

## APPENDICE E

### DIFFERENZE CRITICHE <sup>[1]</sup>

Le differenze critiche consentono di calcolare in modo rigoroso la differenza minima che due risultati in tempi successivi della stessa analisi devono avere perché si possa concludere che i risultati sono tra loro significativamente diversi.

Le differenze critiche possono essere calcolate facilmente, conoscendo la variabilità analitica e la variabilità biologica che caratterizzano un dato analita, come

$$\text{Differenza critica} = 2,77 \cdot (CV_a^2 + CV_b^2)^{1/2}$$

Conoscendo il valore della variabilità analitica  $CV_a$  di un dato metodo analitico e il valore della variabilità biologica  $CV_b$  dell'analita in questione, è quindi elementare calcolare il valore della differenza critica corrispondente. Se la differenza tra due valori consecutivamente osservati in un dato soggetto eccede il valore della differenza critica, si è autorizzati a ritenere, con una probabilità del solo 5% di sbagliare (è questo il livello di confidenza statistica qui impiegato) che i due valori differiscono significativamente tra loro. I valori delle differenze critiche dei principali analiti sono qui calcolati assumendo che la variabilità analitica sia la metà della variabilità biologica. Questo assunto fa sì che, al termine del procedimento analitico, la variabilità totale osservata per lo specifico risultato analitico sia solamente l'11,8% in più di quella che si avrebbe in presenza della sola variabilità biologica: o, in altri termini, che la variabilità analitica sia praticamente trascurabile rispetto alla variabilità biologica.

Nella tabella che segue sono riportati i valori delle differenze critiche dei principali analiti. Dopo la tabella, sono riportate alcune note interpretative relative a questo importante argomento.

<i>Analita</i>	<i>Variabilità biologica %</i>	<i>Variabilità analitica %</i>	<i>Differenza critica %</i>
17-ALFA IDROSSIPROGESTERONE	15,0	7,5	46
ALANINA AMMINOTRANSFERASI (ALT,GPT)	10,0	5,0	31
ALBUMINA	2,5	1,3	8
ALDOSTERONE	15,0	7,5	46
ALFA-1-GLICOPROTEINA ACIDA	10,0	5,0	31
ALFA-AMILASI	7,5	3,8	23
ANTIGENE CARBOIDRATICO 125	10,0	5,0	31
ANTIGENE CARBOIDRATICO 15.3	7,5	3,8	23
ANTIGENE CARBOIDRATICO 19.9	15,0	7,5	46
ANTIGENE CARCINO-EMBRIONALE	12,5	6,3	39
ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA)	12,5	6,3	39
APOLIPOPROTEINA A-I	5,0	2,5	15
APOLIPOPROTEINA B	5,0	2,5	15
APTOGLOBINA	15,0	7,5	46
APTT	5,0	2,5	15
ASPARTATO AMMINOTRANSFERASI (AST, GOT)	15,0	7,5	46
BETA-2-MICROGLOBULINA	4,0	2,0	12

BICARBONATO (Idrogenocarbonato)	2,5	1,3	8
BILIRUBINA DIRETTA	15,0	7,5	46
BILIRUBINA TOTALE	12,5	6,3	39
CALCIO TOTALE	1,5	0,8	5
CERULOPLASMINA	4,0	2,0	12
CLORURO	1,5	0,8	5
COLESTEROLO HDL	5,0	2,5	15
COLESTEROLO LDL	5,0	2,5	15
COLESTEROLO TOTALE	4,0	2,0	12
COLINESTERASI	5,0	2,5	15
COMPLEMENTO/C3	5,0	2,5	15
COMPLEMENTO/C4	7,5	3,8	23
CORTISOLO	10,0	5,0	31
CREATINA CHINASI-MB	15,0	7,5	46
CREATINCHINASI	12,5	6,3	39
CREATININA	4,0	2,0	12
EMOCROMOCITOMETRICO			
Emoglobina	1,5	0,8	5
Eritrociti	1,5	0,8	5
Leucociti	7,5	3,8	23
Piastrine	5,0	2,5	15
Ematocrito	1,5	0,8	5
EMOGASANALISI			
pH	1,5	0,8	5
pCO2	2,5	1,3	8
pO2	2,5	1,3	8
EMOGLOBINA GLICATA	4,0	2,0	12
ESTRADIOLO	12,5	6,3	39
FARMACI DIGITALICI	5,0	2,5	15
FERRITINA	7,5	3,8	23
FERRO	12,5	6,3	39
FIBRINOGENO	7,5	3,8	23
FOSFATASI ALCALINA	7,5	3,8	23
FOSFATO INORGANICO	5,0	2,5	15
FRUTTOSAMMINA	4,0	2,0	12
GAMMA-GLUTAMMIL TRANSPEPTIDASI	12,5	6,3	39
GLUCOSIO	2,5	1,3	8
GLUCOSIO-6-FOSFATO DEIDROGENASI	7,5	3,8	23
IgA	7,5	3,8	23
IgG	4,0	2,0	12
IgM	7,5	3,8	23
INSULINA	10,0	5,0	31
LATTATO DEIDROGENASI	7,5	3,8	23
LIPASI	7,5	3,8	23
LIPOPROTEINA(a)	12,5	6,3	39
LITIO	5,0	2,5	15
LUTEOTROPINA (LH)	12,5	6,3	39
MAGNESIO TOTALE	2,5	1,3	8
MICROALBUMINURIA	10,0	5,0	31
OSTEOCALCINA	10,0	5,0	31
POTASSIO	2,5	1,3	8
PROLATTINA	10,0	5,0	31
PROTEINA C REATTIVA	7,5	3,8	23
PROTEINE (ELETTROFORESI)			

Albumina	2,5	1,3	8
Alfa-1-globuline	7,5	3,8	23
Alfa-2-globuline	5,0	2,5	15
Beta-globuline	5,0	2,5	15
Gamma-globuline	5,0	2,5	15
PROTEINE TOTALI	2,5	1,3	8
RAME	4,0	2,0	12
SODIO	1,5	0,8	5
TEMPO DI PROTROMBINA	4,0	2,0	12
TEOFILLINA	10,0	5,0	31
TESTOSTERONE	10,0	5,0	31
TIREOTROPINA (TSH)	10,0	5,0	31
TIROXINA LIBERA (fT4)	7,5	3,8	23
TRANSFERRINA	4,0	2,0	12
TRIGLICERIDI	15,0	7,5	46
TRIIODOTIRONINA LIBERA (fT3)	7,5	3,8	23
URATO	7,5	3,8	23
UREA	7,5	3,8	23
VES (1 ora)	12,5	6,3	39

Si consideri il caso di un paziente al quale una prima volta sia stata rilevata una concentrazione del colesterolo nel siero pari a 243 mg/dL. Il paziente, dopo un periodo di dieta di opportuna durata, effettua una seconda determinazione del colesterolo, che risulta ora pari a 225 mg/dL. La differenza tra la prima e la seconda determinazione è uguale a 18 mg/dL. La differenza critica riportata nella tabella precedente è pari al 12%. Il 12% di 243 mg/dL è uguale a 29,16 mg/dL (arrotondato a 29 mg/dL).

Conclusione: la differenza osservata (18 mg/dL) non è significativa, in quanto risulta inferiore alla differenza critica (29 mg/dL). Per un paziente con una concentrazione iniziale di 243 mg/dL, il successivo valore avrebbe dovuto essere pari o inferiore a 214 mg/dL ( $243 - 29$ ) per consentire di concludere, con un adeguato grado di confidenza (solo il 5% di probabilità di sbagliare nel trarre la conclusione), che la dieta è stata efficace nel ridurre la concentrazione del colesterolo nel siero.

Simmetricamente, con una concentrazione iniziale di 243 mg/dL, il successivo valore avrebbe dovuto essere pari o superiore a 272 mg/dL ( $243 + 29$ ) per consentire di concludere, con un adeguato grado di confidenza, che la dieta ha indotto piuttosto un aumento della concentrazione del colesterolo nel siero (come può avvenire veramente: esiste un meccanismo di retroazione negativa sulla sintesi endogena del colesterolo mediato appunto dal colesterolo di origine alimentare, e la ridotta introduzione di colesterolo con gli alimenti può pertanto determinare un'attivazione della sua sintesi endogena, con un conseguente, ancorché indesiderato aumento della concentrazione del colesterolo nel siero).

Al fine di consentire un'adeguata familiarizzazione con le differenze critiche, la tabella che segue contiene alcuni ulteriori esempi. Nella prima colonna viene riportato l'analita, nella seconda colonna il valore della differenza critica corrispondente, nella terza colonna un possibile obiettivo clinico del monitoraggio, nella quarta colonna il valore (ipotetico) riscontrato alla prima osservazione, e nella quinta il valore al quale (e oltre il quale) si deve considerare significativa la differenza alla seconda osservazione, con un rischio minimo di sbagliare (solo il 5%) accettando la conclusione che la concentrazione dell'analita si è effettivamente modificata. Alla seconda osservazione, qualsiasi valore compreso tra il primo ed il secondo (colonne (a) e (b) rispettivamente) deve essere attribuito al caso, impersonato nella fattispecie dalla variabilità analitica (ridotta) e dalla variabilità biologica (prevalente).

Un'ultima chiave di lettura della tabella. Un paziente che, nel corso di indagini multiple successive, si presentasse con valori che oscillano, ma sempre compresi tra quello della colonna (a) e quello della colonna (b), deve essere visto come un paziente nel quale non vi sono cambiamenti significativi: quello che si sta osservando è in sostanza la sua variabilità biologica.

<i>Analita</i>	<i>Differenza critica %</i>	<i>Obiettivo clinico</i>	<i>Valore (ipotetico) riscontrato alla prima osservazione</i>  <b>(a)</b>	<i>Valore al quale (oltre il quale) considerare significativa la differenza alla seconda osservazione</i>  <b>(b)</b>
ALANINA AMMINOTRANSFERASI (ALT,GPT)	31	Valutare la riduzione della concentrazione dell'enzima	120 U/L	83 U/L
ANTIGENE PROSTATA SPECIFICO (PSA)	39	Valutare il possibile aumento in un soggetto con problemi specifici in atto	10,0 µg/L	13,9 µg/L
CREATININA	12	Monitorare l'eventuale innalzamento in paziente con insufficienza renale	8,5 mg/dL	9,5 mg/dL
EMOCROMOCITOMETRICO Emoglobina	5	Valutare la correzione dell'anemia	10,8 g/dL	11,3 g/dL
FERRO	39	Monitorare la sideremia in un donatore abituale di sangue	86 µg/L	53 µg/L
GLUCOSIO	8	Valutare il miglioramento della glicemia	180 mg/dL	166 mg/dL
MICROALBUMINURIA	31	Valutare il peggioramento della funzione renale in un paziente diabetico	40 mg/L	52 mg/L
VES (1 ora)	39	Monitorare la scomparsa della flogosi	36 mm	22 mm

Per gli analiti non riportati nelle tabelle precedenti è agevole, conoscendone le rispettive variabilità analitica e biologica, calcolare le differenze critiche mediante la formula riportata all'inizio, ovvero con la tabella seguente, nella quale all'incrocio tra la variabilità biologica e la variabilità analitica osservate compare la differenza critica corrispondente.

	CVa																			
CVb(intra)	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	4.5	5	5.5	6	6.5	7	7.5	8	8.5	9	9.5	10	
1	3.9	5.0	6.2	7.5	8.8	10.1	11.4	12.8	14.1	15.5	16.8	18.2	19.6	21.0	22.3	23.7	25.1	26.5	27.8	
2	6.2	6.9	7.8	8.9	10.0	11.2	12.4	13.6	14.9	16.2	17.5	18.8	20.2	21.5	22.8	24.2	25.5	26.9	28.2	
3	8.8	9.3	10.0	10.8	11.8	12.8	13.9	15.0	16.2	17.4	18.6	19.8	21.1	22.4	23.7	25.0	26.3	27.6	28.9	
4	11.4	11.8	12.4	13.1	13.9	14.7	15.7	16.7	17.7	18.8	20.0	21.1	22.3	23.5	24.8	26.0	27.3	28.6	29.8	
5	14.1	14.5	14.9	15.5	16.2	16.9	17.7	18.6	19.6	20.6	21.6	22.7	23.8	25.0	26.1	27.3	28.5	29.7	31.0	
6	16.8	17.1	17.5	18.0	18.6	19.2	20.0	20.8	21.6	22.5	23.5	24.5	25.5	26.6	27.7	28.8	30.0	31.1	32.3	
7	19.6	19.8	20.2	20.6	21.1	21.7	22.3	23.1	23.8	24.7	25.5	26.5	27.4	28.4	29.4	30.5	31.6	32.7	33.8	
8	22.3	22.5	22.8	23.2	23.7	24.2	24.8	25.4	26.1	26.9	27.7	28.6	29.4	30.4	31.3	32.3	33.4	34.4	35.5	
9	25.1	25.3	25.5	25.9	26.3	26.7	27.3	27.9	28.5	29.2	30.0	30.8	31.6	32.5	33.4	34.3	35.3	36.2	37.3	
10	27.8	28.0	28.2	28.6	28.9	29.3	29.8	30.4	31.0	31.6	32.3	33.0	33.8	34.6	35.5	36.4	37.3	38.2	39.2	
11	30.6	30.8	31.0	31.2	31.6	32.0	32.4	32.9	33.5	34.1	34.7	35.4	36.1	36.9	37.7	38.5	39.4	40.3	41.2	
12	33.4	33.5	33.7	34.0	34.3	34.6	35.0	35.5	36.0	36.6	37.2	37.8	38.5	39.2	39.9	40.7	41.6	42.4	43.3	
13	36.1	36.2	36.4	36.7	37.0	37.3	37.7	38.1	38.6	39.1	39.7	40.3	40.9	41.6	42.3	43.0	43.8	44.6	45.4	
14	38.9	39.0	39.2	39.4	39.7	40.0	40.3	40.7	41.2	41.7	42.2	42.8	43.4	44.0	44.7	45.4	46.1	46.9	47.7	
15	41.6	41.8	41.9	42.1	42.4	42.7	43.0	43.4	43.8	44.3	44.8	45.3	45.9	46.5	47.1	47.8	48.5	49.2	49.9	
16	44.4	44.5	44.7	44.9	45.1	45.4	45.7	46.0	46.4	46.9	47.3	47.8	48.4	48.9	49.6	50.2	50.9	51.5	52.3	
17	47.2	47.3	47.4	47.6	47.8	48.1	48.4	48.7	49.1	49.5	49.9	50.4	50.9	51.5	52.0	52.6	53.3	53.9	54.6	
18	49.9	50.0	50.2	50.3	50.5	50.8	51.1	51.4	51.7	52.1	52.6	53.0	53.5	54.0	54.6	55.1	55.7	56.4	57.0	
19	52.7	52.8	52.9	53.1	53.3	53.5	53.8	54.1	54.4	54.8	55.2	55.6	56.1	56.6	57.1	57.7	58.2	58.8	59.5	
20	55.5	55.6	55.7	55.8	56.0	56.2	56.5	56.8	57.1	57.5	57.8	58.3	58.7	59.2	59.7	60.2	60.8	61.3	61.9	

## Bibliografia

[1] Besozzi M. *Dal laboratorio alla clinica: le differenze critiche*. In: Cabrini E, Ottomano C, Pagano A. *Argomenti di medicina di laboratorio per il medico pratico*. Volume II. Edizioni Recordati, Milano, 1998.