

VALORI di RIFERIMENTO

Un individuo “normale” in buono stato di salute non ha segni e sintomi di malattie e non presenta evidenze documentabili di sviluppare malattie, che possano modificare in maniera irreversibile il suo stato di salute, la sua attesa e qualità di vita. Un individuo normale presenta sempre e soltanto valori “normali” per i test di laboratorio?

Poiché esistono ampie variazioni dei valori non patologici dei test di laboratorio, legati alla enorme variabilità individuale (età sesso, razza, abitudini di vita, attività lavorativa, allenamento fisico, attività ormonale), alcuni individui, pur presentando valori nell’ambito di quelli di riferimento (normali), possono avere una patologia non ancora diagnosticabile, possono appartenere ad una popolazione a rischio di sviluppare una malattia, oppure possono essere malati, ma per vari motivi non avere valori alterati in quello specifico test.

L’intervallo di valori di riferimento per uno specifico test può essere valutato e definito in termini statistici. Considerando, come di solito si verifica, una distribuzione gaussiana simmetrica nei valori di distribuzione dei risultati di un test applicato ad una determinata popolazione (di riferimento) e considerando il 5° ed il 95° percentile come valori troppo distanti dalla media, valori di riferimento sono considerati quelli contenuti $\pm 2DS$ dal valore mediano. Nel processo decisionale un altro grado di incertezza è rappresentato dalla variabilità analitica dovuta sia alla non riproducibilità del risultato sullo stesso campione (mancanza di precisione) sia ad un risultato non corretto o differente da quello atteso (vero), anche se riproducibile (mancanza di accuratezza).

I valori che rientrano nell’intervallo di riferimento non escludono la presenza di un’alterazione fisiopatologica legata ai meccanismi patogenetici della malattia, ed in genere non fanno nascere il dubbio che ci sia, soprattutto quando interpretati e valutati singolarmente e senza tenere nel dovuto conto la storia clinica del paziente. I valori del test, al di fuori dell’intervallo di riferimento, rappresentano un segno di laboratorio che costantemente indica la probabilità della presenza della malattia. Quanto più ristretti sono i limiti degli intervalli di riferimento, tanto più elevata sarà la percentuale di individui che il test classifica come malati e nei quali non c’è presenza di malattia (falsi positivi, bassa specificità del test). D’altro canto un intervallo più ampio dei valori di riferimento comporta l’aumento della percentuale di individui malati che presentano valori normali (falsi negativi, bassa sensibilità del test).

INDIVIDUI di Riferimento

costituiscono una

POPOLAZIONE di Riferimento

dalla quale viene scelto

GRUPPO CAMPIONE di Riferimento

sul quale vengono determinati i

VALORI di Riferimento

Sulla base della distribuzione statistica dei VALORI vengono calcolati il LIMITE e gli INTERVALLI di riferimento che servono per valutare i risultati analitici nei PAZIENTI

A nostro giudizio ed in base anche ad esperienze professionali ampiamente dibattute e largamente condivise, ci sono tre livelli di intervento affinché i dati ottenuti in laboratorio abbiano la giusta efficacia clinica e siano importanti ai fini delle attese di salute del paziente. Il primo livello è quello della appropriatezza nella richiesta analitica; il secondo è quello della migliore effettuazione delle indagini analitiche; il terzo è quello della corretta e completa refertazione. La chiave di volta di tutti è l'aggiornamento ed il confronto tra le differenti competenze professionali di tutti gli operatori coinvolti, al fine di definire e migliorare costantemente un modello di attività assistenziale (interazione laboratorio-clinica) che abbia al centro il più elevato livello di cura ed il migliore risultato per il paziente.

Nella pratica quotidiana il medico curante si trova abitualmente a dover interpretare e dare il giusto significato ai risultati dei dati analitici. Questi risultati non sono assoluti e risolutivi. Un risultato negativo ad un test non esclude sempre la presenza di malattia ed alcuni risultati possono essere falsamente positivi. Uno dei fattori che influenza la valutazione di un risultato analitico è la prevalenza (numero dei casi percentuale) della malattia nella popolazione, ad es. di una certa fascia di età, alla quale il paziente appartiene (neoplasia nei pazienti anziani). L'epidemiologia clinica, applicata ai dati di laboratorio, ha sottolineato l'importanza di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo o negativo, quali parametri di interpretazione dei risultati analitici. Applicando un test ad una popolazione ampia e significativa di riferimento, i risultati possono essere riassunti in una matrice 2x2. (Figura)

RISULTATI DEL TESTS

	<i>Presenza di malattia</i>	<i>Assenza di malattia</i>
POSITIVI	a Veri Positivi	b Falsi Positivi
NEGATIVI	c Falsi Negativi	d Veri Negativi

$$\text{SENSIBILITA}' = a/(a+c)$$

$$\text{SPECIFICITA}' = d/(b+d)$$

$$\text{VPP} = a/(a+b)$$

$$\text{VPN} = d/(c+d)$$

La sensibilità esprime la percentuale delle persone malate tra quelle risultate positive la test. La sensibilità è una misura di quanto il test sia capace di rilevare le malattia quando questa è realmente presente: un test molto sensibile ha pochi falsi negativi; la sensibilità di un test è influenzata dai falsi negativi.

La specificità indica la percentuale delle persone sane tra quelle risultate negative al test. E', quindi, una misura di quanto il test sia capace di individuare l'assenza della malattia; un test molto specifico ha pochi falsi positivi; la specificità di un test è influenzata dai falsi positivi.

La sensibilità e la specificità di un test sono caratteristiche di ciascuna indagine analitica e dipendono dalla metodologia applicata e dalle caratteristiche (biologiche, genetiche, abitudini di vita etc.) della popolazione studiata. Non è possibile, quindi, riferire queste proprietà al singolo

paziente per interpretare correttamente ed in modo inequivocabile il risultato analitico (ad es. tutti i Veri positivi sono malati).

Il medico che interpreta il dato di laboratorio può utilizzare più appropriatamente la misura del valore predittivo positivo (VPP) o negativo (VPN) del test. Questo equivale a sapere rispondere alla domanda: perché un paziente è risultato positivo (o negativo) a quella indagine analitica?

Questi valori dipendono criticamente dalla prevalenza della malattia tra la popolazione di riferimento ed alla quale appartiene il paziente sottoposto al test di laboratorio. Minore + la prevalenza della malattia meno significativa è la capacità discriminante del test. I valori predittivi sono valgono per il singolo paziente e non sono criteri generalizzabili.

Un altro criterio per interpretare i dati di laboratorio e quello dei Rapporti di verosimiglianza, che sono indipendenti dalla prevalenza della malattia.

Se un paziente risultasse positivo ad un test che non desse errori, il paziente sarebbe sicuramente malato (vero positivo). Ma non possiamo prescindere dai falsi positivi che ogni test può dare. Si tratta di correggere i VP per i FP che dal punto di vista matematico significa:

Rapporto di Verosimiglianza Positivo = % VP / % FP vale a dire

$$\frac{(a/(a+c))}{(b/(b+d))} \quad \text{che significa}$$

Sensibilità / (1-Specificità)

Allo stesso modo può essere espresso il Rapporto di Verosimiglianza Negativo (probabilità che un test sia negativo in persone malate, rispetto alla probabilità che sia negativo in persone sane)

(1-Sensibilità) / Specificità)

I Rapporti di verosimiglianza hanno numerose proprietà:

- non variano in popolazioni e sistemi diversi
- possono essere utilizzati per il singolo paziente per individuare la probabilità di malattia

Tanto più elevato è il rapporto di verosimiglianza positivo, tanto maggiore è la probabilità della presenza della malattia; tanto più basso è il rapporto di verosimiglianza negativo, tanto minore è la probabilità di malattia.

Se ad esempio applichiamo ad un paziente un test la sensibilità e la specificità del quale, rispetto al test standard di riferimento, siano rispettivamente 70% e 92% ed il paziente risulti positivo al test, il rapporto di verosimiglianza positivo per questo paziente è: $0,70 / (1-0,92) = 8,7$.

Il risultato positivo indica che la *verosimiglianza* che il paziente sia ammalato è aumentata di quasi 9 volte. Per tradurre questo dato in un valore di *probabilità* è necessario applicare il teorema di Bayes, disponibile in formato elettronico sui siti web dell'Evidence based medicine. Il teorema afferma che gli odds post-test (rapporto tra la probabilità del verificarsi di un evento e la probabilità che lo stesso non si verifichi) di una malattia sono il prodotto degli odds pre-test per il corrispondente rapporto di verosimiglianza. L'impiego del nomogramma di Fagan evita vari calcoli e consente rapidamente di "leggere" il valore di probabilità post test.

La valutazione dei rapporti di verosimiglianza è una stima della possibilità che il paziente sia malato. Pertanto, il medico che valuta il risultato del test conosce il rischio di malattia e può dare al paziente tutti gli strumenti più idonei per le decisioni circa il suo stato di salute. Non si potrà mai ottenere la sicurezza diagnostica in tutti i casi, ma un risultato positivo aumenta, in maniera significativa e con maggiore certezza, la diagnosi posta sulla base della valutazione anamnestica e clinica del paziente.

Condizione necessaria per questo approccio alla valutazione dei test di laboratorio è la conoscenza della sensibilità e della specificità del test e quella della probabilità pre-test. Quest'ultima è

dipendente dalla valutazione del paziente e dei segni e dei sintomi che egli presenta. Può essere effettuata, sia con il dovuto acume clinico e la necessaria attenzione, sia applicando correttamente criteri clinici decisionali, quali quelli indicati dalle società scientifiche e dai dati della letteratura scientifica accreditata.