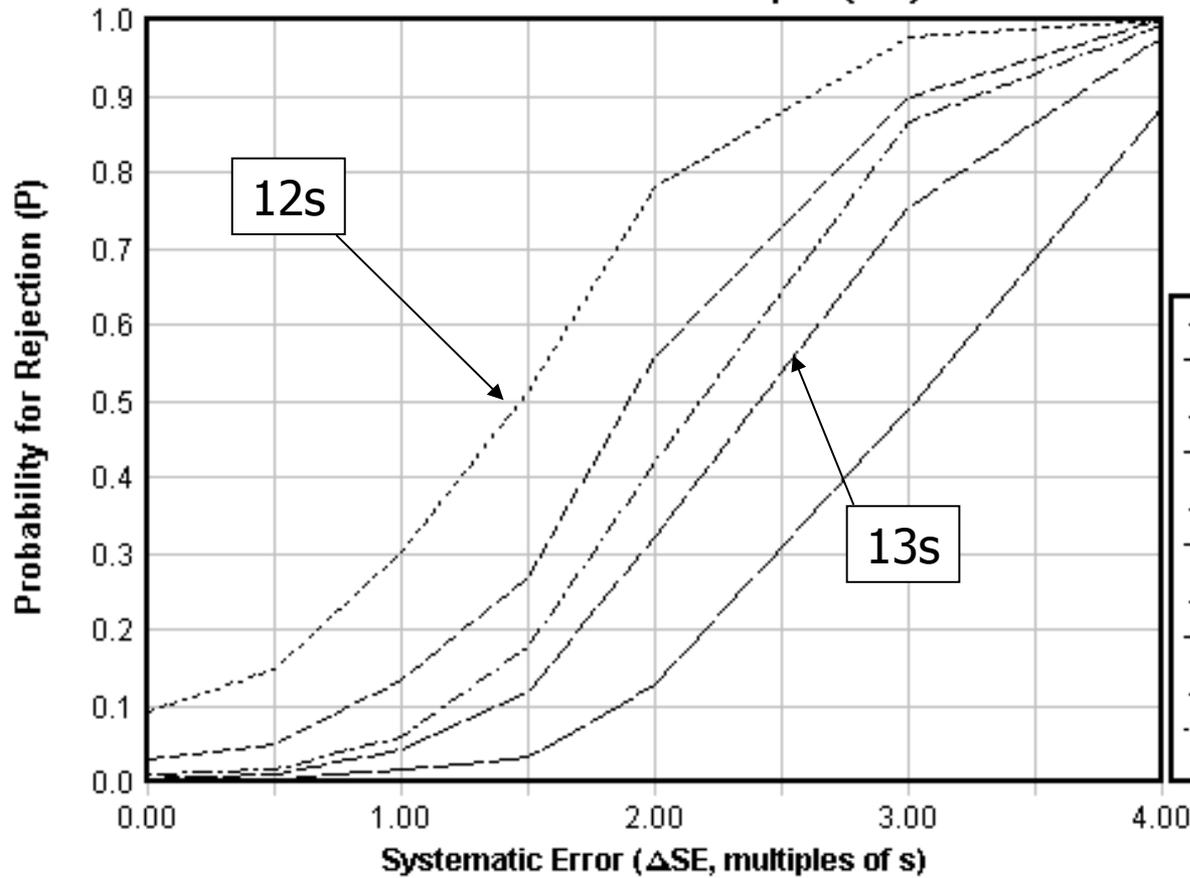
ΔRE	P_{ed}
4	62 %
3	50 %
2	32 %



La figura illustra la relazione fra errori casuali (parte superiore della figura, ΔRE da 1 a 4) e la curva di potenza per la regola di controllo 1-2s. Vengono inoltre riportati i valori della P_{ed} e il valore di P_{fr} (intercetta della curva di potenza con l'asse Y).

(la figura è tratta dal lavoro di Per Hyltoft Petersen et al Proposed guidelines for the internal quality control of analytical results in the medical laboratory. Eur J Clin Biochem 1996; 34:983-999)

Power Function Graph (SE)

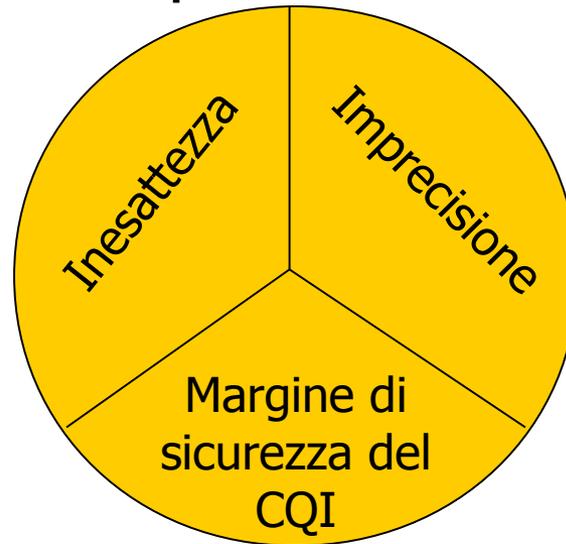


	N	R
1_{2s}	2	1
$1_{2.5s}$	2	1
1_{3s}	2	1
$1_{3.5s}$	2	1
$1_{3s}/2_{2s}/R_{4s}$	2	1

View RE graph

Modalità di gestione dell'error budget

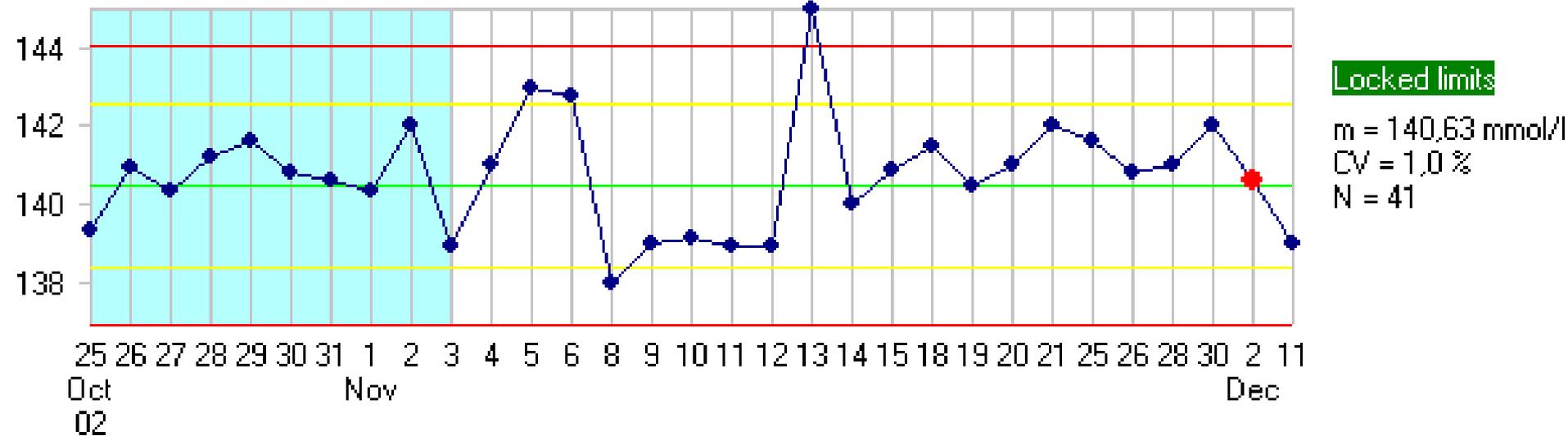
- Pianificazione del budget considerando l'instabilità del processo



$$1.65S_{mis} + bias_{mis} + \Delta SE_{cont} S_{mis} < ETa$$

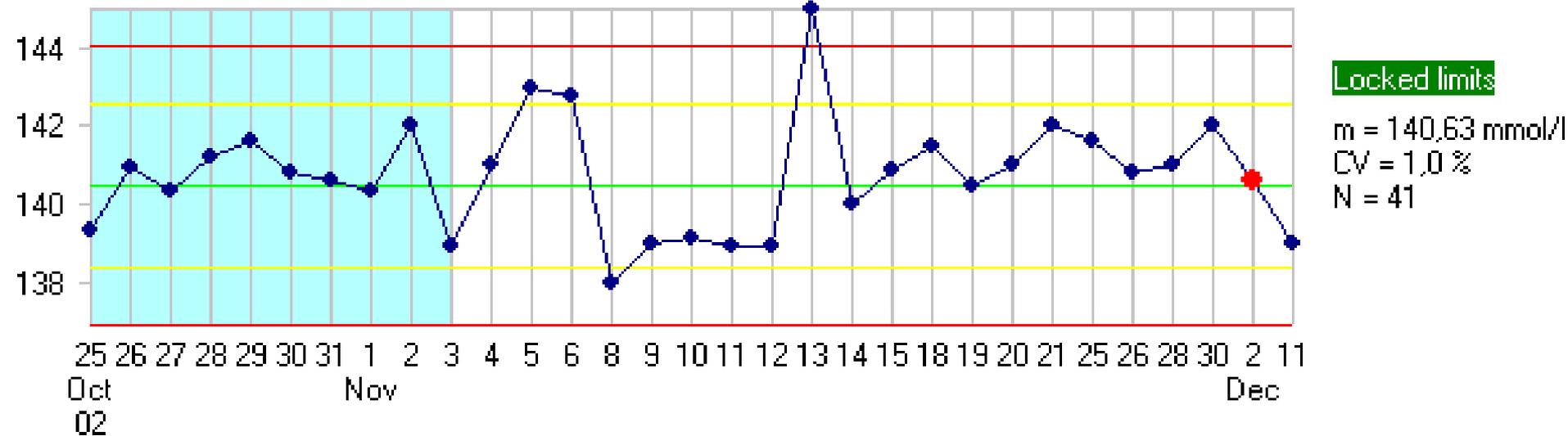
dove ΔSE_{cont} è la sensibilità del controllo nei confronti di errori sistematici.

Regola 22s



2 valori consecutivi oltre la linea delle 2 deviazioni standard, dalla stessa parte rispetto alla media.
Indica l'instaurarsi di un errore sistematico.

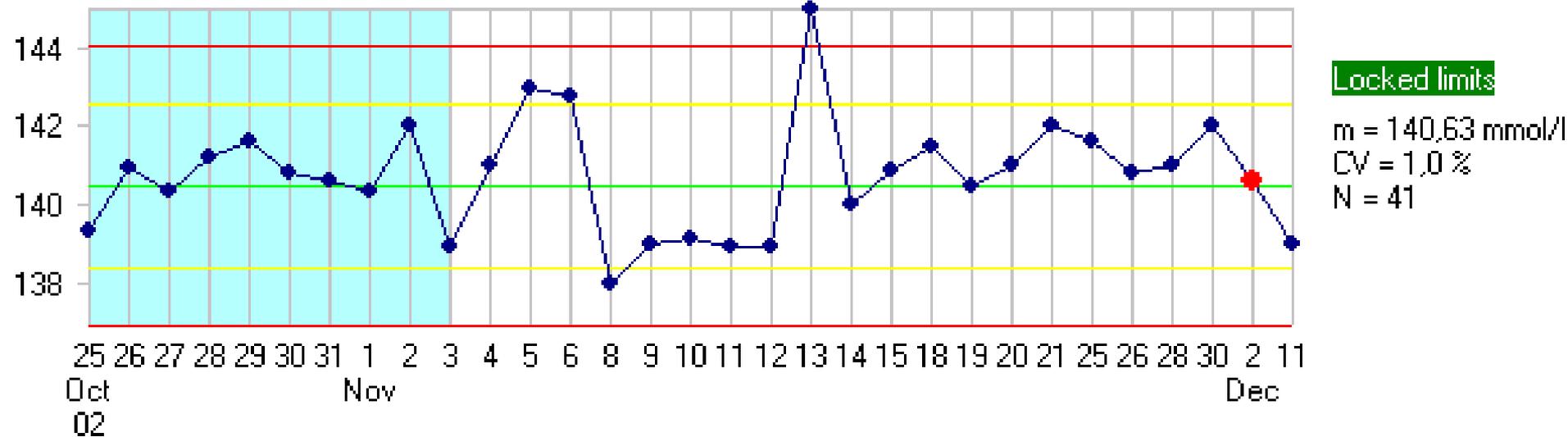
Regola R4s



2 valori consecutivi distano tra loro più di 4 deviazioni standard.

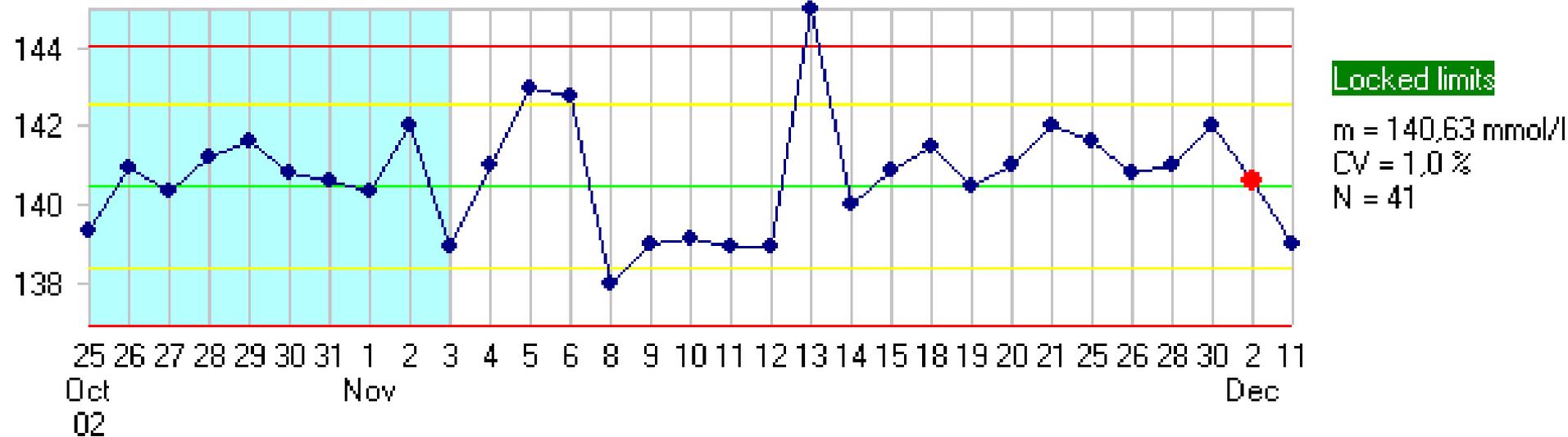
Rileva problemi di aumentata imprecisione; si applica all'interno di una seduta analitica.

Regola 41s



4 valori consecutivi, tutti dalla stessa parte rispetto alla media, oltre 1 deviazione standard (ma entro 2 s).
Rileva l'instaurarsi di un errore sistematico. In genere considerata regola di **allarme**.

Regola 10x



10 valori consecutivi tutti dalla stessa parte rispetto alla media.

Regola sensibile all'instaurarsi di errori sistematici. In genere considerata come regola di **allarme**

Algoritmo di Westgard

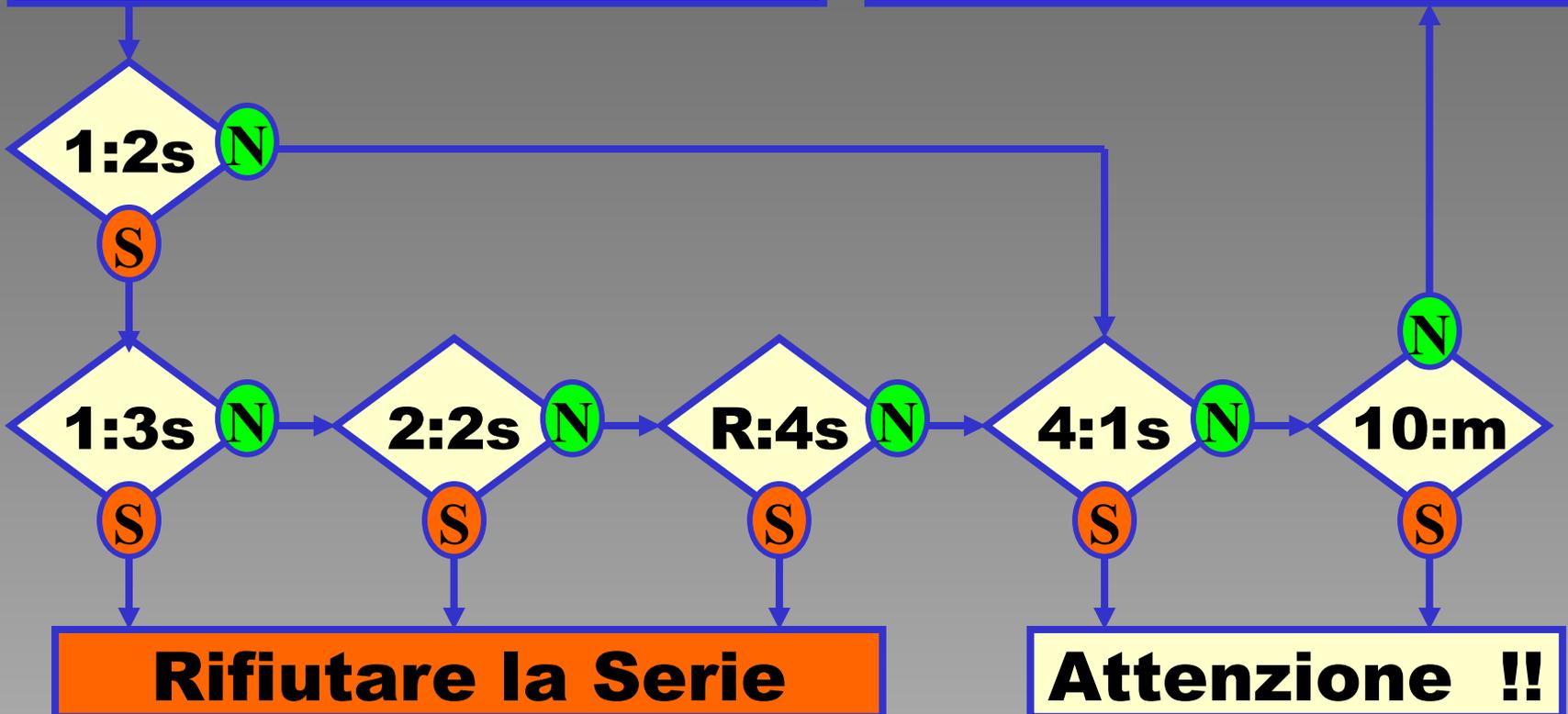
N → non-violazione di regola: semaforo verde

S → violazione di regola: semaforo rosso

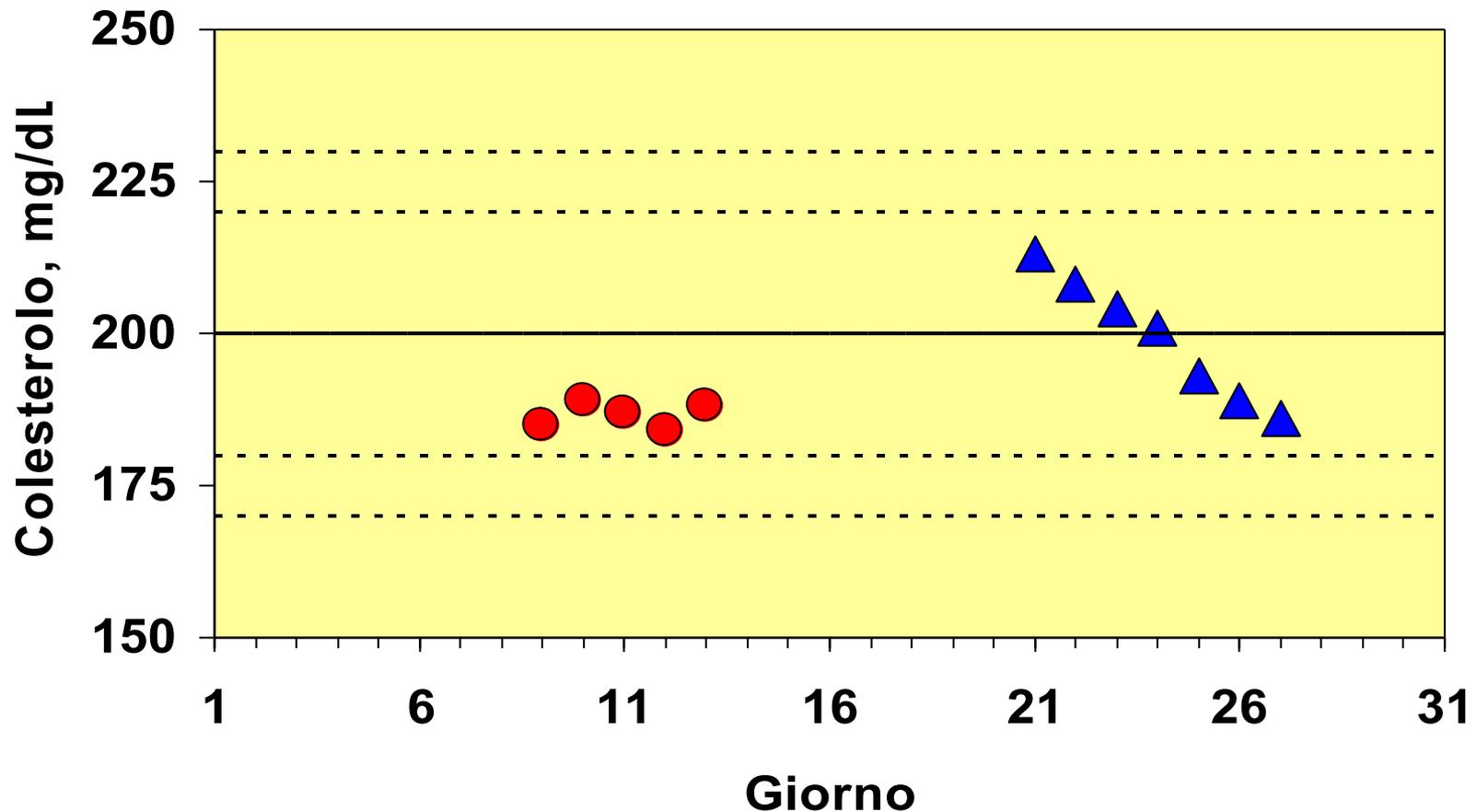
Da Clin Chim Acta 2000

Risultati di Controllo

Accettare la Serie



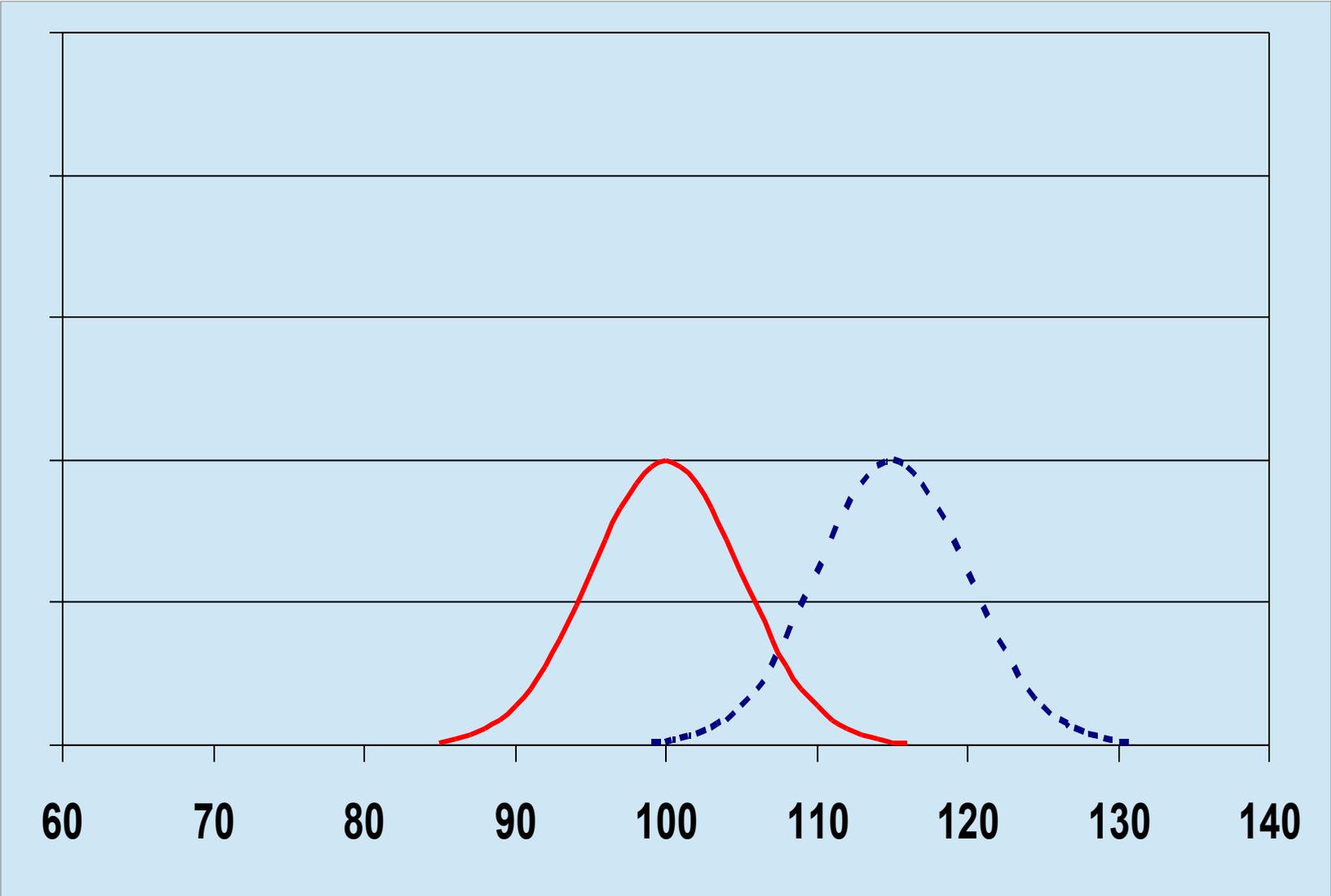
Valori di controllo singolarmente compatibili con le caratteristiche del metodo possono indicare un iniziale deterioramento



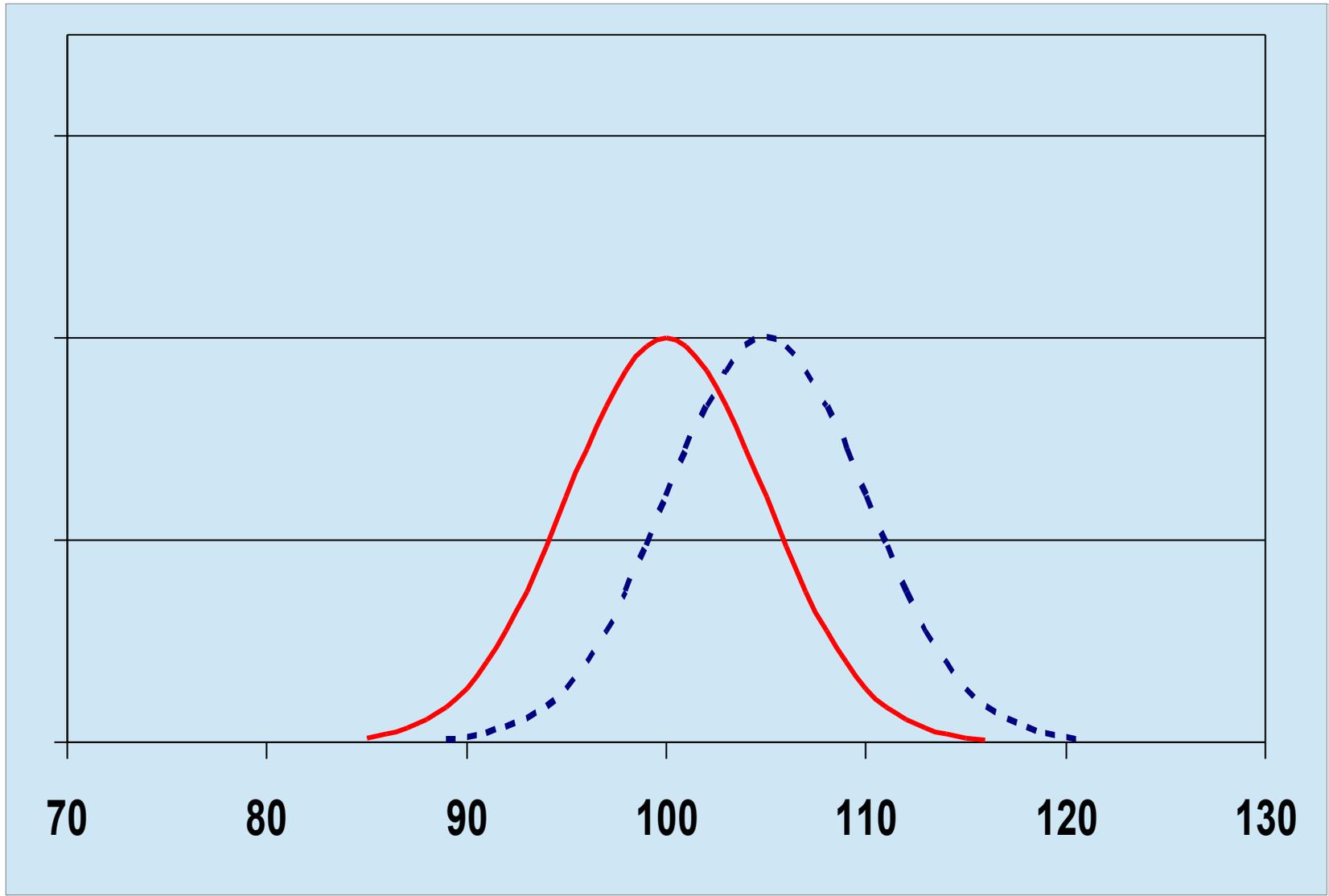
Quali regole usare?

- Dipende dal rapporto fra la qualità del proprio sistema analitico ed il traguardo di qualità prefissato
- Se il rapporto ET accettabile / CV del metodo è ≥ 6 (6 sigma) bastano regole semplici (13s) e una coppia di controlli, se tra 3 e 6 ci vogliono regole multiple e più controlli, se < 3 non c'è controllo che possa garantire un allarme ogni volta che si supera il limite.

Cl
e
i
o
ti



2
e
i
o
ti



Documentazione degli interventi a fronte di situazioni “fuori controllo”

- Necessario documentare sempre le attività intraprese a fronte della segnalazione:
 - Ripetizione delle analisi sui controlli
 - Ricalibrazione del sistema
 - Ripetizione delle analisi sui pazienti (tutti o a campione)
 -

Se la fase di pianificazione è stata eseguita correttamente, nessun “fuori controllo” può essere ignorato.

Valutazione a medio termine e/o retrospettiva

- Da eseguirsi a scadenze mensili, o almeno quando siano disponibili un sufficiente numero di risultati di controllo (circa 20):
 - **Media**
 - Confronto con periodi precedenti: deriva del sistema
 - Confronto con valori di riferimento (valori assegnati al materiale o media del gruppo (QCI allargato))
 - **Deviazione standard e CV**
 - Confronto con traguardi di qualità predefiniti
 - Confronto con i livelli di imprecisione dei periodi precedenti: peggioramento delle caratteristiche analitiche
 - Definizione delle caratteristiche di imprecisione del metodo

Archiviazione (disposizioni della Regione Lombardia)

Carte di controllo	1 anno
Registrazione situazioni fuori controllo	5 anni
Variazioni dei procedimenti analitici e dei materiali di controllo	5 anni
Parametri statistici delle valutazioni a medio termine (media, DS, CV)	5 anni

Sistemi di CQ che non utilizzano materiali di controllo

- Metodo ieri – oggi
- Media (mediana) dei pazienti
- Medie mobili di Bull

Metodo ieri - oggi

- Scegliere due campioni dalla routine
- Conservarli adeguatamente (2 – 8°C)
- Analizzare il giorno successivo
- Calcolare la differenza ieri – oggi [delta (δ)]
- Calcolare media e DS dei delta per un periodo adeguato (20 giorni)
- Costruire la carta di controllo
- Valutare giorno per giorno l'andamento dei δ

Media (mediana) dei pazienti

- La media di tutti i dati ottenuti in un certo intervallo di tempo (1 giorno), a sistema analitico stabile, è molto costante se sono rispettati i seguenti requisiti:
 - Numerosità elevata (> 50 dati)
 - Costanza della popolazione afferente
 - Eliminazione dei dati aberranti (soprattutto per componenti con ampio range analitico)
- Calcolare la media delle medie (20 giorni) e la relativa DS e costruire la carta di controllo
- Sistema estremamente sensibile all'instaurarsi di errori sistematici

Media mobile (Bull)

- Adatta per parametri con bassa variabilità interindividuale (tipicamente gli indici eritrocitari: MCV, MCH, MCHC)
- Media ponderata di 20 pazienti consecutivi
- La ponderazione consiste nell'assegnare un peso tanto minore ad un singolo valore quanto più questo si allontana dalla media dei pazienti precedenti.
- Molto sensibile all'instaurarsi di errori sistematici

Controlli sui i dati dei pazienti

- Complementare al controllo statistico, ma non sostitutivo; orientato alla rilevazione di sbagli:
 - Controllo interparametrico (di congruenza)
 - Delta check