

# **PROGRAMMA DI CONTROLLO DI QUALITÀ INTERNO**

**Azienda Ospedaliero-Universitaria  
di Bologna  
Policlinico S.Orsola-Malpighi**

# *Quality Goals*



Ogni laboratorio si pone degli obiettivi di qualità che, una volta ben delineati, sono al centro di quelle che **Westgard** definisce “le cinque procedure di base della qualità”.

# CONTROLLO DI QUALITÀ

**Permette il controllo delle prestazioni analitiche di un metodo/sistema in modo tale da fornire allarmi nel caso in cui quest'ultimo non stia più lavorando entro limiti di errore totale (ET) predefiniti.**

# CONTROLLO DI QUALITÀ

**Infatti la qualità analitica fuori dai limiti potrebbe pregiudicare l'utilizzo clinico dei risultati; la segnalazione di "fuori controllo" inoltre dovrebbe essere resa disponibile in tempi brevi per permettere di attivare azioni atte a riportare la situazione sotto controllo prima dell'emissione dei referti**

# **CONTROLLO DI QUALITÀ**

**Valuta in tempo reale la stabilità del sistema analitico attraverso l'analisi delle cause di inaccuratezza (errori sistematici) imprecisione (errori casuali) e lo studio delle tecniche per rilevarle e correggerle.**

# **CONTROLLO DI QUALITÀ**

**Il CQI si deve applicare a tutti gli esami di laboratorio che forniscono risultati quantitativi su scala continua, per ogni seduta analitica.**

# **CONTROLLO DI QUALITÀ**

**Per i dosaggi qualitativi l'inserimento di un controllo negativo e uno positivo permette di verificare la corretta esecuzione della procedura analitica, ma non consente di fare valutazioni statistiche**

# CONTROLLO DI QUALITÀ

**Errore analitico  
totale**

=

**Errore casuale**  
(imprecisione)

+

**Errore sistematico**  
(inaccuratezza)

**Un metodo inaccurato, se stabile nel tempo, può fornire risultati utili, purchè sufficientemente preciso.**

# CONTROLLO DI QUALITÀ

L'interpretazione dei dati di controllo deve essere guidata da opportune **regole** atte a definire quando una seduta analitica sia accettabile o meno.

La scelta delle regole (quali? quante?) è legata agli obiettivi di qualità (**traguardi analitici**) del laboratorio.

# DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI

- **Intervalli di riferimento**
- **Opinione dei clinici**
- **Stato dell'arte**
- **Punto di vista degli esperti**
- **Variabilità biologica**
- **Efficacia clinica del test (analisi degli effetti dell'errore analitico sulla interpretazione del test)**

# DEFINIZIONE DEGLI OBIETTIVI

L'approccio che appare più consistente con la definizione di obiettivo da raggiungere a medio termine è quello basato sui dati di **variabilità biologica**.

Il coefficiente di variazione analitico (indice di imprecisione) dovrebbe essere inferiore alla metà della variabilità biologica intra-individuale:

$$CV_a \leq 0.5 v_{b_{intra}}$$

# LA PIANIFICAZIONE DEL CONTROLLO DI QUALITA'

---

A ) **Definire** la qualità necessaria ( Traguardi analitici o Errore Totale Ammissibile, stabilito a priori da: Società Scientifiche, organismi di controllo, ecc.).



B ) **Misurare** la qualità analitica del sistema in uso (imprecisione, inaccuratezza).



C ) **Scegliere** le regole di controllo ed il numero di campioni di controllo che garantiscono la massima potenza (sensibilità) con il minimo numero di falsi allarmi.



D ) **Documentare** gli interventi correttivi

# **Definizione delle specifiche di qualità dell'esame**

**La specifica di qualità di un esame può essere definita come la massima variazione accettabile nelle prestazioni di un metodo che non comprometta l'interpretazione clinica del dato.**

# A) LA QUALITA' NECESSARIA

---

vi sono almeno tre criteri per giudicare accettabile la qualità analitica:

- 1) Lo stato dell'arte.
- 2) Le soglie decisionali cliniche
- 3) La variabilità biologica intra- e inter-individuale

*Stockl et al, ur.J.Clin.Chem.Clin.Biochem. 1995 (3), 157-169*

*Besozzi et al, Biochimica Clinica, 1995 (19), 372-390):*

## **B) MISURARE LA PROPRIA QUALITA'ANALITICA**

---

- 1) Reperire idoneo materiale di controllo, in quantità sufficiente per almeno un anno**
- 2) Assicurarsi che il sistema analitico sia stabile (stesso lotto reattivi, assenza di evidenti malfunzionamenti)**
- 3) Analizzare il materiale per almeno 20-30 giorni, nelle stesse condizioni dei campioni umani, con cadenza di un controllo ogni 10-20 campioni reali (o meno per piccole serie)**
- 4) Calcolare MEDIA e DEVIAZIONE STANDARD**

**The international Federation of Clinical Chemistry definisce un materiale di controllo come un "campione" o una soluzione che si analizza esclusivamente per fini di controllo di qualità e non come concentrazione di calibrazione.**

**Il materiale di controllo è un prodotto commerciale che si può trovare in forma liquida, congelata, liofilizzata in piccole confezioni per sedute giornaliere.**

**Esistono ditte specializzate per la produzione di questi prodotti.**

**Fattori importanti sono la stabilità, la minore variabilità tra confezioni, gli analiti testati e soprattutto i livelli delle concentrazioni dei singoli analiti.**

# Materiale di controllo

Si definisce matrice " l'elemento o gli elementi " principali presenti nel campione e l'interferenza da matrice è l'effetto dovuto alla presenza di sui costituenti caratteristici. I materiali di controllo dovrebbero avere la "stessa matrice" di campioni che sono normalmente testati. Plasma, siero, urine, liquido cefalorachidiano.

# Materiale di controllo

- Materiali a 2 o 3 livelli di concentrazione (livelli decisionali clinici o estremi della linearità del metodo).

Caratteristiche :

- 1)Stabilità
- 2)Minor variabilità tra i flaconi
- 3)Accuratezza dei valori assegnati
- 4)Numero dei costituenti presenti
- 5)Livelli di concentrazione.

# Materiale di controllo

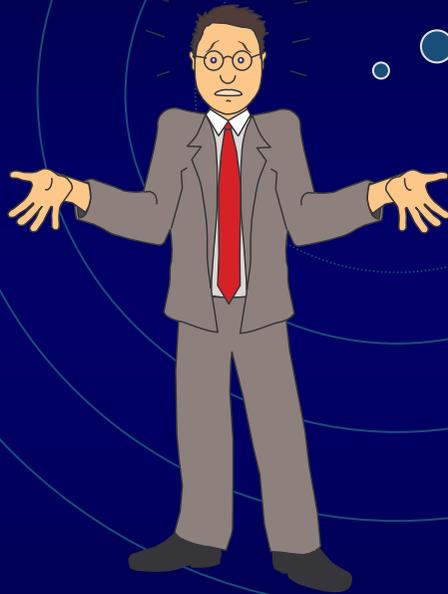
Assegnazione dei valori degli analiti possono essere differenziati per strumentazione e per metodiche . Nei controlli a concentrazione ignota viene dato una media di consenso.

La DS e il range atteso possono essere diversi. Il range atteso indica la performance raggiunta nella maggior parte dei laboratori e rappresenta l'intervallo entro cui devono cadere i valori medi ottenuti dai laboratori per essere considerati accettabili. La DS è una stima del metodo di un laboratorio ottimale.

# **DETERMINAZIONE DELLE PRESTAZIONI CARATTERISTICHE DEL METODO**

- **IMPRECISIONE:**  
per una stima adeguata del livello di imprecisione occorrono almeno 20 diverse sedute, in giorni differenti
- **BIAS:**  
Confronto con un metodo di riferimento su campioni freschi o con un materiale con valore assegnato con metodi di riferimento
- **Confronto con i risultati dei programmi di VEQ, bias relativo al gruppo di metodo**

**INACCURATEZZA = MEDIA - VALORE "VERO"**



**...e questo è un bel problema! Quale è il VALORE VERO?**

**I certificati dei materiali di controllo :  
forniscono una prima essenziale stima, ma...**

**.....attenzione! NON modificare la propria media se non coincide. In caso di forti differenze: rivedere la taratura, escludere problemi di commutabilità..oppure cambiare metodo**

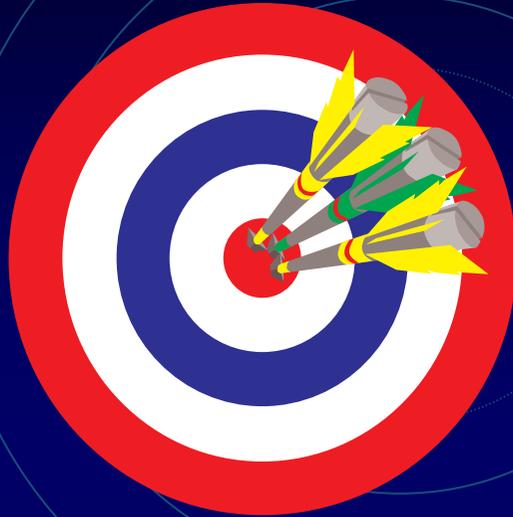
# **L'inaccuratezza (o "bias") è una stima dell'errore sistematico (SE)**

---

**Se non è possibile ricorrere ad un materiale di riferimento certificato con un metodo assoluto, l'inaccuratezza è **RELATIVA** rispetto ad un valore di consenso ottenuto da Laboratori di riferimento, che impiegano un dato metodo.**

**Una buona stima retrospettiva della propria accuratezza relativa può comunque essere ottenuta dai dati dei programmi di VEQ, confrontando la media dei propri risultati con i valori attesi (a pari metodo o generali).**

$$\text{IMPRECISIONE} = \text{CV\%} = \text{Dev Stand} \times 100 / \text{MEDIA}$$



**UN ERRORE FREQUENTE:**  
Calcolare la deviazione standard delle  
**MEDIE giornaliere:**  
**NON è corretto!**

**L' imprecisione deve essere valutata dai valori singoli dei controlli, così come i campioni umani sono misurati in singolo.**

Esempio :  $M= 120$   $s = 8.5$  (singolo)  $CV\% = 8.5 \times 100 / 120 = 7.8\%$

Se nel corso di ogni giorno avessimo fatto la media di due controlli, avremmo la stessa media generale (120) ma  $s= 6$  e  $CV = 5\%$

## **L'imprecisione è una stima dell'errore casuale (o "random", RE)**

---

**Se i campioni di controllo sono stati trattati esattamente come quelli umani, il CV% così calcolato è una stima della variabilità analitica delle nostre risposte.**

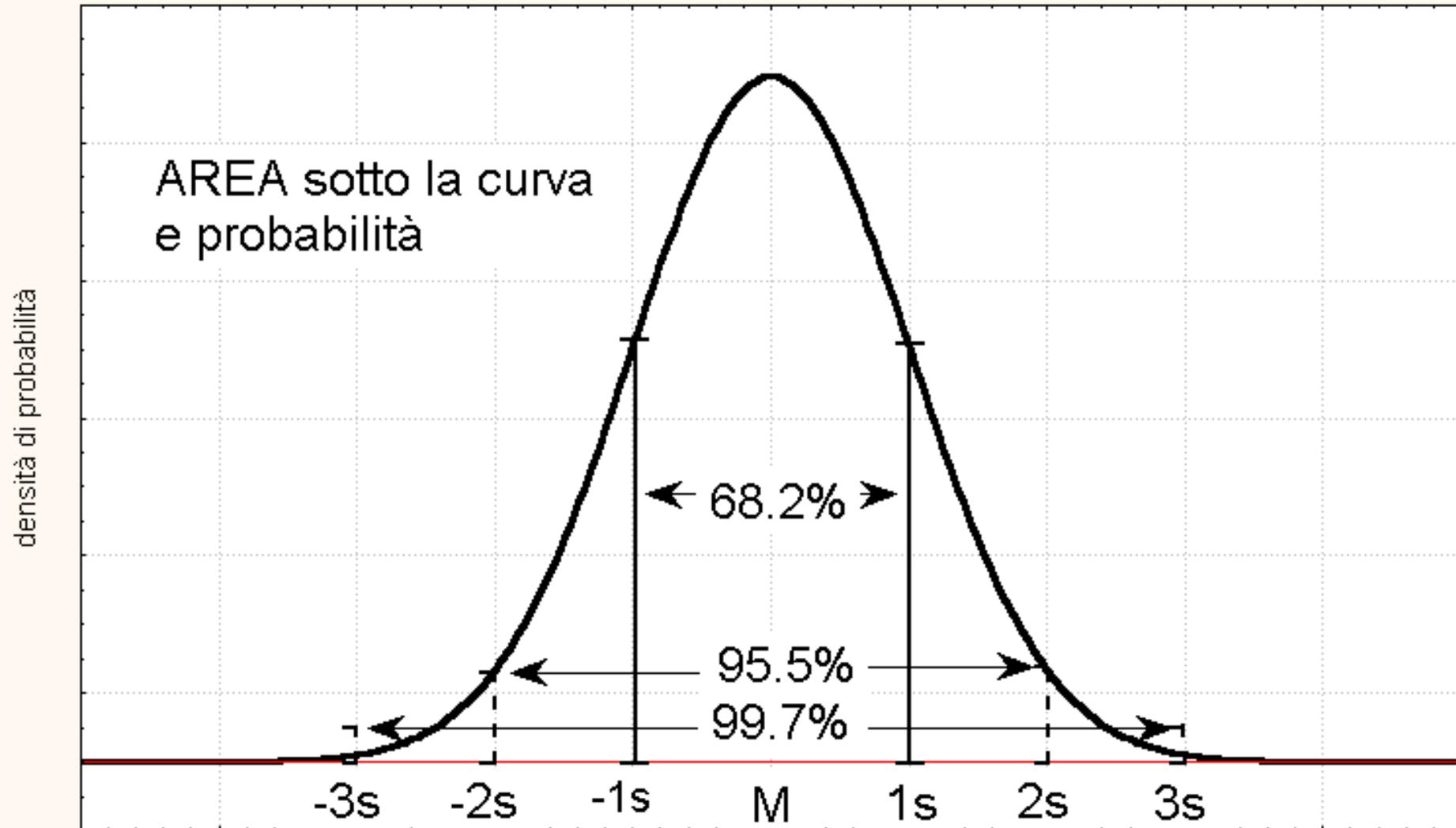
**Una buona stima retrospettiva della imprecisione a lungo termine può essere ottenuta dai dati dei programmi di VEQ che prevedono l'analisi casuale di coppie di sieri identici.**

# ASSUNTO FONDAMENTALE DEL CONTROLLO STATISTICO DI QUALITA'

---

- La distribuzione dei valori ottenuti analizzando uno stesso materiale, per un adeguato periodo di tempo, con un sistema analitico STABILE, è normale.
- Se il sistema si mantiene stabile, valori che si discostano "*molto*" dalla media si possono incontrare casualmente con probabilità "bassa". (*spetta a noi scegliere quanto bassa*)

# Distribuzione Normale (o “gaussiana”)



**Il sistema a regole multiple di Westgard è quello più noto ed accreditato. Ogni laboratorio può e deve scegliere le regole che consentono nella sua realtà operativa di controllare al meglio le prestazioni del sistema**

# Cosa sono le "regole" del CQI?

Eventi che si possono verificare casualmente con bassa probabilità, quando si analizza il materiale di controllo con un metodo stabile. Se ne possono individuare a piacere. Hanno simboli particolari, del tipo:

$1_{2s}$  : un singolo valore supera 2 s ( $p < 0.05$ )

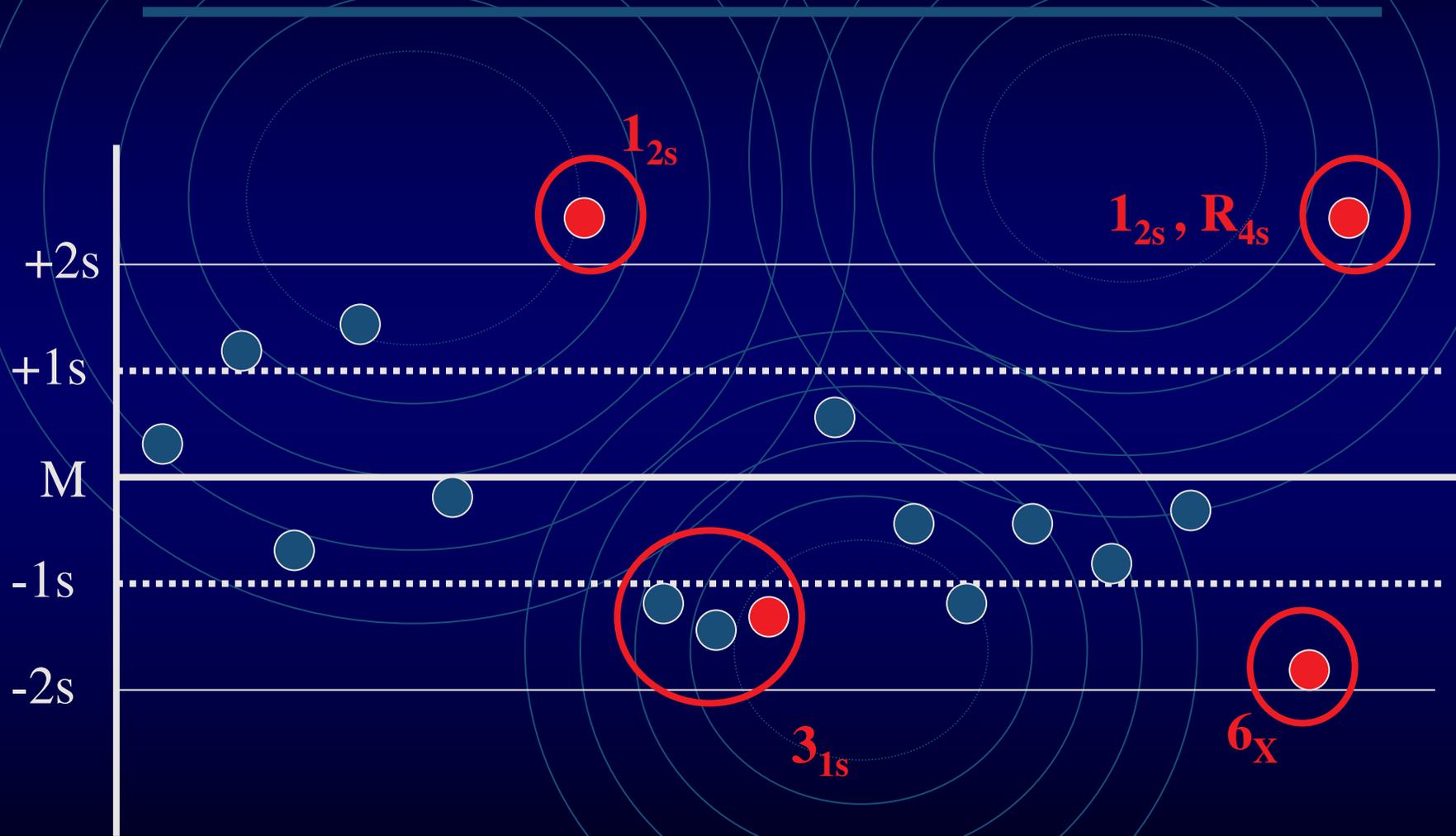
$3_{1s}$  : tre valori consecutivi superano 1 s ( $p < 0.032$ )

$N_x$  ( $N > 6$ ) : sei valori consecutivi dalla stessa parte della media ( $p < 0.015$ )

$R_{4s}$  : la differenza tra due valori consecutivi supera 4 s ( $p < 0.0006$ )

# Esempio di "carta di controllo"

*(ma chi disegna ancora?)*



# ERRORI SISTEMATICI: QUALI REGOLE?

Gli errori sistematici, oltre al "bias" del metodo, possono essere causati da:

- *taratura inadeguata*
- *Sottrazione del bianco non corretta.*
- *Reagenti preparati male o scaduti.*
- *Deriva del rivelatore.*
- *Malfunzionamento costante di altri componenti strumentali.*
- *Termostatazione non corretta.*

Le regole più sensibili (= con maggiore potenza) per la rilevazione dell'errore sistematico sono:

$$1_{2s}$$

$$3_{1s}$$

$$4_{1s}$$

$$N_x (N > 6)$$

# ERRORI CASUALI: QUALI REGOLE?

---

**Gli errori casuali, che provocano un aumento della imprecisione, possono essere causati da:**

- *Miscelazione incompleta.*
- *Bolle o particelle solide nei reagenti*
- *Variazioni nella erogazione campioni e reagenti.*
- *Instabilità ottica.*
- *Imprecisione dei tempi di lettura (metodi manuali)*

**Le regole più sensibili (= con maggiore potenza) per la rilevazione dell'errore casuale sono:**

$I_{2.5s}$

$I_{3s}$

$R_{4s}$

# Quali regole scegliere, avendo stabilito quali sono i propri traguardi analitici ?

---

- La regola  $1_{2s}$  dovrebbe essere impiegata con cautela, poiché ha un numero elevato di "falsi allarmi", specie per  $N > 1$
- La regola  $1_{3s}$  ha pochi falsi allarmi, ma ha bassa potenza (rileva solo errori elevati). Può essere sufficiente se l'errore totale ammissibile è elevato.
- Le regole multiple costituiscono un valido compromesso, specie per  $N$  compreso tra 2 e 4. Quando  $N \geq 4$  possono essere applicate anche a sedute analitiche successive (esempio ieri/oggi)
- La regola  $1_{2.5s}$  frequentemente ha la stessa potenza e la stessa frequenza di falsi allarmi ( $\alpha$ ) delle regole multiple.

# **AZIONI CORRETTIVE**

**Ogni volta che un dato ottenuto su un materiale di controllo non rientra nei criteri di accettabilità predefiniti, è necessario attivare azioni correttive allo scopo di ristabilire una situazione "in controllo".**

**Diversi sono i livelli di intervento che, sulla base di criteri predefiniti da ogni laboratorio, possono andare dal rifiuto della calibrazione e/o della serie analitica fino alla sua accettazione**

# Alcune Regole applicabili

<b>Regole</b>	<b>Descrizione</b>	<b>Errore</b>
<b>1<sub>2s</sub></b>	<b>Un valore di controllo eccede la media <math>\pm 2ds</math></b>	<b>Casuale</b>
<b>1<sub>3s</sub></b>	<b>Un valore di controllo eccede la media <math>\pm 3ds</math></b>	<b>Casuale</b>
<b>R<sub>4Ds</sub></b>	<b>La differenza tra 2 valori consecutivi supera le 4ds</b>	<b>Casuale</b>
<b>2<sub>2Ds</sub></b>	<b>Due valori consecutivi eccedono la media <math>\pm 2ds</math> dalla stessa parte</b>	<b>Sistematico</b>
<b>4<sub>1Ds</sub></b>	<b>Quattro valori consecutivi eccedono la media <math>\pm 1ds</math> dalla stessa parte</b>	<b>Sistematico</b>
<b>10x</b>	<b>Dieci valori consecutivi cadono dalla stessa parte rispetto la media</b>	<b>Sistematico</b>