

Le funzioni di potenza e le carte OPS

1. Che cosa significa OPS

OPS è l'acronimo di "*Operational Process Specifications*", e si riferisce al processo di specifica delle caratteristiche di qualità richieste nella esecuzione delle analisi di laboratorio, al fine di assicurare che le esigenze di qualità predefinite dall'operatore siano effettivamente raggiunte nel corso dell'attività di routine.

In pratica la definizione delle OPS consente di far sì che le esigenze di qualità del clinico e quelle analitiche (tipicamente quelle richieste nella valutazione esterna della qualità) possano essere tradotte in specifiche per quanto riguarda l'imprecisione e l'inaccuratezza consentite, le regole di controllo necessarie, e il numero dei campioni di controllo che devono essere impiegati nel controllo di qualità (CQ).

2. Le carte OPS

Le carte OPS sono i grafici mediante i quali le esigenze di qualità possono essere convertite in caratteristiche quantitative e misurabili del processo analitico: questo consente per la prima volta, nel laboratorio clinico, di pianificare e di sviluppare in modo scientifico la qualità analitica. Le carte OPS sono uno strumento semplice e pratico, che può essere utilizzato sia dai singoli laboratori, sia dall'industria, sia dagli Enti per l'accreditamento e il controllo dei laboratori.

Nel caso del singolo laboratorio, esso deve semplicemente stimare la propria (im)precisione e la propria (in)accuratezza, individuare il proprio punto operativo sulla carta OPS, e confrontarlo con i limiti operazionali delle diverse procedure di CQ. Qualsiasi procedura di CQ i cui limiti operazionali includono il punto operativo del laboratorio forniranno (con un livello di sicurezza predefinito in termini di probabilità) la possibilità di soddisfare le esigenze di qualità.

Le industrie possono utilizzare le carte OPS al fine di definire l'imprecisione e l'inaccuratezza che devono essere raggiunte nello sviluppo di nuovi sistemi analitici.

Gli enti per l'accreditamento e il controllo possono utilizzare le carte OPS per valutare quanto stringenti siano i limiti di errore massimo ammissibile imposti per le varie analisi, e per prevedere l'impatto di tali limiti sulla qualità e sul costo delle analisi stesse.

3. Le definizioni di base

Lavorando con le carte OPS, per un dato metodo analitico valgono le seguenti definizioni:

- **ETa**: è l'errore totale ammesso, definito in base alle esigenze cliniche o in base ai limiti imposti dal programma di valutazione esterna della qualità, e calcolato come differenza tra il valore ottenuto e il valore atteso;

- **bias**: è la differenza sistematica (misurata in condizioni di inaccuratezza stabile) tra i risultati ottenuti e il valore atteso (che può essere tanto il valore vero, quanto quello ottenuto con un metodo di riferimento, o anche il valore medio di un gruppo di utilizzatori del metodo). In pratica per calcolare il bias in condizioni di inaccuratezza stabile è necessario riferirsi alla media dei risultati ottenuti analizzando il medesimo materiale nel corso di sei-dodici mesi;

- **s**: è la deviazione standard del metodo analitico, misurata in condizioni di imprecisione stabile. Anche in questo caso ciò può essere ottenuto calcolando la deviazione standard sulla base dei risultati ottenuti nel corso di sei-dodici mesi;

- **ESc**: è l'errore sistematico critico, cioè l'errore sistematico che può essere rivelato da una data procedura di CQ, con un livello di probabilità di rivelare l'errore sistematico determinato mediante le funzioni di potenza della procedura stessa (le funzioni di potenza per l'errore sistematico sono i grafici che riportano la probabilità di rifiuto della serie analitica in funzione dell'entità dell'errore sistematico, espresso come multiplo della deviazione standard *s*. Quando tale multiplo è uguale a zero, si è nella condizione di assenza dell'errore sistematico);

- **ECc**: è l'errore casuale critico, cioè l'errore casuale che può essere rivelato da una data procedura di CQ, con un livello di probabilità di rivelare l'errore casuale determinato mediante le funzioni di potenza della procedura stessa (le funzioni di potenza per l'errore casuale sono i grafici che riportano la probabilità di rifiuto della serie analitica in funzione dell'entità dell'errore casuale, espresso come multiplo della deviazione standard *s*. Quando tale multiplo è uguale a 1, l'entità dell'errore casuale è pari a quella effettivamente osservata);

- **z**: è la deviana normale standardizzata che corrisponde alla porzione della distribuzione che eccede le esigenze di qualità. Fissando *p* al livello del 5% (*p* = 0,05), *z* risulta pari a 1.65 per l'errore sistematico (test a una coda) e pari a 1.96 per l'errore casuale (test a due code);

L'errore sistematico critico ESc e l'errore casuale critico ECc sono calcolati rispettivamente come:

$$ESc = [(ETa - |bias|) / s] - z$$

$$ECc = (ETa - |bias|) / (z * s)$$

4. Le esigenze di qualità analitica

Ecco qui di seguito, a scopo illustrativo, l'elenco delle esigenze, in termini di qualità analitica, definite dal CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendment) negli USA, e divenuti legge federale [Registro Federale, 28 febbraio 1992;57(40):7002-186].

Analisi	Valori ammessi
Alanina amminotransferasi	Atteso ± 20 %
Albumina	Atteso ± 10 %
Amilasi	Atteso ± 30 %
Anticorpi antinucleo	Atteso ± 2 diluizioni
Antistreptolisina O	Atteso ± 2 diluizioni
alfa-1-Antitripsina	Atteso ± 3 dev st
Aspartato amminotransferasi	Atteso ± 20 %
Bilirubina totale	Atteso ± 20 % o ± 0.4 mg/dL
Calcio totale	Atteso ± 1 mg/dL
Carbamazepina	Atteso ± 25 %
Chinidina	Atteso ± 25 %
Cloruro	Atteso ± 5 %
Colesterolo HDL	Atteso ± 30 %
Colesterolo totale	Atteso ± 10 %
Complemento frazione C3	Atteso ± 3 dev st
Complemento frazione C4	Atteso ± 3 dev st
Cortisolo	Atteso ± 25 %
Creatina chinasi (CK)	Atteso ± 30 %

Creatinina	Atteso ± 15 % o ± 0.3 mg/dL
Difenilidantoina	Atteso ± 25 %
Digossina	Atteso ± 20 % o ± 0.4 ug/L
Ematocrito	Atteso ± 6 %
Emoglobina (nel sangue)	Atteso ± 7 %
Eritrociti (nel sangue)	Atteso ± 6 %
Etanolo	Atteso ± 25 %
Etosuccimide	Atteso ± 20 %
Fattore reumatoide	Atteso ± 2 diluizioni
Fenobarbital	Atteso ± 20 %
Ferro	Atteso ± 20 %
alfa-Fetoproteina	Atteso ± 3 dev st
Fibrinogeno	Atteso ± 20 %
Fosfatasi alcalina	Atteso ± 30 %
Gentamicina	Atteso ± 25 %
Glucosio	Atteso ± 10 % o ± 6 mg/dL
Gonadotropina corionica	Atteso ± 3 dev st
IgA	Atteso ± 3 dev st
IgE	Atteso ± 3 dev st
IgG	Atteso ± 25 %
IgM	Atteso ± 3 dev st
Isoenzimi della CK	Atteso ± 3 dev st
Isoenzimi della LDH	Atteso ± 30 %
Lattato deidrogenasi (LDH)	Atteso ± 20 %
Leucociti (nel sangue)	Atteso ± 15 %
Litio	Atteso ± 20 % o ± 0.3 mmol/L
Magnesio	Atteso ± 25 %
Mononucleosi infettiva	Atteso ± 2 diluizioni
pCO ₂ (nel sangue)	Atteso ± 8 % o ± 5 mmHg
pH (nel sangue)	Atteso ± 0.04
Piastrine (nel sangue)	Atteso ± 25 %
Piombo	Atteso ± 10 % o ± 4 ug/dL
pO ₂ (nel sangue)	Atteso ± 3 dev st
Potassio	Atteso ± 0.5 mmol/L
Primidone	Atteso ± 25 %
Procaïnamide	Atteso ± 25 %
Proteine totali	Atteso ± 10 %
Rosolia	Atteso ± 2 diluizioni
Sodio	Atteso ± 4 mmol/L
T3 uptake	Atteso ± 3 dev st
Tempo di protrombina (PT)	Atteso ± 15 %
Tempo di tromboplastina (PTT)	Atteso ± 15 %
Teofillina	Atteso ± 25 %
Tireotropina	Atteso ± 3 dev st
Tiroxina	Atteso ± 20 % o ± 1 ug/dL
Tiroxina libera	Atteso ± 3 dev st
Tobramicina	Atteso ± 25 %
Trigliceridi	Atteso ± 25 %
Triiodotironina	Atteso ± 3 dev st
Urato	Atteso ± 17 %
Urea	Atteso ± 9 % o ± 2 mg/dL
Valproato	Atteso ± 25 %

5. Un'applicazione delle carte OPS

Vediamo un esempio pratico utilizzando il programma per la rappresentazione delle funzioni di potenza e per la rappresentazione delle carte OPS che potete trovare nell'area di download <http://www.bayes.it/html/download.html>.

5.1. Il problema

Si supponga di volere ridefinire, alla luce di quanto detto finora, il programma di CQ per l'enzima aspartato aminotransferasi (AST). Si supponga ancora di esaminare per prima la regola 1,2s, che fornisce un allarme quando un valore di controllo si discosta dalla media di oltre due deviazioni standard. I dati degli ultimi 8 mesi del CQ forniscono, per il controllo con il valore più vicino al livello decisionale critico, una media di 50 U/L, e un coefficiente di variazione (CV) pari al 3.2%; la deviazione standard che corrisponde al CV è quindi pari a 1.6 ($50 * 3.2 / 100$). Essendo 52 U/L il valore assegnato al materiale, il bias sarà pari a 2 U/L. In base ai criteri del CLIA, l'ETa è pari al 20%, cioè a 10 U/L ($50 * 20 / 100$).

5.2. L'immissione dei dati

Avendo a disposizione tutti gli elementi richiesti possiamo introdurli premendo F2 (Immiss), digitando nome dell'analita (AST) e unità di misura (U/L), 50 come valore medio, 1.6 come deviazione standard, 2 come bias e 10 come ETa (tutti e quattro espressi in U/L). Il sistema calcola immediatamente l'errore sistematico critico ESc (deve essere pari a 3.35) e l'errore casuale critico ECc (pari a 2.55). ESC ed ECc sono, lo ricordiamo, espressi come multipli della deviazione standard s del metodo analitico e rappresentano rispettivamente l'errore sistematico e l'errore casuale che devono essere rivelati dal sistema di controllo affinché l'errore analitico non possa superare l'errore totale ammesso (ETa).

5.3. La probabilità di rivelare l'errore

Al termine dell'immissione dei dati, prima di generare funzioni di potenza per la regola 1,2s è necessario definire, mediante F9 (Config), il numero delle serie analitiche che si desiderano simulare (più alto è tale numero, migliore risulta l'approssimazione), la probabilità di rivelare l'ESc, e la probabilità di rivelare l'ECc. In genere è sufficiente simulare 1000 serie analitiche, con una probabilità pari a 0.90 (probabilità del 90% di rivelare l'errore) sia per l'ESc che per l'ECc. Questi valori dovrebbero risultare già impostati: in caso contrario inserirli, correggendo quelli preesistenti.

5.4. Generazione delle funzioni di potenza

A questo punto si possono generare le funzioni di potenza mediante F3 (CreaPF). Il calcolo delle funzioni di potenza può richiedere da pochi minuti ad alcune ore: il tempo effettivo dipende dal numero di serie che si vogliono simulare e dalla velocità del calcolatore. Si tenga presente che, come già detto, le funzioni di potenza sono indipendenti dai valori di media e di deviazione standard impiegati per generarle e quindi possono essere riutilizzate indefinitamente (a meno che non se ne vogliano generare di nuove, con un migliore grado di approssimazione, aumentando il numero delle serie analitiche simulate).

5.5. Visualizzazione delle funzioni di potenza

Al termine dei calcoli, mediante F4 (FPoErS) è possibile visualizzare le funzioni di potenza della regola 1,2s calcolate per 1, 2, 4, 8, 12 e 16 campioni di controllo nella serie analitica. Digitando

INVIO compaiono due rette, perpendicolari tra loro. La retta orizzontale è posta al valore di probabilità selezionato mediante F9 (Config): in questo caso a 0.90. La retta verticale è posta al valore dell'errore sistematico critico ESc, quindi in questo caso a 3.35. Tutte le funzioni di potenza che passano sulla sinistra del punto di intersezione delle due rette sono in grado di assicurare un CQ in grado di rivelare un errore con un livello di probabilità migliore di quello definito. In questo caso quindi già la regola 1,2s con un campione di controllo per serie analitica assicura una probabilità del 90% di rivelare un errore sistematico uguale o superiore all'ESc, mentre impiegando due campioni di controllo per serie analitica si arriva ad assicurare una probabilità quasi del 100% di rivelare un errore sistematico uguale o superiore all'ESc. Anche utilizzando più campioni di controllo (2, 4 e più) si otterrebbe lo stesso risultato, ma con un aumento delle false segnalazioni di errore (la percentuale di false segnalazioni di errore è data dall'intercetta della funzione di potenza con l'asse delle ordinate, e parte dal 5% per un campione di controllo per arrivare al 54% nel caso di 16 campioni di controllo).

5.6. Visualizzazione della carta OPS

Mediante F6 (OPSErs) è ora possibile visualizzare la carta OPS per l'AST. La retta tratteggiata più esterna rappresenta i limiti massimi di imprecisione e di inaccuratezza che sarebbero ammissibili se il metodo analitico fosse perfettamente stabile e pertanto non richiedesse un controllo di qualità. Le altre rette rappresentano i limiti operazionali per un metodo analitico che in effetti è instabile e pertanto soggetto a errori sistematici che dovrebbero essere rivelati dalla regola 1,2s (utilizzando un numero di campioni di controllo per serie analitica pari a quello indicato). Il punto di forza della carta OPS sta nella sua capacità di descrivere la relazione che intercorre tra imprecisione e bias, al variare l'uno dell'altro. E si vede chiaramente come, all'aumentare dell'errore sistematico (il bias), sia necessario aumentare la precisione (diminuire l'imprecisione). Viceversa, al diminuire del bias (miglioramento dell'accuratezza) aumenta l'imprecisione che può essere tollerata. Le rette mostrano la combinazione massima di bias e imprecisione ammessi. Un punto relativo al dato attuale del laboratorio (indicato con il cerchio) che si trovi all'interno di una di tali rette, sta a indicare che la regola applicata è in grado di rivelare un errore analitico che eccede l'ESc con la probabilità assegnata (nel nostro caso del 90%). Nel caso dell'AST il valore del laboratorio coincide esattamente (casualmente) con la regola 1,2s con un campione di controllo. La stessa regola, ma con due campioni di controllo (visualizzata dalla retta immediatamente successiva) fornirebbe probabilmente un grado di confidenza maggiore (le funzioni di potenza dimostrano infatti in tal caso una probabilità praticamente del 100% di rivelare l'errore sistematico critico).

6. Bibliografia

- Westgard JO, Barry PL, Groth T. *A Multi-rule Shewhart chart for quality control in clinical chemistry*. Clin Chem 1981;27:493-501.
- Linnett K. *Choosing quality-control systems to detect maximum clinically allowable analytical errors*. Clin Chem 1989;35:284-8.
- Koch DD, Oryall JJ, Quam EF, Feldbruegge DH, Dowd DE, Barry PL, Westgard JO. *Selection of medically useful quality-control procedures for individual tests done in a multitest analytical system*. Clin Chem 1990;36:230-3.
- Westgard JO. *Charts of operational process specifications ("OPSpecs charts") for assessing the precision, accuracy, and quality control needed to satisfy proficiency testing performance criteria*. Clin Chem 1992;38:1226-33.