

## Raccomandazioni per l'identificazione e la gestione dei risultati critici nei laboratori clinici

Elisa Piva<sup>1</sup>, Fiamma Balboni<sup>2</sup>, Giuseppe Banfi<sup>3</sup>, Graziella Bonetti<sup>4</sup>, Massimo Daves<sup>5</sup>, Alberto Dolci<sup>6</sup>, Davide Farci Santarcangeli<sup>7</sup>, Gabriel Lima Oliveira<sup>8</sup>, Giuseppe Lippi<sup>8</sup>, Massimo Locatelli<sup>9</sup>, Valentino Miconi<sup>10</sup>, Martina Montagnana<sup>8</sup>, Margherita Morandini<sup>11</sup>, Paola Pezzati<sup>12</sup>, Massimo Quercioli<sup>12</sup>, Riccardo Tartaglia<sup>13</sup>, Gian Luca Salvagno<sup>8</sup>, Giulio Toccafondi<sup>13</sup>, Davide Giavarina<sup>14</sup> per Gruppo di Studio Intersocietario SIBioC-SIPMeL "Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio", Gruppo di Studio SIBioC "Rischio clinico" e per Società Italiana di Ergonomia e fattori umani (SIE)

<sup>1</sup>UOC di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Italia

<sup>2</sup>Laboratorio Analisi Istituto Fiorentino Cura e Assistenza IFCA, Firenze

<sup>3</sup>IRCCS Galeazzi e Università Vita e Salute San Raffaele, Milano

<sup>4</sup>UO Laboratorio Centrale di Analisi Chimico Cliniche, ASST-Spedali Civili, Brescia

<sup>5</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Merano

<sup>6</sup>Laboratorio Analisi Chimico-Cliniche, Azienda Ospedaliera "Luigi Sacco", Milano

<sup>7</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio IRCCS MultiMedica, Milano

<sup>8</sup>Sezione di Biochimica Clinica, Dipartimento di Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università degli Studi di Verona

<sup>9</sup>Servizio di Medicina di Laboratorio, Ospedale San Raffaele, Milano

<sup>10</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Arzignano, Arzignano, VI

<sup>11</sup>Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera Santa Maria degli Angeli, Pordenone

<sup>12</sup>Struttura Organizzativa Dipartimentale "Sicurezza e Qualità in Laboratorio" AOU-Careggi, FI

<sup>13</sup>Centro Gestione Rischio Clinico e Sicurezza del Paziente della Regione Toscana

<sup>14</sup>Laboratori Analisi AULSS n 8 Berica, Vicenza, Italia

### ABSTRACT

**Recommendations for the detection and management of critical results in clinical laboratories.** Critical results, (also known as panic or alarm results) identify a laboratory test result associated with a serious risk for the patient's health, requiring immediate communication to the physician to establish appropriate therapeutic interventions. The adoption of an efficient procedure for the communication of critical values/results is crucial for clinical, ethical, organizational reasons, because it is a requirement for laboratory accreditation and because of potential legal consequences related to the lack of notification of harmful laboratory results. In 2008, the Italian Society of Clinical Biochemistry and Laboratory Medicine (SIBioC) published its first consensus-based recommendation for the detection and management of critical values in clinical laboratories, with the aim to improve the implementation of standardized and universally accepted procedures, promoting an essential policy toward rational and efficient solutions to this issue. These new recommendations represent a complete review of the first document. Using the same consensus conference method between experts of scientific societies, the main aspects of clinical risk, patient safety and legal liability of health care workers were re-considered. The SIBioC and the Italian Society of Laboratory Medicine (SIPMeL), Intersociety Study Group on Standardization of extra-analytical variability of laboratory results, together with the Italian Society of Ergonomics and Human Factors (SIE) collaboration, issued the present joint document.

Corrispondenza a: Dott. Davide Giavarina, Laboratorio Analisi, AULSS 8 – Berica, Ospedale San Bortolo, Viale Mons. Rodolfi 37, 36100, Vicenza. E-mail [davide.giavarina@aulss8.veneto.it](mailto:davide.giavarina@aulss8.veneto.it)

Ricevuto: 26.01.2018

Accettato: 01.02.2018

Publicato on-line: 02.03.2018

DOI: 10.19186/BC\_2018.015

## INTRODUZIONE

Nell'approccio centrato sul paziente, la medicina di laboratorio svolge un ruolo integrante nell'ambito del processo decisionale clinico, poiché i risultati degli esami di laboratorio forniscono informazioni insostituibili per la diagnosi e il monitoraggio delle malattie. Nella gestione del paziente e nelle decisioni cliniche l'utilizzo di un risultato di laboratorio diventa particolarmente cruciale quando il risultato stesso rispecchia una situazione di rischio per la vita del paziente. Originariamente definito da George Lundberg come valore critico o di panico, il concetto di risultato critico si applica quindi a quei risultati che sottendono un rischio immediato per la vita del paziente e che richiedono un tempestivo intervento terapeutico correttivo (1). I risultati critici devono essere distinti dagli esami critici. Questi ultimi generano esiti critici per qualsiasi risultato, indipendentemente dal suo valore, e necessitano di una tempestiva disponibilità del dato poiché esso ha effetti immediati sul processo decisionale clinico, anche nel caso in cui non sia associato a un rischio per la salute del paziente (ad esempio la comunicazione del risultato della determinazione delle troponine cardio-specifiche per "rule-in" o "rule-out" rapidi di una sindrome coronarica acuta). Il medico che prescrive un esame critico si assume la responsabilità di verificare la disponibilità del risultato in tempi clinicamente utili per la corretta gestione del paziente, mentre il laboratorio deve contestualmente garantire un tempo di risposta appropriato. Non esiste una lista consensuale universalmente accettata di esami critici, perché gli stessi sono strettamente legati alla complessità e alla tipologia di situazioni cliniche trattate nella struttura sanitaria di appartenenza del laboratorio. La definizione di risultati di rischio significativo, per il paziente, può essere invece applicata a risultati non attesi, che non rappresentano un rischio immediato per la vita del paziente ma che, se non comunicati in tempi clinicamente appropriati, possono potenzialmente determinare esiti avversi. Anche per questa categoria di risultati non esiste una lista definita consensualmente, in quanto strettamente legati al quesito/sospetto diagnostico formulato e alla tipologia del paziente (ad esempio paziente ambulatoriale o ricoverato) (2, 3).

Sulla base del tradizionale confronto trasversale, il valore critico è definito come tale quando supera un livello decisionale, definito in accordo all'evidenza e all'esperienza clinica (4). Il confronto longitudinale, possibile quando siano disponibili dati precedenti dello stesso paziente, può basarsi sulla differenza critica ["reference change value" (RCV)] intesa come

$$RCV = 2^{1/2} * Z * (CV_i^2 + CV_a^2)^{1/2}$$

dove  $CV_i$  indica il CV biologico intraindividuale e  $CV_a$  il CV analitico fra giorni in un processo analitico stabile (5,6), e  $Z$  il numero di deviazioni standard che corrispondono a una desiderata probabilità (per  $p < 0,05$   $Z=1,96$ ) (7). La differenza critica può avere un ruolo per stabilire la non criticità del valore, indipendentemente dal significato attribuibile al solo risultato numerico, qualora

valori precedenti, molto vicini temporalmente, siano già noti e sottendano una stazionarietà clinica, seppur grave, ma non inattesa. Al contrario, risultati all'interno dell'intervallo di riferimento possono costituire criticità per una variazione significativa intercorsa entro un termine temporale che ne definisce la gravità clinica. L'ambito temporale entro cui considerare clinicamente significative le variazioni per i parametri selezionati può essere anch'esso dedotto dalla letteratura scientifica, utilizzando ad esempio i dati di Oosterhuis et al. (8). A titolo esemplificativo, un dimezzamento della conta piastrinica (emivita delle piastrine 5-7 giorni) può essere considerato critico se osservato entro poche ore dal risultato precedente, ma non è necessariamente da considerarsi tale se osservato a distanza di settimane o mesi (9).

Un risultato critico o uno a rischio significativo, possono essere entrambi al di fuori del relativo intervallo di riferimento o comunque molto diversi dal risultato precedente e come tali possono essere in relazione a molteplici eventi, prima fra tutti una condizione patologica del paziente (10-15). Tuttavia, essi possono derivare da altre potenziali cause, non necessariamente riconducibili alla situazione clinica del paziente. Innanzitutto, è necessario escludere che il risultato sia causato da un errore, eventualità non remota, scaturito nell'ambito della globalità del processo laboratoristico, dalla raccolta del campione biologico alla refertazione (16). Per garantire la reale accuratezza del risultato devono sussistere procedure preventive di esclusione di potenziali errori dell'attività di laboratorio in fase pre- e intra-analitica. In particolare, l'identificazione del paziente, l'idoneità del campione biologico e l'accuratezza della determinazione devono essere valutate a priori. Al fine di escludere cause non cliniche, devono essere note le principali caratteristiche della tecnica analitica, le sostanze potenzialmente interferenti e l'accuratezza della metodica. In questo contesto di "Total Quality Management", è imperativo che il risultato sia tempestivamente disponibile al clinico, il quale deve intraprendere le azioni necessarie per evitare esiti clinici infausti. In presenza di questi risultati, deve essere quindi prevista una comunicazione tempestiva al medico che ha in cura il paziente, al fine di evitare ritardi nella gestione terapeutica. Lo sviluppo di una politica di comunicazione dei risultati critici è a tutti gli effetti una procedura del sistema qualità della medicina di laboratorio. Molti laboratori hanno implementato sistemi per la notifica dei risultati critici, giacché è responsabilità del laboratorio effettuare l'identificazione dei risultati da considerare critici o a rischio significativo, la loro gestione e la loro comunicazione, monitorando le modalità operative in atto per la ricezione da parte del clinico.

La notifica dei risultati critici rappresenta quindi un importante momento di contatto tra clinica e laboratorio, finalizzato a garantire la sicurezza del paziente.

## PRESUPPOSTI CLINICI, ETICI E MEDICO-LEGALI

Dall'originaria definizione di Lundberg, il concetto di risultato critico non è sostanzialmente mutato, mentre è

cambiato radicalmente l'approccio dei servizi sanitari e della stessa medicina di laboratorio nel processo di gestione di questo particolare aspetto. Pertanto, uno dei compiti più importanti dell'attività post-analitica è rappresentato dalla notifica dei risultati critici, diventata una procedura del sistema qualità del laboratorio, i cui requisiti sono inseriti in molte norme di accreditamento. La necessità in termini clinici di notificare immediatamente i risultati critici è chiaramente deducibile dal fatto che questo comporta un sostanziale cambiamento della gestione clinica del paziente in oltre il 65% dei casi (17, 18).

L'opportunità di identificare e comunicare risultati critici idonei e condivisi per gli esami di laboratorio è oggi universalmente riconosciuta in molti Paesi (19). Negli Stati Uniti, già dal 2005, con l'obiettivo di migliorare la sicurezza del paziente, la Joint Commission (JC) ha pubblicato un programma di accreditamento dei laboratori in cui la comunicazione dei risultati critici è un obiettivo nazionale di sicurezza dei pazienti (National Patient Safety Goals, NPSGs). Nello specifico requisito (NPSG.02.03.01, tuttora in vigore) i risultati critici devono essere riportati in maniera tempestiva e gli elementi di valutazione del processo sono ben descritti (20). A livello internazionale, lo standard di Accreditamento ISO 15189:2012, il più accettato per i laboratori clinici, definisce specificamente la necessità per il laboratorio di avere una politica per la gestione dei risultati critici e stabilisce che *"il laboratorio deve garantire che i risultati critici, dove applicabile, siano comunicati in modo efficace per soddisfare le esigenze degli utenti"* (21). Contestualmente alle normative di numerosi standard di accreditamento, sono state promosse anche iniziative di armonizzazione. Ciò in considerazione delle sostanziali differenze evidenziate in letteratura nel processo di notifica e concernenti l'uso di diversa terminologia, scelta di differenti limiti critici, differenza nelle politiche di comunicazione e gestione dei processi. L'attenzione suscitata da queste iniziative ha evidenziato che inefficacia o mancanza della comunicazione stessa dovrebbero essere annoverate tra gli errori di laboratorio, che possono causare un evento avverso, data la condizione di rischio del paziente evidenziabile dalla criticità del risultato. Negli Stati Uniti, il College of American Pathologists (CAP) ha identificato nella comunicazione dei risultati critici un requisito essenziale per ottenere e mantenere l'accreditamento della struttura (22), mentre la gestione dei valori/risultati critici è inclusa nell'ambito di una specifica legge federale, mutuata dalle indicazioni Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988 (CLIA '88), che vincola tutti i "Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS)", cioè i laboratori accreditati dal sistema sanitario statunitense, a istituire procedure idonee per la gestione di questo specifico problema (23).

In Italia, il Dlgs 229/99 ha stabilito che l'accreditamento istituzionale sia rilasciato dalle regioni alle strutture autorizzate, pubbliche o private e ai professionisti che ne facciano richiesta, in subordine alla loro rispondenza ai requisiti ulteriori di qualificazione,

alla loro funzionalità rispetto agli indirizzi di programmazione regionale e alla verifica positiva dell'attività svolta e dei risultati raggiunti. Il modello per l'accreditamento istituzionale delle strutture di Medicina di Laboratorio, formulato nel giugno 2015 dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS), al requisito 2.2.3, prevede la disponibilità di una procedura per la trasmissione tempestiva dell'esito in caso di valori/risultati critici predefiniti, al soggetto che ha richiesto gli esami (24).

In ogni caso, oltre alle normative di accreditamento o a considerazioni cliniche, la necessità di definire procedure idonee per la tempestiva comunicazione dei risultati critici deve considerare anche norme giurisprudenziali attualmente vigenti. La scienza medico-legale, in particolare, affronta lo studio della colpa medica in ambito diagnostico in termini di omissione, errore differenziale, ma anche ritardo. Si stabilisce infatti che *"la colpa di sanitari che abbiano aggravato le conseguenze di una precedente lesione non interrompe il nesso di causalità, a meno che una causa sopravvenuta sia tale da determinare in via esclusiva l'evento dannoso"*. Ai sensi dell'art. 42 del Codice Penale, sussiste il reato di omissione se è dimostrata una cosciente volontà (dolo) di rifiutare un intervento riconosciuto necessario, che deve cioè essere compiuto senza ritardo per ragioni di salute (secondo l'art. 328 del Codice Penale). Sempre in termini giurisprudenziali, questa premessa ha ispirato una sentenza della pretura di Ivrea, secondo cui *"il sanitario che omette di rilevare un risultato diagnostico sospetto e di comunicare con tempestività il riscontro risponde del reato di lesioni colpose, in quanto ha ommesso indebitamente di prevenire l'aggravarsi di un patologia"* (25). Infine, va rammentato che secondo una sentenza della Cassazione (4400/04), l'ente ospedaliero è responsabile dei danni causati ai pazienti da comportamenti colposi dei propri sanitari, anche quando questi consistano non nel mancato risultato dell'intervento sanitario, ma nella semplice perdita di chances derivante da omissione o ritardo di diagnosi.

In stretta connessione al contenzioso in materia di responsabilità medica è la tematica del rischio clinico. La legge dell'8 marzo 2017, n. 24 "Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" individua l'area del rischio clinico non solo nelle attività cliniche ma, in senso lato, in quelle sanitarie ovvero relative alla salute e sanità nel suo complesso, includendo non solo gli aspetti clinico-assistenziali, ma anche quelli tecnologico-ambientali-organizzativi e correlati all'appropriatezza e sostenibilità delle cure.

L'appropriatezza clinica e organizzativa dell'assistenza, e i principi di gestione del rischio clinico sono diventati parte integrante dell'attività istituzionale dei laboratori clinici e si devono applicare anche per prevenire gli eventuali eventi avversi legati ai risultati critici. Questa rilevante tematica si colloca pienamente nell'ambito della qualità e della valutazione degli esiti.

A prescindere dalle considerazioni di cui sopra, la corretta gestione delle criticità dei risultati rappresenta una misura importante per dimostrare l'efficacia del laboratorio, poiché essa ne riflette l'efficienza diagnostica e gestionale, con pesanti ricadute sugli esiti clinici ed economici della struttura. I risultati critici sono stati pertanto inseriti quale importante aspetto della qualità extra-analitica, il cui monitoraggio e valutazione deve essere condotto utilizzando indicatori specifici di performance (26-29). Nondimeno, affinché il processo d'implementazione dei risultati critici nei laboratori clinici possa dirsi concretamente efficace e funzionale, è necessario comprendere che le variabili in grado di influenzare l'efficienza del sistema sono molteplici.

## STATO DELL'ARTE

Malgrado il concetto di risultato critico sia oggi universalmente riconosciuto quale standard essenziale nella buona pratica di laboratorio, la sua applicazione è molto eterogenea. Da numerosi sondaggi, condotti anche con diversa temporalità nella stessa nazione, il livello di adempimento ai requisiti di organizzazioni come JC o CAP negli Stati Uniti dimostrava una considerevole eterogeneità, suggerendo di definire obiettivi di miglioramento (30). Nonostante gli standard internazionali di accreditamento richiedano che i laboratori clinici implementino sistemi per la comunicazione tempestiva e affidabile di risultati critici, le evidenze degli studi e dei sondaggi pubblicati hanno dimostrato l'esistenza di pratiche difformi, l'impiego di terminologie eterogenee e di livelli decisionali molto differenti, sia a livello nazionale, sia internazionale (31-35). Queste variazioni nell'approccio operativo al problema richiedono di essere armonizzate onde poter fornire un servizio più sicuro. Recenti pubblicazioni evidenziano le principali aree nelle quali l'armonizzazione delle procedure di notifica dei valori/risultati critici è possibile, se non necessaria, offrendo un approccio metodologico per la progettazione di sistemi più idonei ed efficaci per una comunicazione tempestiva e sicura (36-39). Per quanto concerne la situazione sul territorio nazionale, in un sondaggio condotto nel 2007 al quale hanno risposto 107 laboratori italiani, solo il 55% degli intervistati riteneva utile la segnalazione di valori critici. Solo il 20% dei laboratori aveva procedure codificate per la gestione e meno del 50% prevedeva un sistema di archiviazione (peraltro molto eterogeneo, quando presente) della notifica. Per quanto concerne la presa in carico della comunicazione di risultati critici di pazienti ricoverati, nel 76,7% dei casi essa coinvolgeva direttamente il personale medico, nel 14,6% il personale sanitario non medico e nel 7,8% dei

casi il dato era notificato alla prima figura professionale raggiungibile in reparto (40). In altro studio del 2009, su un totale di 90 laboratori partecipanti, l'82,2% risultava accreditato o certificato ma le procedure scritte per la notifica dei risultati critici erano presenti nel 72,2% dei partecipanti e solo il 56% aggiornava e revisionava regolarmente le proprie procedure. Sebbene il 90% dei partecipanti avesse stabilito il tempo di notifica, solo il 57,8% ne effettuava registrazione consentendone la tracciabilità. Il 62,2% dichiarava una procedura di "read-back" per la gestione della comunicazione, mentre il 36,7% era adempiente alle Raccomandazioni SIBioC e SIPMeL (Società Italiana di Patologia Clinica e Medicina di Laboratorio). Tra i laboratori, la comparazione dei limiti e dell'elenco dei risultati critici dimostrava grande variabilità e scarsa armonizzazione, specie per alcuni parametri, rispecchiando quanto si può evincere dalla letteratura (41).

## DEFINIZIONE DI UNA LISTA DI LIMITI E RISULTATI CRITICI

I principali problemi nella stesura di procedure idonee alla definizione di una lista di risultati critici sono legati all'esiguità degli studi sugli esiti clinici che consentano di determinare la scelta del limite da considerare critico e l'entità di variazione che possa essere considerata realmente critica. In letteratura sono disponibili liste di risultati critici i cui limiti sono stati sviluppati con il consenso e l'esperienza congiunta di clinici e professionisti della medicina di laboratorio (Tabelle 1-3)\*. Altre liste di riferimento sono state rese disponibili dai sondaggi volontari promossi dal CAP Statunitense e da altri sondaggi condotti in Australia, Asia, Europa, Italia compresa.

Il Laboratorio deve adottare dei criteri basati sulle evidenze scientifiche più recenti per comporre la lista dei risultati critici da proporre in una successiva fase strutturata di condivisione, di cui si fa garante la struttura aziendale deputata alla gestione del rischio clinico e di cui è responsabile il Dipartimento di medicina di laboratorio. Alla fase di condivisione partecipano il personale dei reparti per il settore ospedaliero, i medici di medicina generale e i pediatri di libera scelta per le cure territoriali, intermedie e di continuità. L'obiettivo della fase di condivisione è l'approvazione di una lista di risultati critici e risultati di rischio significativo da comunicare secondo specifica procedura. L'identificazione dei risultati critici avviene esclusivamente in base alle esigenze della propria realtà, e si basa, ad esempio sulla specificità delle Unità Operative o su altri fattori come il genere o l'età. Ad esempio, un valore di 6,8 mmol/L di potassio può non essere critico per pazienti ricoverati presso una Unità

\*Le informazioni contenute nelle Tabelle da 1 a 3 sono da considerare come punto di partenza per la costruzione dell'elenco di risultati critici di un laboratorio e non come una rigorosa linea guida applicabile a tutti gli scenari clinici.

Le Tabelle comprendono una lista di risultati critici della letteratura citata nei riferimenti. I valori sono riportati in unità SI e in unità tradizionali. Le Tabelle non comprendono tutti i risultati che possono essere considerati critici quali, ad esempio, la tossicologia e il monitoraggio terapeutico dei farmaci. Inoltre queste Tabelle non prendono in considerazione i risultati di rischio significativo, ossia quegli esami che non rappresentano un rischio immediato per la vita del paziente ma che, se non comunicati in tempi clinicamente appropriati, possono potenzialmente determinare esiti avversi.

Tabella 1

Costituenti biologici e rispettivi limiti critici

Esame	Unità	IFCC <sup>45</sup>		ASCP 46 <sup>46</sup>		RCP <sup>47</sup>	
		Limite inferiore	Limite superiore	Limite inferiore	Limite superiore	Limite inferiore	Limite superiore
<i>Ematologia</i>							
Leucociti	10 <sup>9</sup> /L	<2	>50	<2	>40	—	—
Neutrofilii	10 <sup>9</sup> /L	<0,5	—	—	—	<0,5	>50
Emoglobina	g/L	<66	>199	<70	>200	<50 <sup>a</sup> <70 <sup>c</sup>	>190 <sup>b</sup>
Piastrine	10 <sup>9</sup> /L	<20	>1000	<40	>1000	<30	—
<i>Coagulazione</i>							
PT	sec	—	—	—	>30	—	—
INR		—	—	—	>5	—	>6,50 (pz. in TAO)
APTT (sec)	sec	—	75	—	>80	—	—
Fibrinogeno	g/L	<0,8	—	<0,9	>8	—	—
<i>Chimica clinica</i>							
Glucosio	mmol/L	<2,5	>27,8	<2,5	>25	<2,5	>25
	mg/dL	<45	>500	<45	>450	—	—
Potassio	mmol/L	<2,8	>6,2	<2,8	>6,2	<2,5	>6,5
Sodio	mmol/L	<120	>160	<120	>160	<120	>150
Calcio Totale	mmol/L	<1,65	>3,5	<1,6	>3,3	<1,8	>3,5
	mg/dl	<6,6	>14,0	<6,5	>13	—	—
Calcio Ionizzato	mmol/L	<0,78	>1,6	<0,8	>1,6	—	—
	mg/dl	<3,1	>6,3	<3,2	>6,2	—	—
Magnesio	mmol/L	<0,41	>5	—	—	<0,4	—
	mg/dl	<1,0	>4,9	—	—	—	—
Fosfato	mmol/L	<0,32	>2,9	<0,3	>2,9	<0,3	—
	mg/dl	<1,0	>9,0	<1,0	>9,0	—	—
Osmolalità	mOsm/kg	<240	>330	<250	>325	—	—
pH		<7,2	>7,6	<7,2	>7,6	—	—

a: anemia microcitica o macrocitica; b: anemia normocitica suggestiva di emorragia o insufficienza midollare; c: oppure ematocrito >55 L/L se il risultato appare associato a problematiche da iperviscosità.

IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; ASCP, American Society for Clinical Pathology; RCP, Royal College of Pathologists; PT, tempo di protrombina; INR, rapporto internazionale normalizzato; TAO, terapia anticoagulante orale; APTT, tempo di tromboplastina parziale attivata.

operativa di nefrologia, e la soglia per la comunicazione del valore critico può essere più alta per quel reparto. Possono inoltre essere presi in considerazione il rischio imminente per il paziente e infine la necessità di un'azione da parte del clinico, per la quale risulta fondamentale la notifica tempestiva da parte del laboratorio (42).

La lista di valori critici definita e specifica per ogni realtà clinico-assistenziale, assieme alla relativa procedura, sono rese disponibili per consultazione del personale sanitario dipendente e in convenzione, dei pazienti e delle loro associazioni.

Il processo di comunicazione dei valori critici avviene fra unità inviante (UI) e unità ricevente (UR) ed è un processo di invio/ricezione di informazioni, secondo modalità già condivise prima del momento in cui avviene la comunicazione stessa e descritte da una procedura. Il processo di comunicazione ha come contenuto la notifica del valore critico o a rischio significativo, definito secondo la lista di valori di cui sopra. La comunicazione della notifica avviene mediante una doppia modalità comunicativa, in forma verbale e in forma scritta.

I mezzi comunicativi per la forma verbale comprendono l'interazione diretta (faccia a faccia), il

**Tabella 2***Costituenti biologici e rispettivi limiti critici pediatrici (neonato)*

Esame	Unità	IFCC <sup>45</sup>		ASCP <sup>46</sup>	
		Limite inferiore	Limite superiore	Limite inferiore	Limite superiore
<i>Ematologia</i>					
Leucociti	10 <sup>9</sup> /L	<5	>25	—	—
Emoglobina	g/L	<85	>230	<100	>220
Ematocrito	L/L	<0,33	>0,71	<0,33	>0,71
Piastrine	10 <sup>9</sup> /L	<100	—	<50	>900
<i>Chimica Clinica</i>					
Bilirubina	μmol/L	—	>239	—	>256,5
	mg/dL	—	> 14	—	>15
Glucosio	mmol/L	<1,7	>18	< 1,7	>18
	mg/dL	<30	>325	<30	>325
Potassio	mmol/L	<2,6	>7,7	<2,8	>7,8
Sodio	mmol/L	—	—	<121	>156
PO <sub>2</sub> (Pressione parziale di ossigeno)	mm Hg	<37	—	<40	>100
PCO <sub>2</sub> (pressione parziale dell'anidride carbonica)	mm Hg	—	—	<20	>63
Ammonio	μmol/L	—	—	—	>110
	μg/dL	—	—	—	>154
Creatinina	μmol/L	—	—	—	>335,9
	mg/dL	—	—	—	>3,8
Urea	mmol/L	—	—	—	>19,6
	mg/dL	—	—	—	>55

IFCC, *International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*; ASCP, *American Society for Clinical Pathology*.

telefono e altri mezzi di trasmissione simultanea della voce umana. I mezzi comunicativi per la forma scritta sono supporti esterni cartacei e mezzi telematici di invio e visualizzazione delle informazioni. La sicurezza dell'avvenuta comunicazione della notifica e dell'avvenuta comprensione della stessa sono garantite da un doppio controllo simultaneo incrociato del contenuto della notifica da parte dell'operatore della UI e dell'operatore della UR. La comunicazione della notifica di valori critici da parte dell'operatore inviante mediante il canale verbale è preceduta dall'identificazione reciproca degli operatori inviante e ricevente e ha come contenuto:

- nome e cognome del paziente;
- data di nascita (per disambiguare eventuali omonimie);
- valore critico rilevato;
- unità di misura (sempre) e intervallo di riferimento (se necessario).

Al termine della comunicazione verbale l'operatore inviante chiede conferma della corretta comprensione ("read-back") di quanto comunicato all'operatore

ricevente. In caso di errore viene nuovamente comunicato solo il contenuto oggetto dell'errore.

Simultaneamente alla comunicazione verbale gli operatori inviante e ricevente verificano mediante un supporto esterno cartaceo o digitale telematico il contenuto della comunicazione:

- nome e cognome del paziente;
- data di nascita (per disambiguare eventuali omonimie);
- valore critico rilevato;
- data e ora dell'avvenuta comunicazione (registrata solo su supporto esterno);
- nome e cognome dell'operatore (o matricola sanitaria) inviante e ricevente (registrata solo su supporto esterno);
- gli operatori validano in forma scritta l'avvenuta comunicazione e la comprensione della notifica di valore critico apponendo la rispettiva firma.

In caso di supporto esterno digitale telematico gli operatori inviante e ricevente verificano e confermano le informazioni trasmesse e registrano nome e cognome (o

**Tabella 3***Risultati critici per esami di microbiologia e infettivologia*

IFCC <sup>45</sup>	ASCP <sup>46</sup>	RCP <sup>47</sup>
Positività per parassiti ematici (malaria)	Positività per parassiti ematici (malaria)	Positività per parassiti ematici (malaria)
Rilevazione antigenica con test rapidi di agenti patogeni come es. Streptococchi Gruppo B, <i>Legionella</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Cryptococcus</i> , Epatite B	Positività di test rapidi o alla colorazione di Gram nel fluido spinale cerebrale, sangue o liquidi biologici	Positività per infezioni in comunità causanti epidemia (es, influenza, morbillo, parotite, norovirus, salmonella, <i>Escherichia Coli</i> O157, difterite, "Severe Acute Respiratory Syndrome", ecc.)
Rilevamento di bacilli acido-resistenti o rilevazione di <i>Mycobacterium tuberculosis</i> dopo amplificazione ("polymerase chain reaction")	Positività nelle emocolture, colture di liquor o liquidi biologici	Infezioni acute in gravide con rischio per contatto al neonato (ad es, parvovirus B19, rosolia, varicella, tampone vaginale positivo per Streptococco gruppo A)
Rilevamento colturale di <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. perfringens</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> , <i>B. pertussis</i> , <i>N. meningitidis</i> , <i>C. diphtheriae</i> e funghi patogeni come <i>Aspergillus</i> , <i>Blastomyces</i> , <i>Coccidioides</i> , <i>Histoplasma</i> e <i>Cryptococcus</i>	Positività nelle copro colture per organismi selezionati	Epatite virale acuta (A o B)
Positività per anticorpi HIV		Ogni infezione che richieda la notifica alle Agenzie di protezione della salute
Rilevazione di agenti patogeni con colorazione di Gram in colture di sangue, essudati e trasudati		Positività alle emocolture

IFCC, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine; ASCP, American Society for Clinical Pathology; RCP, Royal College of Pathologists.

matricola sanitaria) dell'operatore inviante e ricevente.

In caso di supporto cartaceo esterno le strutture si dotano di schede per la comunicazione dei valori critici, su cui vanno riportate, oltre al valore critico comunicato, la data e ora dell'avvenuta comunicazione, e il proprio nome e cognome (o matricola sanitaria).

Sul referto del valore critico, l'operatore inviante una volta terminato il processo di comunicazione della notifica, indicherà che la comunicazione è avvenuta secondo procedura. L'operatore ricevente include nella documentazione clinica la scheda di notifica

## Ruoli

Gli operatori dell'unità inviante e dell'unità ricevente abilitati a inviare e ricevere le comunicazioni sono, per l'unità inviante, tutte le figure sanitarie in ruolo ufficialmente riconosciute dal direttore del laboratorio e possono quindi comprendere dirigenti medici, biologi, chimici, specializzandi, e tecnici di laboratorio biomedico in servizio formati alla procedura di sicurezza di comunicazione.

Per l'unità ricevente, i medici che hanno in carico il paziente, medici di guardia in servizio preferibilmente formati alla procedura di sicurezza di comunicazione. In caso di irreperibilità temporanea o di indisponibilità momentanea (ad esempio qualora il medico sia impegnato in un'emergenza) del medico curante dell'unità ricevente l'operatore dell'unità inviante

posticipa la comunicazione se il grado di priorità temporale della notifica lo permette, altrimenti si mette in contatto con l'operatore che ha qualifica gerarchica di grado superiore al medico curante come il primario direttore di struttura complessa o dipartimentale, il direttore di dipartimento, il direttore di presidio e/o sanitario della struttura.

## Valutazione

La valutazione del tempo medio per la comunicazione dei risultati critici e la percentuale delle notifiche effettuate nel tempo stabilito devono rientrare nel sistema di indicatori dell'attività stessa. Studi interni di esito, finalizzati a valutare la distribuzione dei limiti per specifici parametri possono fornire informazioni aggiuntive e criteri per la valutazione globale del processo.

## RACCOMANDAZIONI

Le raccomandazioni sono scritte in corsivo, seguite talora da commenti e spiegazioni. A fianco di ogni raccomandazione è espresso il grado di consenso raggiunto, in termini di fiducia nelle prove disponibili in letteratura e la raccomandazione finale, secondo le Tabelle 4 e 5.

Raccomandazione	Nota	Forza della raccomandazione	Fiducia nella raccomandazione
<i>Il processo di condivisione produce la lista dei risultati critici adattata alle caratteristiche di ogni singolo reparto. La condivisione della lista dei risultati critici è una fase integrante della procedura stessa e ne rappresenta una componente imprescindibile, in quanto definisce il contesto comunicativo di riferimento all'interno dell'organizzazione sanitaria in cui si colloca la procedura di comunicazione dei valori critici.</i>		A	
<i>La lista dei risultati critici e dei risultati di rischio significativo con la selezione dei parametri, comprende i valori soglia (alto e/o basso), le unità di misura, il tempo massimo di notifica, il riferimento per il riconoscimento della criticità. La lista è richiamata in procedura ed è pubblicata in tabelle strutturate. Per alcuni parametri deve essere indicata anche la soglia di criticità dovuta a una variazione significativa rispetto ai risultati precedenti in un periodo di tempo ben definito (delta check). La lista è aggiornata periodicamente ed è accessibile e consultabile da tutti gli operatori interessati.</i>		A	
<i>La comunicazione dei risultati/valori critici e la corretta gestione della criticità dei risultati, compreso il monitoraggio continuo dell'efficacia delle modalità operative attuate per identificare, comunicare e assicurare la ricezione dei risultati critici, è una responsabilità della medicina di laboratorio.</i>	Il fine ultimo del processo di comunicazione è permettere un appropriato intervento terapeutico basato sull'informazione di laboratorio, e deve essere visto come parte del processo globale delle analisi di laboratorio ("Total Testing Process", TTP) che spazia dall'appropriatezza della richiesta all'interpretazione dei risultati. Il TTP richiede, nella fase post-analitica, il contributo del laboratorio per migliorare gli esiti complessivi del paziente anche in termini di diagnosi e trattamento appropriati, riduzione di morbidità e mortalità, oltre a una reperibilità medica per l'eventuale consulenza clinica nell'interpretazione della criticità del risultato.	A	⊕⊕⊕⊕
<i>Il processo di comunicazione deve essere globalmente riportato in procedure scritte in conformità al Sistema Qualità e agli standard di accreditamento del laboratorio adottato.</i>		A	⊕⊕⊕⊕
<i>La valutazione del tempo medio per la comunicazione dei valori critici e la percentuale delle notifiche effettuate nel tempo stabilito devono rientrare nel sistema di indicatori.</i>	Ulteriori studi interni di esito, finalizzati a valutare la distribuzione dei limiti per specifici parametri, possono fornire informazioni aggiuntive e criteri per la valutazione globale del processo.	A	⊕⊕⊕⊕
<i>Devono essere definite le responsabilità, in particolare i criteri stabiliti per l'autorizzazione del personale preposto alla notifica, e le competenze acquisite.</i>	Il personale che comunica la notifica (operatore inviante) deve essere competente per garantire la sicurezza dei pazienti e aver ricevuto una formazione specifica sugli aspetti di sicurezza del paziente legati alla comunicazione e deve essere infine a conoscenza della normativa vigente per il rispetto della privacy. Secondo la Linea Guida GP 47 del Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI), chi comunica il risultato critico non può essere la stessa persona che ha eseguito l'esame. Operatore inviante: competenze riconosciute di medicina di laboratorio, patologia clinica, biochimica clinica, microbiologia. Professionalità abilitate e riconosciute dalla normativa vigente, in possesso di diploma di specializzazione se richiesto dal ruolo professionale. Medici, biologi, chimici impiegati come dirigenti, specializzandi e tecnici sanitari di laboratorio biomedico. Per tutte queste figure professionali è necessario prevedere una formazione specifica sulla procedura di comunicazione. Operatore ricevente: medici di tutte le discipline compresi medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, personale infermieristico con ruoli di coordinamento e case management.	A	⊕⊕⊕⊕

Raccomandazione	Nota	Forza della raccomandazione	Fiducia nella raccomandazione
<i>La comunicazione deve essere ricevuta dalla persona in grado di adottare provvedimenti idonei, che è rappresentata ovviamente dal curante o altra persona autorizzata nel caso dei pazienti ricoverati, come ad esempio il medico di guardia dell'Unità Operativa, mentre per i pazienti ambulatoriali esterni è il medico di famiglia o suo sostituto/delegato e il pediatra del territorio o suo sostituto/delegato.</i>		A	⊕⊕⊕⊕
<i>La notifica può essere effettuata anche a professionisti sanitari con l'autorità delegata (ad esempio infermieri) che acquisiscono il ruolo di intermediario della notifica.</i>		B	⊕⊕⊕
<i>Deve essere descritta la politica del percorso da adottare in situazioni in cui la notifica non abbia successo e il curante o qualsiasi operatore sanitario responsabile non possa essere raggiunto.</i>	In questa scelta, dovrebbe essere privilegiata la modalità che garantisce la comunicazione più rapida possibile. Questa disposizione è maggiormente valida per i pazienti ambulatoriali. Nel caso di impossibilità di contattare il medico curante dopo vari tentativi, può per esempio essere avvisato il paziente e, nel suo interesse, diventa responsabilità del laboratorio la scelta delle modalità e di quale provvedimento adottare. Come azione estrema, per casi in cui sia indispensabile raggiungere il paziente appena possibile, è valutabile l'ipotesi di contattare l'autorità di pubblica sicurezza per raggiungere il paziente.	A	⊕⊕⊕
<i>E' responsabilità del laboratorio determinare con quali strumenti effettuare la notifica e i criteri di scelta di questi strumenti.</i>	Attualmente, la notifica viene comunemente effettuata per telefono, ma sistemi di notifica tramite strumenti gestiti dalla tecnologia informatica si stanno rapidamente diffondendo. La notifica effettuata a mezzo fax o con segreteria telefonica non è accettabile eccetto quando possa essere garantita la privacy e la globale e intera tracciabilità della notifica, compreso la riprova del "read-back".	B	⊕⊕⊕⊕
<i>Qualunque sia il sistema di notifica, deve essere documentata la tracciabilità di ogni azione che deve essere registrata, sia per i risultati critici, sia per quelli a rischio significativo.</i>	Gli elementi devono essere tracciati e registrati per garantire un'accurata modalità di notifica. Quindi, chi effettua la notifica di un risultato critico o a rischio significativo deve registrare: <ul style="list-style-type: none"> <li>- l'identificazione del paziente e, per garantire la corretta identificazione nella comunicazione si devono utilizzare almeno due informazioni anagrafiche (nome, cognome e data di nascita, o genere), l'unità operativa di degenza o la provenienza se ambulatoriale. nella registrazione deve essere riportato, anche in modalità automatica tramite il sistema informativo del laboratorio, il codice di riferimento anagrafico univoco attribuito al paziente e al campione, quando disponibile;</li> <li>- l'identità e il ruolo/professione di chi sta ricevendo la notifica e, nel caso la notifica non sia ricevuta da chi dovrà effettuare l'intervento terapeutico, richiedere con che modalità e quando verrà effettuato il trasferimento della comunicazione, l'identità e il ruolo professionale di chi riceverà la notifica finale;</li> <li>- effettuare la procedura di "read-back" ovvero richiedere a chi riceve la comunicazione di scrivere le informazioni notificate e di rileggere successivamente quanto riportato, ovvero nome, cognome e data di nascita del paziente, il parametro e il valore critico o a rischio significativo;</li> <li>- data e ora della notifica. Nel caso non sia tracciabile dalla documentazione del laboratorio anche l'orario di verifica e disponibilità del risultato critico;</li> <li>- identità e ruolo professionale di chi ha effettuato la notifica.</li> </ul>	A	⊕⊕⊕⊕

Raccomandazione	Nota	Forza della raccomandazione	Fiducia nella raccomandazione
<i>Il processo di notifica deve essere regolarmente valutato con indicatori definiti dal laboratorio e che devono valutare le prestazioni della gestione del processo.</i>	La scelta degli indicatori dovrebbe considerare scopi e obiettivi, il razionale, la metodologia di raccolta dei dati, la frequenza, la valutazione statistica e il valore soglia di intervento. L'indicatore principale è rappresentato dal tempo di notifica, cioè l'intervallo temporale che intercorre dalla disponibilità del risultato alla sua comunicazione. Altro criterio suggerito è la percentuale delle notifiche nell'intervallo temporale stabilito, meglio se suddiviso per tipologia di pazienti (interni ed esterni). La valutazione degli indicatori può essere effettuata secondo le raccomandazioni del Gruppo di lavoro "Laboratory Errors and Patient safety" della IFCC (IFCC WG-LEPS) anche con la partecipazione attiva al programma che permette una comparazione tra pari delle proprie prestazioni (40), permettendo così il confronto tra le diverse istituzioni e fornendo una misurazione oggettiva delle prestazioni in metrica "Six sigma". Auspicabilmente, il 100% dei risultati critici o a rischio significativo dovrebbe essere comunicato nell'intervallo temporale stabilito.	B	⊕⊕⊕
<i>La valutazione delle prestazioni deve essere documentata in modo pianificato e discusso tra il personale di laboratorio al fine di verificare l'efficacia del processo di comunicazione dei risultati critici.</i>	La documentazione deve essere focalizzata soprattutto all'analisi dei rischi, con particolare riguardo alla notifica informatica e ai casi in cui gli obiettivi di performance non siano soddisfatti.	B	⊕⊕⊕
<i>La revisione delle procedure e l'aggiornamento della gestione dei processi devono essere dichiarati.</i>		B	⊕⊕⊕
<i>Devono essere pianificati degli audit interni.</i>	Gli audit interni possono essere focalizzati su particolari attività, onde realizzare in un arco temporale stabilito (ad esempio ogni uno o due anni) l'analisi di tutte le attività del processo per valutarne la conformità e l'efficacia clinica e per pianificare eventuali azioni di miglioramento.	B	⊕⊕⊕
<i>Nelle procedure scritte devono essere dichiarate le politiche del laboratorio per:</i>	Anche in queste situazioni particolari, il processo deve essere organizzato per garantire la maggior efficacia possibile, descrivendo il flusso di comunicazione, le responsabilità e le competenze delle figure professionali coinvolte nella gestione del processo.	B	⊕⊕⊕
- <i>la gestione per specifiche Unità Operative (ad esempio le analisi condotte nei laboratori satelliti per oncologia od oncoematologia, o di rianimazioni o terapie intensive, comprese quelle post-operatorie TIPO, queste possono essere definite come esami critici)</i>			
- <i>la gestione di risultati critici ricorrenti nello stesso paziente</i>		B	⊕⊕⊕
- <i>la gestione di risultati critici di campioni di pazienti provenienti da altri laboratori.</i>		B	⊕⊕⊕

**Tabella 4**

*Classificazione della fiducia nelle prove disponibili in letteratura. La "forza delle raccomandazioni" che da esse possono essere derivate, sono state espresse in lettere, da A a D, come esplicito in Tabella 5*

Fiducia nelle prove disponibili in letteratura	Classificazione	
E' molto improbabile che ulteriori studi cambino la fiducia nella stima dell'effetto osservato	⊕⊕⊕⊕	Alta
Ulteriori studi possono avere un impatto importante sulla fiducia nella misura dell'effetto osservato e possono cambiare la stima	⊕⊕⊕	Moderata
E' molto probabile che ulteriori studi abbiano un impatto importante sulla fiducia nella stima dell'effetto osservato ed è probabile che cambino la stima	⊕⊕	Bassa
Ogni stima di effetto è molto incerta	⊕	Molto bassa

**Tabella 5**

*Classificazione della forza delle raccomandazioni*

Indice	Definizione
A	SI RACCOMANDA PRO L'esecuzione di quella particolare procedura è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
B	SI SUGGERISCE PRO Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
C	SI SUGGERISCE CONTRO Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
D	SI RACCOMANDA CONTRO L'esecuzione di quella particolare procedura è fortemente sconsigliata.

## CONCLUSIONI

L'adozione di una procedura efficiente per la comunicazione dei valori/risultati critici è tuttora imprescindibile per motivi clinici, etici, organizzativi, per la sua inclusione nel sistema qualità e per le potenziali ricadute giurisprudenziali legate alla mancata notifica di risultati di laboratorio potenzialmente rischiosi per il paziente. Esiste inoltre una forte interazione tra il concetto di valore critico, rischio clinico, prevenzione e riduzione degli errori e comunicazione tra i professionisti della sanità. L'approccio al processo dei risultati critici o a quelli a rischio significativo implica quindi una forte interazione culturale tra tutte le professioni della sanità. Pertanto, la SIBioC e la SIPMeL, per mezzo del Gruppo di Studio Intersocietario sulla Variabilità extra-analitica del dato di laboratorio, con la collaborazione con Gruppo di studio Rischio Clinico della SIBioC e della Società Italiana di Ergonomia e fattori umani (SIE), propongono in questa pubblicazione raccomandazioni, definite con il metodo delle conferenze di consenso, sull'identificazione e comunicazione dei valori critici nei laboratori clinici, riscontrati sia per esami in urgenza che per quelli ordinari. Questo approccio, originariamente ideato dai "National Institutes of Health" e successivamente

ripreso e utilizzato con modifiche e aggiustamenti sia da agenzie di "Health Technology Assessment" di vari Paesi, sia da società scientifiche e singoli gruppi professionali, consiste nella stesura di raccomandazioni da parte di un collegio al termine di una presentazione e consultazione di esperti che sintetizzano le conoscenze scientifiche su un dato argomento (43). L'analisi critica della letteratura, condotta preliminarmente dal comitato promotore, permette un confronto tra prove disponibili e pareri o relazioni degli esperti. La scelta è in linea con le attuali indicazioni dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), che prevede di utilizzare questa soluzione qualora: a) il tema da trattare sia limitato e possa essere suddiviso in pochi quesiti principali, b) il tema da trattare sia controverso (non sono disponibili al momento dell'emanazione del suddetto documento linee-guida o raccomandazioni di consenso definitive in ambito nazionale), e c) necessita di un dibattito pubblico e una presa di posizione per la pratica clinica e indirizzi per lo sviluppo della ricerca. In attesa che sia reso disponibile un ulteriore sistema unificato e condiviso, in accordo con il Programma Nazionale per le Linee Guida (44), le raccomandazioni sono prodotte con un sistema, per quanto riguarda la forza delle raccomandazioni che da esse possono essere derivate, espresso in lettere (da A a D).

**CONFLITTO DI INTERESSI**

Nessuno.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Lundberg GD. When to panic over abnormal values. *Med Lab Obs* 1972;4:47-54.
2. Singh H, Vij MS. Eight recommendations for policies for communicating abnormal test results. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010;5:226-32.
3. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Management of Critical- and Significant-Risk Results, 1<sup>st</sup> Ed. CLSI Guideline GP47. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.
4. Campbell CA, Georgiou A, Westbrook JI, et al. What alert thresholds should be used to identify critical risk results: a systematic review of the evidence. *Clin Chem* 2016;62:1445-57.
5. Ricos C, Alvarez V, Cava F, et al. Integration of data derived from biological variation into the quality management system of medical laboratories. *Accredit Qual Assur* 2004;9:128-31.
6. Guidi GC, Lippi G, Solero GP, et al. Managing transferability of laboratory data. *Clin Chim Acta* 2006;374:57-62.
7. O'Kane MJ, Lopez B. Explaining laboratory test results to patients: what the clinician needs to know. *BMJ* 2015;351:h5552.
8. Oosterhuis WP, Ulenkate HJ, Goldschmidt HM. Evaluation of LabRespond, a new automated validation system for clinical laboratory test results. *Clin Chem* 2000;46:1811-7.
9. Heilmann E, Friese P, Anderson S, et al. Biotinylated platelets: a new approach to the measurement of platelet life span. *Br J Haematol* 1993;85:729-35.
10. Lum G. Evaluation of a laboratory critical limit (alert value) policy for hypercalcemia. *Arch Pathol Lab Med* 1996;120:633-6.
11. Dighe AS, Rao A, Coakley AB, et al. Analysis of laboratory critical value reporting at a large academic medical center. *Am J Clin Pathol* 2006;125:758-64.
12. Howanitz JH, Howanitz PJ. Evaluation of Total serum calcium critical values. *Arch Pathol Lab Med* 2006;30:828-30.
13. Jenkins JJ, Mac Crawford J, Bissell MG. Studying critical values: adverse event identification following a critical laboratory values study at the Ohio State University Medical Center. *Am J Clin Pathol* 2007;128:604-9.
14. Howanitz JH, Howanitz PJ. Evaluation of total serum calcium critical values. *Arch Pathol Lab Med* 2006;130:828-30.
15. Howanitz JH, Howanitz PJ. Evaluation of serum and whole blood sodium critical values. *Am J Clin Pathol* 2007;127:56-9.
16. Lippi G, Guidi GC. Risk management in the preanalytical phase of laboratory testing. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:720-7.
17. Howanitz PJ, Steindel SJ, Heard NV. Laboratory critical values policies and procedures: a College of American Pathologists Q-Probes study in 623 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:663-9.
18. Piva E, Pelloso M, Penello L, et al. Laboratory critical values: automated notification supports effective clinical decision making. *Clin Biochem* 2014;47:1163-8.
19. Lundberg GD. Critical (panic) value notification: an established laboratory practice policy (parameter). *JAMA* 1990;263:709.
20. The Joint Commission. 2017 National Patient Safety Goals. Ultimo accesso: febbraio 2017. [https://www.jointcommission.org/lab\\_2017\\_npsgs/](https://www.jointcommission.org/lab_2017_npsgs/)
21. UNI EN ISO 15189:2013. Medical laboratories – Requirements for quality and competence. Geneva, Switzerland: International Organization for Standardization, 2013.
22. College of American Pathologists. Laboratory Accreditation Checklists. [http://www.cap.org/web/home/lab/accreditation/accreditation-checklists?\\_afLoop=47059328059480#!%40%40%3F\\_afLoop%3D47059328059480%26\\_adf.ctrl-state%3D9hu64zosh\\_4](http://www.cap.org/web/home/lab/accreditation/accreditation-checklists?_afLoop=47059328059480#!%40%40%3F_afLoop%3D47059328059480%26_adf.ctrl-state%3D9hu64zosh_4) (ultimo accesso: gennaio 2018)
23. US Department of Health and Human Services. Clinical Laboratories Improvement Amendments of 1988. Code of the Federal Register, Title 42, Part 493. Washington, DC: 1988.
24. [http://www.agenas.it/images/agenas/accreditamento/manuali/4\\_Proposta%20modello%20accreditamento\\_Laboratori.pdf](http://www.agenas.it/images/agenas/accreditamento/manuali/4_Proposta%20modello%20accreditamento_Laboratori.pdf) (ultimo accesso: gennaio 2018)
25. Sentenza del 5.6.1989 della Pretura di Ivrea. *La Giustizia Penale* 1990;II:682.
26. Ricos C, Garcia-Victoria M, de la Fuente B. Quality indicators and specifications for the extra-analytical phases in clinical laboratory management. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:578-82.
27. Plebani M, Chiozza ML, Sciacovelli L. Towards harmonization of quality indicators in laboratory medicine. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:187-95.
28. Sciacovelli L, Aita A, Padoan A, et al. Performance criteria and quality indicators for the post-analytical phase. *Clin Chem Lab Med* 2016;54:1169-76.
29. Plebani M. Errors in clinical laboratories or errors in laboratory medicine? *Clin Chem Lab Med* 2006;44:750-9.
30. Wagar EA, Friedberg RC, Souers R, et al. Critical values comparison: a College of American Pathologists Q-Probes survey of 163 clinical laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:1769-75.
31. Tillman J, Barth JH; ACB National Audit Group. A survey of laboratory "critical (alert) limits" in the UK. *Ann Clin Biochem* 2003;40:181-4.
32. Rensburg MA, Nutt L, Zemlin AE, et al. An audit on the reporting of critical results in a tertiary institute. *Ann Clin Biochem* 2009;46:162-4.
33. Gong Y, Adeli K; CSCC Pediatric Focus Group. A national survey on pediatric critical values used in clinical laboratories across Canada. *Clin Biochem* 2009;42:1610-5.
34. Royal College of Pathologists. Out-of-hours reporting of laboratory results requiring urgent clinical action to primary care: Advice to pathologists and those that work in laboratory medicine. Available at: <https://www.rcpath.org/resourceLibrary/out-of-hours-reporting-of-laboratory-results-requiring-urgent-clinical-action-to-primary-care--2010.html>
35. Campbell C, Horvath A. Towards harmonisation of critical laboratory result management - review of the literature and survey of Australasian practices. *Clin Biochem Rev* 2012;33:149-60.
36. Zeng R, Wang W, Wang Z. National survey on critical values notification of 599 institutions in China. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:2099-107.
37. Kost GJ, Hale KN. Global trends in critical values practices and their harmonization. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:167-76.
38. Plebani M. Harmonization in laboratory medicine: the complete picture. *Clin Chem Lab Med* 2013;51:741-51.
39. Campbell CA, Horvath AR. Harmonization of critical result management in laboratory medicine. *Clin Chim Acta*

- 2014;432:135-47.
40. Lippi G, Giavarina D, Montagnana M, et al. National survey on critical values reporting in a cohort of Italian laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:1411-3.
  41. Piva E, Sciacovelli L, Laposata M, et al. Assessment of critical values policies in Italian institutions: comparison with the US situation. *Clin Chem Lab Med* 2010;48:461-8.
  42. Lippi G, Mattiuzzi C. Critical laboratory values communication: summary recommendations from available guidelines. *Ann Transl Med* 2016;4:400.
  43. Fink A, Kosecoff J, Chassin M, et al. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984;74:979-83.
  44. Programma nazionale per le linee guida. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Istituto Superiore di Sanità, Maggio 2002. [http://www.iss.it/binary/lgmr2/cont/Manuale\\_PNLG.1234439852.pdf](http://www.iss.it/binary/lgmr2/cont/Manuale_PNLG.1234439852.pdf) (ultimo accesso: gennaio 2018)
  45. Critical Limits of Laboratory Results for Urgent Clinician Notification. *eJIFCC* 2003, vol. 14, n. 1. <http://www.ifcc.org/ifccfiles/docs/140103200303.pdf> (ultimo accesso: Luglio 2017)
  46. Genzen JR, Tormey CA; Education Committee of the Academy of Clinical Laboratory Physicians and Scientists. Pathology consultation on reporting of critical values. *Am J Clin Pathol* 2011;135:505-13.
  47. Danielle Freedman, of behalf of the College's Specialty Advisory Committee on Clinical Biochemistry. Out-of-hours reporting of laboratory results requiring urgent clinical action to primary care: Advice to pathologists and those that work in laboratory medicine. <http://docplayer.net/29308589-November-unique-document-number-document-name.html> (ultimo accesso: febbraio 2018).