

---

**Attenzione questo documento distribuito sul web potrebbe essere aggiornato diversamente dalle versioni distribuite con il media di installazione. Assicurarsi di avere l'ultima versione valida dall'area di download.**

## L'SPC per la Assicurazione Qualità in laboratorio

[www.salvoreina.com](http://www.salvoreina.com)

---

Forse è meglio partire con l'essere sinceri: la Assicurazione Qualità non esiste!  
Esistono tuttavia molti modi per cercare di raggiungerla con una ottima approssimazione.

Il primo requisito indispensabile è la volontà di farlo (Commitment) ed infatti le norme contrattuali di ultima generazione (vision 2000, formalmente ISO 9000:2000), prevedono un comma dedicato a questo.

In molte circostanze abbiamo acquisito il concetto che la Qualità deve essere misurata prima di essere dimostrata. Noi ci occuperemo delle basi metodologiche e concettuali di alcuni strumenti che permettono di misurarla e seguirla nel tempo (audit per il miglioramento continuo).

Puntualizziamo che faremo riferimento mirato alle esigenze di un laboratorio di analisi, sebbene i concetti teorici espressi possano essere applicati a virtualmente qualunque attività e processo.

### Una prima definizione

---

Un piano di Assicurazione Qualità si basa su una serie di metodi e prassi che permettano di assicurare che i risultati di un test, un saggio o una analisi di routine siano affidabili e veritieri.

Storicamente, la volontà di un laboratorista di fornire il miglior standard operativo si è basata sul controllo di qualità interno (CQI). Questo approccio è stato finalmente superato dalla filosofia della Assicurazione Qualità che ha portato il miglioramento continuo, il consenso esteso e l'accreditamento insieme allo Statistical Process Control o Controllo Statistico di Processo (*vedi presentazione "http://www.codexitalia.it/AreaCodex/CodexQualita.ppt"*)

#### **In estrema sintesi,**

- il Quality Control (QC) può essere quantitativo e statistico in quanto ha lo scopo di ridurre errori sistematici e casuali.

#### **In estrema generalizzazione**

- La Quality assurance (QA) è più discorsivamente un "ben definito e disegnato programma mirato al mantenimento del miglior standard operativo e alla identificazione e la correzione di malfunzionamenti ed errori"

E' chiaro che molte sono le formule proclamate dai vari sistemi di qualità e sono fortemente settoriali; a titolo di esempio riportiamo ciò che la *Joint Commission on Accreditation of Health care Organisations* ha deliberato:

- *"a well defined, organised program designed to enhance patient care through the ongoing objective assessment of important aspects of patient care and the correction of identified problems"*

---

## Termini in ordine sparso : Accuratezza e precisione (Accuracy e Precision)

---

Per controllare assiduamente il nostro standard qualitative dobbiamo tenere sotto controllo la accuratezza e la precisione di accreditati campioni di controllo.

Ricordiamo che :

La accuratezza ci dice quanto il nostro test è vicino al valore reale, e questo presupporrebbe la assenza di errori, mentre la precisione ci dice quanto i risultati di un saggio sono simili a quelli di un altro il chè presupporrebbe nella migliore ipotesi l'assenza di variabilità.

---

## Gli errori in due battute (*random and systematic errors*)

---

Tutte le misure effettuate in un laboratorio contengono implicitamente un errore. Questo non deve terrificare, piuttosto invitare al massimo contenimento di questi errori. Il primo passo per abbattere gli errori e riconoscerli.

Abbiamo **errori casuali** e **sistematici**

Gli **errori casuali** sono quelli che introducono una variabilità eccessiva nel nostro processo, e questo effetto è apprezzabile e valutabile in modo visuale con le carte di controllo. Consideriamo che questi errori:

- Si associano ad una esagerata dispersione dei valori intorno al valore di controllo
- Mostrano risultati modo non casuale (es. : errori di campionamento)
- riguardano solo alcune giornate (o alcuni batch ) e parzialmente solo alcuni campioni
- non sono evidenziabili con i campioni di controllo

Gli **errori sistematici** sono quelli che introducono una **influenza** o **Bias** e possiamo considerare che per definizione questi errori

- non sono dovuti al caso
- dipendono da condizioni ambientali
- sono associabili a eventi di deterioramento o deriva (es: calibrazione e taratura)
- seguono delle linee di trend (deriva o *drift*) nelle carte di controllo
- seguono delle linee e di run nelle carte di controllo (es: cambio lotto, operatore)
- sono maggiormente imputabili a problemi strumentali o cambiamenti infrastrutturali

Come vedremo più avanti, uno dei modi di discriminare le fonti di disturbo nelle misure dei campioni, è quello di usare tecniche statistiche con Indicatori di Processo (Capacità di processo, Performance di Processo ecc.).

Questi valori calcolati con tecniche di Statistical Process Control o SPC, sono abbinabili ad una più intuitiva lettura di grafici ad Istogramma, di carte di controllo di Shewhart e di grafici radianti di tipo SEM.

Non è importante a questo livello capire questi strumenti che vedremo nel corso, ma è vitale percepire la necessità di combinarli. Ognuno di questi strumenti o metodi, è singolarmente una chiave di valutazione che copre un aspetto del nostro processo; evidentemente, disponendo di tutti i singoli contributi, meglio se valutabili contestualmente, saremo in grado di misurare, monitorare e verificare il nostro standard operativo.

## **La terminologia essenziale in laboratorio**

---

Il glossario è tipicamente una parte terminale dei manuali ma in questa documentazione elettronica è molto più efficace introdurre alcune definizioni prima del loro utilizzo.

Le definizioni sono peraltro generiche e non tecniche in quanto questa trattazione va intesa come assolutamente divulgativa e introduttiva.

### **Controllo**

*Campione con composizione simile al campione biologico/clinico.*

- *I suoi valori di parametri sono noti.*
- *Va saggiato in parallelo con i campioni biologico/clinici.*
- *Va usato come riscontro per misurare la precisione.*

### **Standard**

*Campione non simile al campione clinico/biologico.*

- *Altamente purificato.*
- *Va usato come riscontro per misurare la accuratezza.*

### **Calibrazione**

*Il confronto di un valore di un test ottenuto da uno strumento operante in condizioni fisiche stabili e conosciute*

### **La Media (Average o Mean)**

Sotto intendiamo media aritmetica (ne esistono molteplici varianti in statistica), quindi uguale alla somma dei valori di risultato di un test diviso la sua numerosità, ossia il numero dei valori di risultato.

### **La Varianza (Variance)**

Riflette la posizione relativa di un risultato di un test rispetto alla media

### **Deviazione standard (Standard deviation)**

Riflette il grado di varianza di un campione di più risultati rispetto alla loro media

### **Il Coefficiente di variazione (Coefficient of variation)**

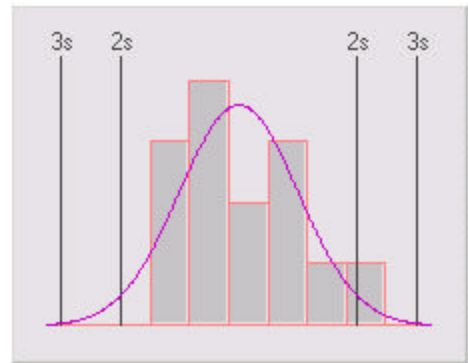
Un indice usato per confrontare la variabilità in campioni di dati non identici

## La distribuzione di frequenze e l'istogramma delle classi (Frequency distributions)

Quando abbiamo un insieme di misure ottenute in tempi successive possiamo assimilare questo set di valori ad un campione statistico. Le assunzioni alla base di questa procedura riguardano la omogeneità con il quale questi valori condividono la propria classe, ossia, questi valori devono riferirsi ad una qualità e/o caratteristica comune come ad esempio il tipo di test, l'analita titolato, il lotto commerciale del controllo utilizzato per il riscontro e la interpretazione quantitativa.

Quando un campione con 20 fino a 200 valori, nei termini in cui definito sopra, viene analizzato statisticamente la prima e più semplice analisi su cui speculare è quella della Curva di Distribuzione.

Il grafico di una curva di distribuzione è quello di una funzione del terzo grado (es: grafico a campane della curva di Gauss o normale), ma una più semplice, e allo stesso tempo ottima, rappresentazione della distribuzione è quella dell'istogramma (fig.).



I valori o osservazioni sono disegnate in un grafico a barre in cui ogni barra indica una classe e la sua quota (altezza Y) è il valore di frequenza per ogni classe. La classe è individuata da un range di valori assunti dall'unità di misura per i valori che si stanno studiando.

Abbiamo già detto che una curva di distribuzione molto nota è quella di Gauss anche detta curva di distribuzione normale la cui caratteristica maggiore è il fatto di essere simmetrica e a forma di campana (fig.)

Una serie di parametri detti di Posizione traducono numericamente alcune caratteristiche apprezzabili anche visivamente e sono

- Range (differenza tra il valore più piccolo e più grande del campione)
- La media (*average value*)
- La mediana (valore centrale del campione o *middle value of all values*)
- La moda (valore più ripetuto nel campione o *most popular value*)
  
- Grado di dispersione (deviazione standard e varianza o *degree of dispersion*)
- Grado di simmetria (Asimmetria or *Skewness*)
- Grado di curtosi (Curtosi o *Kurtosis*)

*Per i curiosi puntualizziamo che i primi 4 parametri sono anche detti "Momenti primi" della distribuzione mentre i secondi tre sono "Momenti secondi"; tale classificazione deriva dallo studio dell'analisi geometrica ed è legata ai teoremi di derivazione di Cauchy e Lagrange (ndr).*

Valutando i Parametri di Posizione di un campione rispetto a quelli di una curva di distribuzione ideale o normale che si riferisca a un campione casualmente distribuito nello stesso range di valori (la campana teorica di Gauss), possiamo capire se il processo da cui i numeri del campione originano, è un processo accettabilmente casuale e normalmente distribuito (attenzione, non è detto che sia entrambe le cose!).

Questo approccio teorico è alla base del modello di SPC e, se posto a regime di audit periodico, permette di controllare la bontà del proprio operato misurando anche il grado di affidabilità del proprio standard.

---

## Tolleranza naturale e tolleranza di controllo o specifica (Reference Intervals)

---

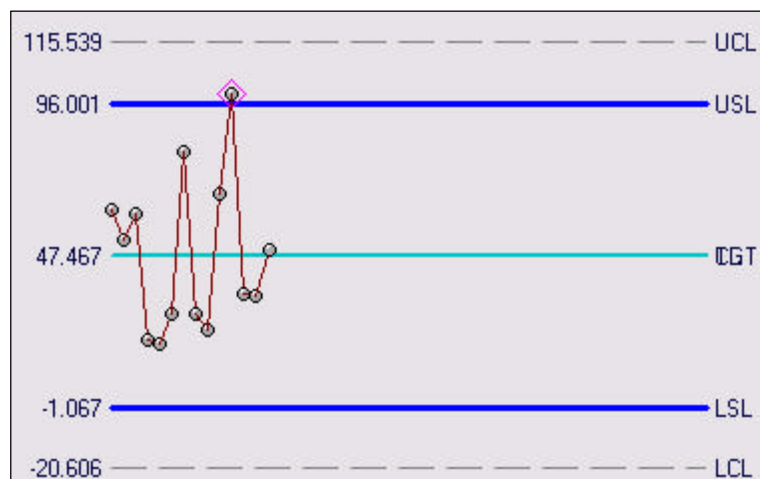
Introduciamo ora il concetto di tolleranza, come spesso accade nei modelli di definizione, dobbiamo capire da subito che non si tratta di una entità singola.

Se è quasi banale concettualizzare dei valori limite per chi è abituato al "cut-off", un maggiore sforzo è necessario per comprendere il concetto di "escursione" (scatterline).

Abbiamo una Tolleranza Naturale o Nominale (UCL/ LCL upper and lower control limit) ed una Tolleranza di Specifica (USL/ LSL upper and lower limit of specification).

Una distribuzione rappresenta teoricamente tutti i valori possibili per una variabile, ma è intuitivo che dovendo operare in modo normale ovvero, dovendo immaginare di effettuare delle misure sottoposte a leggi del caso, cercheremo di riferirci solo ad una parte centrale della nostra distribuzione.

Questi limiti teorici individuano un *range* di interesse che indica gli estremi di valori che noi intendiamo considerare (tolleranza naturale o nominale). Inoltre, all'interno di questo intervallo potremmo indicare dei valori di misura all'interno del quale stabilire un range di maggiore stringenza che classifichi le misure che più si approssimano alla media o valore centrale (CL, Central Line). Sul valore centrale e quindi sulla media, sul valore Target e sulla Linea Centrale nel grafico di Shewhart, rimandiamo ad una monografia dedicata alla valutazione della precisione.



Con un paio di esempi :

1. se studiamo la distribuzione di una popolazione di studenti delle scuole medie per stabilire le distribuzioni delle età in ragione del profitto, per l'età potremmo avere una tolleranza naturale di 6-20 anni, ossia l'età verosimile del periodo di scuola dell'obbligo, ma la tolleranza di specifica potrebbe essere di 10-14 anni.
2. Se vogliamo valutare la riproducibilità di un campione di siero di controllo in densitometria, potremmo stabilire un valore di Tolleranza Naturale con assorbanze tra 3000-4000 OD (per una data lunghezza d'onda), ma considerando per un determinato analista una tolleranza di specifica tra 3450 e 3500 OD.

Concludendo, appare evidente che in ragione del settore di applicazione e del tipo di misura che si effettua, la dinamicità dei valori di tolleranza possono variare in valore numerico, quindi in SPC per ogni campione i valori limiti di controllo e di specifica non sono calcolati a priori ma vengono ricavati sulla base di criteri di parametri di posizione e di dispersione.

---

## Criteria essenziali per individuare le proprie tolleranze (Determining a reference range)

---

Da un punto di vista applicativo della Qualità il problema della definizione dei limiti di tolleranza o, più genericamente, Limiti di Controllo si riconduce allo schema di accreditamento che si intende usare.

Non trattiamo qui i metodi statistici necessari a determinare per ogni misura i limiti sulla base di studi sperimentali precedenti, perché questo in generale non è ciò che accade. Possiamo però dire che in generale i valori di Limiti di tolleranze naturali sono universalmente noti, mentre quelle dei limiti di specifica potranno variare a seconda del tipo di saggio e del tipo di schema di accreditamento e certificazione si intende riferirsi.

In altre parole, così come ognuno sceglie il tipo di regime di autocontrollo, così determinerà in armonia i propri limiti di tolleranza decidendo arbitrariamente il livello di standard sulla base dei propri obiettivi.

Ricordiamo che i sistemi di qualità, anche quelli cogenti delle norme contrattuali sottoposti a verifica, non dicono **cosa** e **quanto** si deve fare ma solo il **come**.

---

## Fattori che influenzano le distribuzioni dei campioni di misure

---

In relazione a quanto detto per l'esempio delle tolleranze, riconosciamo due tipi di fattori di influenza sui fenomeni di *drift* o *trend*, e *run*

### 1. Fattori fisiologici e biologici a livello del campione

valori di : età, sesso, razza, altezza, dieta

Nota: Questi fattori sono addirittura vincolanti in epidemiologia nella scelta dei modelli di studio statistico in quanto possono causare errori definiti di "**confondimento**"

### 2. Fattori fisico-chimici intrinseci a livello di risultato

Tipo di strumenti, prassi e procedure, qualità reagenti

Da queste due classificazioni deriviamo che ogni laboratorio dovrà avere un proprio regime di tolleranze (set of reference ranges), e che per ottimizzare la qualità bisognerà agire su tutti e due gli ambiti.

Non è infatti pensabile una prassi meticolosa e un trattamento maniacale delle tecniche di laboratorio senza una adeguata calibrazione, così come costosi kit di controllo, da soli, non garantiscono accuratezza se male utilizzati.

Una generale e non esaustiva *check-list* dovrebbe prevedere

1. Collezione di 20.120 campioni di riferimento "normali"
2. Saggi di test periodici per i parametri titolati dal laboratorio
3. calcolo di media e deviazione standard
4. controllo della distribuzione dei campioni
5. verifica che il 95% della popolazione normale ricada entro i regimi di tolleranze: media/2SD
6. verifica che il 99% della popolazione normale ricada entro i regimi di tolleranze: media/3SD

E' evidente che questi riferimenti empirici rappresentino solo un requisito minimale per i parametri noti. Un laboratorio che svolga analisi qualitative e quantitative, dovrebbe poter disporre di strumenti statistici per valutare tolleranze di significatività in modo dinamico e automatico.

---

## **Determinare e stabilire la propria accuratezza (Establishing accuracy)**

---

La calibrazione di una metodica deve essere effettuata con uno standard primario (*primary standard*). Alcuni essenziali prerequisiti per la determinazione di una buona accuratezza sono elencati

- Se il laboratorio non è in grado di avere affidabili standards primari allora adotterà uno standard commerciale accreditato
- Il laboratorio deve disporre anche di uno standard secondario (*campione biologico/secondary standard*)
- Deve svolgere i test di riferimento ad ogni batch di lavoro
- Deve curare cicli di preservazione dei materiali, possibilmente registrando le attività
- Formalizzare e validare la accettazione dei limiti di tolleranza per ogni parametro

---

## **Audit della accuratezza e della precisione (Monitoring precision and accuracy)**

---

Una volta stabiliti i criteri di accuratezza il proprio standard operativo va messo sotto controllo in un ciclo di audit. Un elenco indicativo dei requisiti di flusso di audit è sotto elencato

In prima istanza (irrinunciabili per un sistema qualità)

- L'accuratezza è prima stabilita per un metodo
- Quindi si monitorizzano precisione e accuratezza dei controlli (*qualità accreditata*)
- Il controllo verrà saggiato con tutti i batchs dei campioni biologici (*qualità misurata*)
- Ogni controllo viene posto in audit periodico con tecniche statistiche (*qualità mostrata*)
- I referti qualitativi sono registrati come documenti ufficiali (*qualità documentata*)

Criteri relativi ai controlli ovviamente

- Sono saggiati in tutti i batch di analisi
- Sono monitorati per segni di deterioramento e performance lungo le settimane di uso

---

## **Indagini statistiche di AQ sui risultati**

---

Quanto auspicato per materiali, infrastrutture e reagenti (in-house o commerciali), è uno schema di riferimento per una buona qualità, tuttavia per un consenso allargato del proprio standard e per il confronto virtuoso della propria attività, è oggi indispensabile avere strumenti di calcolo e valutazione SPC.

Le ragioni per la adozione di tecniche di SPC (Statistical Process Control) non sono qui trattate, ma si elencano i metodi più elementari e essenziali

- Analisi di Levey-Jennings sulle carte di controllo Shewhart
- Grafici CUSUM (somme cumulative), Run o trend sulle carte di controllo Shewhart
- Grafici delle medie mobili sulle carte di controllo Shewhart
- Analisi della Capacità di Processo (Cp) e della performance di processo (Cpk)
- Altri test periodici
  - specificità e sensibilità (duplicate tests)
  - ripetibilità e riproducibilità (check tests)

Disponendo di uno strumento informatico questi test possono essere utilizzati su base routinaria effettuando così un audit continuo che permette di evidenziare in tempo reale, o contestuale per i tests periodici, eventuali disturbi o non conformità. Questi test offrono il vantaggio di poter tracciare e rintracciare i punti di non conformità identificando anche le ragioni e/o le cause di una non conformità.

---

## Le carte di controllo Shewhart con i criteri di Levey-Jennings

---

### **Facciamo ordine**

Esiste purtroppo una diffusa confusione sui tipi di grafici delle carte di controllo. Cerchiamo in queste righe di mettere un po' d'ordine.

Una Carta di Controllo è niente altro che una serie cronologicamente ordinata di valori consecutivi posti in un grafico a due dimensioni. L'asse delle quote perviene i nostri valori mentre quello orizzontale è sempre l'ascissa dei tempi.

E' evidente che un grafico così elementare può essere utilizzato in molteplici modi semplicemente cambiando i valori disegnati sulla curva o la natura del calcolo con il quale i valori sono calcolati. Così, esistono le carte di controllo Shewhart e di Pearson, solo per fare due esempi.

In particolare Shewhart ha per primo usato le carte di controllo per lo studio di processi (SPC), quindi l'orientamento del grafico nel tempo diventa indispensabile per la comprensione e il monitoraggio di una attività. Non è molto importante in una carta di controllo che tipo di valori usiamo, si può trattare sia di misure scalari (peso, distanze e quote, assorbanze ecc.) che di conteggi (numero di errori, di transazioni, di persone ecc. ), ad oggi esistono circa 40 tipi di carte di controllo.

Ciò che fa entusiasmare nelle Carte di controllo Shewhart, è la loro universale adattabilità a riassumere qualunque tipo di processo, in qualunque settore o modello produttivo. Accanto alla enorme flessibilità di utilizzo, esiste una ulteriore vastità di criteri associabili alla interpretazione delle curve delle carte di Shewhart.

Consideriamo infatti la possibilità di valutare il numero di punti valore, la loro escursione rispetto ad una linea centrale, le frequenze di alcuni punti i cui valori che si trovino al di sopra o al di sotto

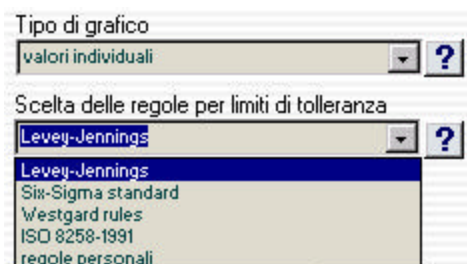
### **I criteri delle Carte Shewhart e la curva Levey-Jennings**

Sulla base delle assunzioni fatte in precedenza per la distribuzione, possiamo applicare i limiti di controllo del nostro processo alle ordinate alla carta Shewhart, quindi la nostra distribuzione riguarda il campione orientato e la sua media diventa la linea centrale.

In sierologia le carte di controllo sono state introdotte dalla coppia medico-epidemiologo Levey e Jennings i quali hanno sperimentalmente stimato la distribuzione dei campioni di distribuzione di valori di letture di densità ottica (EIA e ELISA); costoro hanno quindi riscontrato la piena applicabilità del modello teorico SPC alla routine. Da qui l'uso inflativo delle carte Levey-Jennings (Laboratory Quality Assurance di Pierre Blockx e Manuela Martin)

Se applichiamo un criterio di discriminazione sulla base dei limiti di tolleranza, e generalizziamo il calcolo di una qualunque carta di controllo non imponendo valori predeterminate, piuttosto assumendoli come uguali ai valori di deviazione standard del campione, siamo in grado di interpretare il processo basandoci su una proprietà auto-esplicativa della curva.

Basterà quindi decidere entro quale grado di stringenza e di performance vogliamo si mantenga il nostro processo, ad es. 2 volte il valore della deviazione standard, per verificare che il nostro batch è accettabile.





---

Riassumiamo qui di seguito i criteri fondamentali che pervengono le curve Levey-Jennings per il laboratorio di analisi clinio-biologiche:

operatività

- Un controllo è incluso in ogni run e/o saggio
- I dati sono riportati graficamente in modo cronologico (Es. giornaliero)
- Si adottano come limiti di confidenza le tolleranze su:
  - » media del processo (in alcuni casi la mediana)
  - » deviazione standard (generalmente +/- 2 SD)

audit

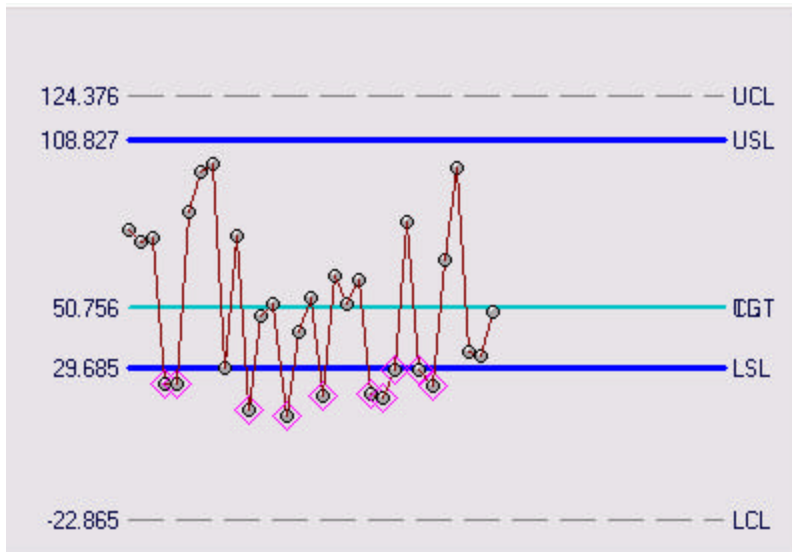
- se il regime di limiti di controllo non è soddisfatto, i risultati del batchs sono invalidati e non dovrebbero quindi essere riportati (o riportati con riserva e richiesta di secondo campione)
- se il regime di limiti di controllo è soddisfatto, i risultati del batch possono essere refertati

## Disturbi di processo rilevabili con le curve Levey-Jennings

E' chiaro che ai criteri di calcolo dei limiti di tolleranze di controllo delle curve Shewhart Levey-Jennings, si aggiungono alcune ulteriori possibili classificazioni.

Per esempio si potrebbe considerare la percentuale dei punti che incidentalmente si trova al di fuori dei nostri limiti di controllo; ossia, se il numero fosse trascurabile, allora potremmo assumere che i punti fuori controllo (*outlier*) non necessariamente intaccano la validità del nostro campione.

Al contrario se il numero di punti **eccentrici** rispetto alla fascia centrale di controllo è esagerato, chiaramente possiamo rigettare il test identificando i punti incriminati e agendo per una soluzione.



Una ulteriore gamma di criteri di visualizzazione che rendono ancora più raffinata la interpretazione dei risultati, riguarda alcune particolari configurazioni grafiche dei grafici Levey-Jennings. Considerando infatti che il processo teorico dovrebbe riflettere una sequenza di valori distribuiti casualmente (normalmente), allora ci dovremmo aspettare che la lateralità dei punti (sopra o sotto) rispetto alla linea di media del processo, sia alternata in modo altrettanto casuale.

Da qui discendono una serie di criteri e regole (Esempio: Nelson's e Westgard rules) che permettono di interpretare e discriminare la presenza di errori sistematici o intrinseci del campione.

L'adozione di una o più regole di valutazione dei grafici delle Carte di Shewhart, è dipendente dal tipo di processo, dal settore tecnologico e dalla natura delle misure che si stanno valutando.

In tutti i casi le curve possono denunciare i seguenti fenomeni (o una combinazione di essi) e supponendo un regime di audit giornaliero abbiamo:

- **Drift o deriva**
  - I valori migrano progressivamente e consecutivamente in una direzione distale dalla media per un numero minimo di tre giornate consecutive suggerendo un deterioramento dei reagenti di controllo
- **Dispersion o variabilità inter/intra batch**
  - Incremento dell'errore casuale (imprecisione e/o imperizia nella manipolazione)
  - Tecniche non coerenti intra-batch
- **Shift o run**
  - Repentini cambiamenti del sistema di rilevamento
  - Malfunzionamento strumentale o cambi delle tecniche

### Grafici Calcolati di Shewhart

Affrontiamo per completezza anche i grafici calcolati o delle somme cumulative precedentemente citati trattando individualmente le caratteristiche analitiche.

Anche in questo caso vedremo che le differenze sostanziali riguardano il modo di calcolare i valori che poi sono riportati in grafico.



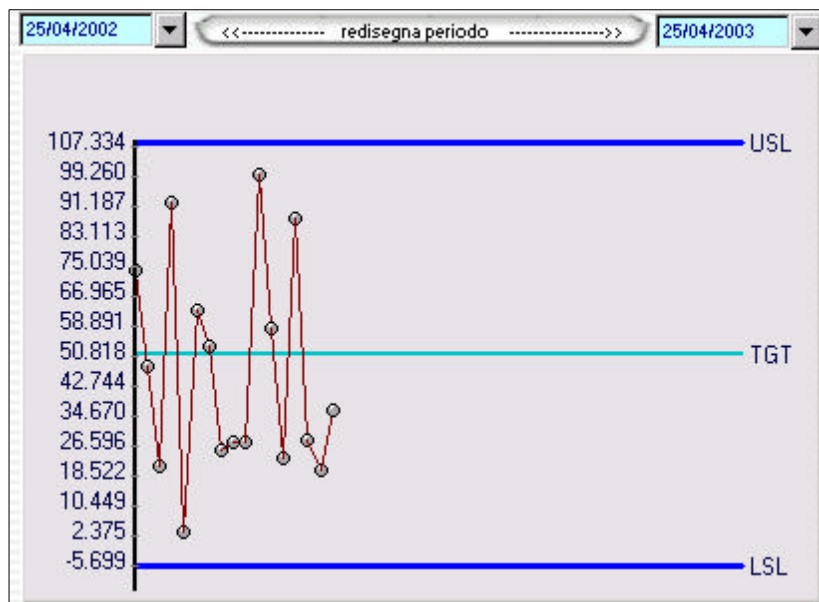
### CUSUM grafico delle Somme Cumulative

Metodo analitico

- Metodo di calcolo dei punti basato sulle Somme Cumulative
- Sensibilità: indica rapidamente trend e shift (consigliato per saggi giornalieri)
- Sistema significativo perchè basato su metodo numerico e grafico
- Risente degli effetti della media e della deviazione standard contemporaneamente
- Sottrae ad un valore la media e riporta le differenze sul grafico aritmetico (vedi figura)
- Le differenze sono sommate
- Differences are summed

Interpretazione

- SOTTO CONTROLLO
  - I valori oscillano intorno al valore zero della linea del grafico
- FUORI CONTROLLO
  - Tutti i valori sono da una parte della linea dello zero
  - Forti interruzioni e cambiamenti nell'angolo (pendenza) della linea del grafico
  - Valori che eccedono il regime di  $\pm 2SD$  dalla media



In molti laboratori al grafico CUSUM si preferisce il cosiddetto grafico di Run, che differisce di poco nel metodo di calcolo ma essenzialmente enfatizza gli stessi fenomeni sopra citati.



### Moving Averages (Bull's method)

Quando pensiamo alle varianti di calcolo applicabili ad una serie di punti possiamo capire perchè sia enorme il numero di possibili grafici utilizzabili.

Tra quelli teoricamente applicabili un modello di calcolo dei valori (sarebbe più giusto dire trasformazione), riguarda la famiglia delle medie mobili.

Questo importante gruppo di metodi tende a visualizzare una curva che denuncia e "anticipa" la tendenza dei punti del processo sulla base dei punti precedenti.

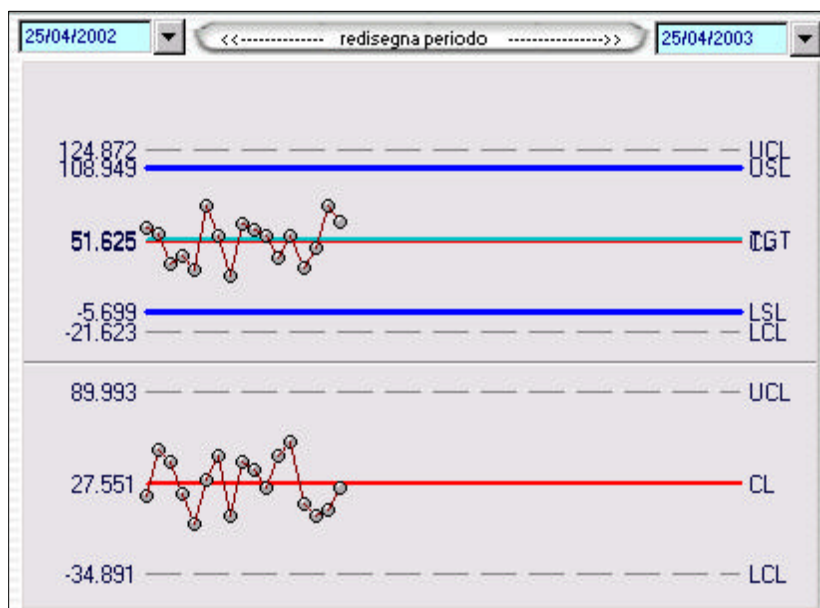
Basti considerare che molti dei grafici di Analisi Tecnica in borsa sono basati sulle medie mobili.

L'adozione equilibrata di questa tecnica è suggeribile nei seguenti casi con le dovute osservazioni:

- Laboratory con grande routine e forte uso di automazione (es.: ematologia, banche del sangue)
- Quando la popolazione afferente dei campioni si assume che rimanga costante
- Si abbia un minimo di 20 valori nel batch nel grafico

### Interpretazione

- Si evidenziano facilmente dei cambiamenti
  - strumentazione, operatori
  - manipolazione dei campioni (ciclo del freddo o incubazioni)



---

### Test in Duplicate tests on patient samples

---

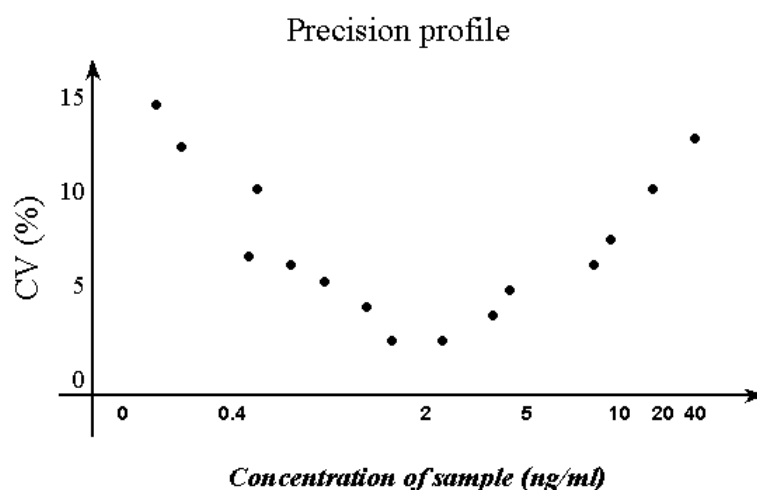
Un peculiare tipo di grafico basato sul calcolo del Coefficiente di Variazione è particolarmente indicato per il test di precisione.

- tests di precisione (riproducibilità e ripetibilità intra/inter test)
- non sensibile per errori di calibrazione (accuracy)

Indicato per piccoli laboratori, o grandi laboratori nei casi di routine più sporadiche

Metodo

- almeno 10 campioni
- duplicare il test
- calcolare la differenza tra duplicati appaiati derivando deviazione standard
- portare in grafico il CV



### **Saggi di controllo con campioni clinico-biologici**

---

Sono motivati dal bisogno di verificare che non ci siano modifiche nei campioni dei pazienti

- indicato per monitorare precisione giornaliera (nei piccoli laboratory per significatività statistica)
- denuncia eventuali deterioramenti strumentali o di reagenti

#### **METODO**

- scegliere casualmente 3-5 normali nel pomeriggio
- registrare nel pomeriggio i valori di titolo dell'analita considerato
- conservare campioni refrigerati 4°C
- ri-saggiare il giorno successivo
- controllare che valori appaiati non eccedano l'escursione di 2 deviazioni standard

---

## Controllo di Qualità e Assicurazione Qualità

---

Indipendentemente dalle tecniche di audit utilizzate (statistiche o empiriche), esistono due schemi di Controllo Qualità applicabili: Controllo **interno** ed Controllo **esterno**

### **CQ Interno**

Si saggia il materiale di controllo usando come paradigma di riferimento precedenti risultati

### **CQ Esterno**

Si saggia il materiale di controllo confrontando i risultati con quelli di altri laboratori

*Vediamo i vantaggi del controllo esterno*

- armonizza le attività di più laboratory
- indica nuovi parametri di standard di riferimento
- indica l'affidabilità di reagenti commerciali a livello nazionale e regionale
- centralizza la gestione dei report periodici multicentrici
- stabilisce dei criteri di valutazione obiettivi per ogni laboratorio
- il laboratorio identifica il proprio livello di standard qualitative e lo valuta nel tempo
- il laboratorio usa l'audit multicentrico per dimostrare e accreditare la qualità

## **L'indicatore di audit multicentrico (Deviation index)**

Quando più laboratori contribuiscono ad una multicentrica fornendo i risultati SPC, non è necessario che i valori di limiti di tolleranza siano stati concordati preventivamente. Questo perché. Come abbiamo visto in questo documento, quando si adottano tecniche statistiche ciò che viene confrontato è il livello di consistenza contestualizzato alla propria situazione (operatori, routine, prassi e strumentazione).

E' quindi sempre significativo un confronto perché non è orientato a stabilire classifiche di merito e permette ad ognuno una serena autocritica che non invalida i propri risultati ma suggerisce come migliorarli in futuro.

A livello di centralizzazione dei dati e di trattamento statistico degli indicatori il Deviation Index permette ad ognuno di confrontarsi obiettivamente con le attività omologhe di altri laboratori.

Questi i range di validazione del DI

- < 0.5 eccellente o non deviante
- 0.5 - 1.0 Satisfactory
- intorno a 2.0 – accettabile
- >2.0 - difettivo

Vediamo come viene calcolato per una misura generica

$$DI = \text{Risultato locale} - \text{media pesata} / \text{deviazione standard pesata}$$

Nota: in genere si escludono i valori superiori al 3.5 volte la deviazione standard