

## Modelli prognostici finalizzati alla selezione di pazienti con embolia polmonare acuta per il trattamento iniziale non ospedaliero\*

David Jiménez, MD; Roger D. Yusen, MD, FCCP; Remedios Otero, MD; Fernando Uresandi, MD; Dolores Nauffal, MD; Elena Laserna, MD; Francisco Conget, MD; Mikel Oribe, MD; Miguel A. Cabezudo, MD; Gema Díaz, MD

**Scopi:** Valutare l'applicabilità di due modelli prognostici nel predire la mortalità a breve termine nei pazienti con embolia polmonare (EP).

**Pazienti e metodi:** Abbiamo valutato le caratteristiche del test di due modelli prognostici per la predizione a 30 giorni delle complicanze (mortalità, recidive tromboemboliche e sanguinamenti maggiori) in una coorte di 599 pazienti con EP confermata in maniera obiettiva. I pazienti sono stati suddivisi in cinque classi (I-V) di rischio secondo l'indice di gravità di EP (ISEP) e due classi di rischio (alto e basso) secondo il modello di Ginevra. Abbiamo valutato la potenza discriminante di entrambi i modelli prognostici.

**Risultati:** L'ISEP ha classificato un minor numero di pazienti come soggetti a basso rischio (Classe I e II) [36%; 216 di 599 pazienti; intervallo di confidenza (IC) al 95%, dal 32 al 40%] rispetto al modello predittivo di Ginevra (84%; 502 di 599 pazienti; IC al 95%, dall'81 all'87%) [p < 0,0001]. Utilizzando entrambi i modelli predittivi, i gruppi a basso rischio presentavano differenze statisticamente rilevanti in termini di mortalità a 30 giorni (ISEP, 0,9%; IC al 95%, dallo 0,3 al 2,2; vs Ginevra, 5,6%; IC al 95%, dal 3,6 al 7,6) [p < 0,0001], nonostante la frequenza di recidive tromboemboliche venose non fatali o dei sanguinamenti maggiori fosse statisticamente simile (ISEP, 2,8%; IC al 95%, dallo 0,6 al 5,0%; vs Ginevra, 4,2%; IC al 95%, dal 2,4 al 5,9%). L'area sottostante la curva ROC era più alta per l'ISEP (0,76; IC al 95%, dallo 0,69 allo 0,83) rispetto al punteggio di Ginevra (0,61; IC al 95%, dallo 0,51 allo 0,71) [p = 0,002].

**Conclusioni:** L'ISEP quantifica la prognosi di pazienti con EP in modo migliore rispetto al modello di Ginevra. Questo studio ha dimostrato che l'ISEP può selezionare pazienti con frequenze di eventi avversi molto basse durante i giorni iniziali di terapia dell'EP ed essere utile per selezionare pazienti per il trattamento in ambito non ospedaliero.

(*CHEST Edizione Italiana* 2007; 3:29-35)

**Parole chiave:** prognosi; embolia polmonare; punteggio

**Abbreviazioni:** IC = intervallo di confidenza; TVP = trombosi venosa profonda; EP = embolia polmonare; ISEP = indice di severità dell'embolia polmonare; ROC = receiver operating characteristic; TEV = tromboembolismo venoso

Tradizionalmente i medici hanno trattato i pazienti con trombosi venosa profonda (TVP) o embolia polmonare (EP) in ambito ospedaliero con eparina IV non frazionata. Tipicamente i pazienti venivano sottoposti a questo trattamento iniziale fino a quando la terapia orale con antagonisti della vitamina K non risultava efficace. Da oltre dieci anni le eparine a basso peso molecolare, somministrate per via sottocutanea, hanno sostituito in gran parte la terapia con eparina IV non frazionata ed hanno facilitato il trattamento extraospedaliero della TVP a causa del loro rapido effetto antitrombotico, del dosaggio stabilito

sulla base del peso del paziente e per il non necessario monitoraggio giornaliero della terapia anticoagulante.<sup>1-4</sup> Nonostante la maggioranza dei pazienti con EP acuta sia ospedalizzata durante la terapia iniziale, alcuni possono essere gestiti parzialmente o completamente in ambito extraospedaliero. Poiché una piccola ma significativa proporzione di pazienti con EP acuta morirà o avrà sanguinamento o complicanze tromboemboliche durante la terapia iniziale, la disponibilità di informazioni prognostiche attendibili aiuterebbe i clinici a stabilire il rischio dei pazienti per il trattamento ambulatoriale.

In uno studio prospettico di 296 pazienti non ospedalizzati, ammessi presso il centro di emergenza dell'Ospedale Universitario di Ginevra con EP acuta sintomatica confermata, Wicki e coll.<sup>5</sup> hanno identificato sei predittori indipendenti (cancro, insufficienza cardiaca, pregressa TVP, PA sistolica < 100 mm Hg, PaO<sub>2</sub> < 8 kPa, presenza di TVP agli ultrasuoni) di un decorso avverso (morte, recidiva tromboembolica o sanguinamento maggiore) in un periodo di follow-up di 3 mesi. Nendaz e coll.<sup>6</sup> hanno validato apparentemente questo modello predittivo di "Ginevra" in un gruppo distinto di pazienti presso un centro di emergenza.

Aujesky e coll.<sup>7</sup> hanno sviluppato un modello clinico predittivo [ISEP] per classificare pazienti con EP acuta in categorie di rischio progressivo di mortalità e di altri eventi di decorso medico avverso. In questo studio<sup>7</sup> di 15.531 pazienti ospedalizzati dimessi con diagnosi di EP da 186 ospedali della Pennsylvania, 11 fattori associati indipendentemente ad una mortalità a 30 giorni includevano età, sesso maschile, cancro, insufficienza cardiaca, malattie polmonari croniche, frequenza cardiaca  $\geq$  110 battiti/min, PA sistolica < 100 mm Hg, frequenza respiratoria  $\geq$  30 atti/min, temperatura < 36°C, stato mentale alterato, e una saturazione ossiemoglobinica < 90%. Aujesky e coll.<sup>8</sup> hanno validato recentemente questo modello in 367 pazienti con diagnosi prospettica di EP in 117 Dipartimenti Europei di Emergenza.

Considerato che l'ISEP ed il modello di Ginevra non sono stati paragonati direttamente né sono stati validati da ricercatori indipendenti, questo studio ha

lo scopo di valutare, comparare e validare oggettivamente il modello predittivo di Ginevra e l'ISEP in un gruppo distinto di pazienti ambulatoriali con EP acuta sintomatica. Questo studio ha anche lo scopo di valutare la capacità dei modelli predittivi citati di identificare pazienti con EP acuta a basso rischio per il trattamento in ambito extraospedaliero.

## MATERIALI E METODI

### *Disegno dello studio*

Tramite uno studio di tipo prospettico, abbiamo cercato di arruolare tutti i pazienti con una diagnosi di EP acuta fra il primo di gennaio 2003 ed il 30 settembre 2006. Utilizzando in maniera prospettica i dati basali di questa coorte, raccolti al momento della diagnosi di EP e durante il decorso, abbiamo valutato in modo retrospettivo le caratteristiche del modello prognostico di Ginevra e dell'ISEP per la predizione della mortalità a 30 giorni, in termini di recidive tromboemboliche e di sanguinamenti maggiori non fatali. Inoltre, abbiamo confrontato la capacità di entrambi i modelli prognostici tra la fase di validazione e quella originale di derivazione del campione. Quindi, abbiamo valutato le capacità dei modelli predittivi al fine di identificare i pazienti con EP a basso rischio per il trattamento in ambito extraospedaliero. Tutti i pazienti hanno fornito il consenso informato per la loro partecipazione allo studio di tipo prospettico in conformità con i requisiti previsti dal comitato etico dell'ospedale.

### *Pazienti, metodiche diagnostiche e criteri di inclusione*

I pazienti sono stati arruolati dal Dipartimento di Emergenza dell'Ospedale di Ramón y Cajal, Madrid, Spagna. Quelli considerati eleggibili sono stati sottoposti ad indagini strumentali per confermare la presenza di EP acuta sintomatica. La diagnosi di EP è stata confermata in presenza di uno dei seguenti criteri: scintigrafia ventilo-perfusoria ad alta probabilità per EP secondo quanto previsto dai criteri PIOPED,<sup>9</sup> ecodoppler venoso degli arti inferiori positivo per TVP in pazienti con scintigrafia ventilo-perfusoria non conclusiva per EP,<sup>10</sup> TAC spirale del torace positiva per EP.<sup>11</sup>

### *Scopi dello studio*

Lo scopo principale dello studio, utilizzato per convalidare le regole di predizione, è stato quello di stabilire le cause di mortalità a 30 giorni dopo la diagnosi di EP acuta sintomatica. Lo scopo secondario è stato quello di valutare in maniera obiettiva le recidive tromboemboliche venose (TEV) sintomatiche ed i sanguinamenti maggiori non fatali. La mortalità è stata valutata interrogando il paziente o i familiari e/o tramite la revisione della cartelle ospedaliere. I pazienti con i sintomi o i segni di recidiva di TEV sono stati valutati con test obiettivi. La recidiva di TVP è stata diagnosticata in presenza di un nuovo segmento venoso non comprimibile, o di un incremento  $\geq$  4 mm di diametro di un trombo all'esame ultrasonografico venoso, o di un nuovo difetto di riempimento intraluminale o di una progressione di un precedente difetto alla venografia.<sup>12</sup> La recidiva di EP è stata confermata in presenza di un nuovo difetto di perfusione che abbia coinvolto una porzione  $\geq$  75% di un segmento polmonare, o dalla presenza di un nuovo difetto di riempimento intraluminale o dalla progressione di un precedente difetto di riempimento evidenziato alla TAC spirale del torace.<sup>11</sup> Radiologi esperti all'oscuro delle informazioni cliniche del paziente hanno valutato le imma-

\*Dal Respiratory Department (Dr. Jiménez), Ramón y Cajal Hospital, Madrid, Spagna; Division of Pulmonary and Critical Care Medicine (Dr. Yusen), Washington University School of Medicine, St. Louis, MO; Respiratory Department (Drs. Otero and Laserna), Virgen del Rocío Hospital, Sevilla, Spagna; Respiratory Department (Dr. Uresandi), Cruces Hospital, Bizkaia, Spagna; Respiratory Department (Dr. Nauffal), La Fe Hospital, Valencia, Spagna; Respiratory Department (Dr. Conget), Lozano Blesa Hospital, Zaragoza, Spagna; Respiratory Department (Dr. Oribe), Galdakao Hospital, Galdakao, Spagna; Respiratory Department (Dr. Cabezudo), Oviedo Hospital, Oviedo, Spagna; e Respiratory Department (Dr. Diaz), Zarzuela Hospital, Madrid, Spagna. Drs. D. Jiménez, R. Otero, F. Uresandi, D. Nauffal, E. Laserna, F. Conget, M. Oribe, and M.A. Cabezudo sono ricercatori nel gruppo di ricerca Cooperative Study for the Ambulatory Treatment of Patients With Pulmonary Embolism research group. Gli autori dichiarano assenza di conflitto di interesse. Manoscritto ricevuto il 5 ottobre 2006; revisione accettata il 16 gennaio 2007.

La riproduzione di questo articolo è vietata in assenza di autorizzazione scritta dell'American College of Chest Physicians ([www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml](http://www.chestjournal.org/misc/reprints.shtml)).

Corrispondenza: David Jiménez, MD, Respiratory Department, Ramón y Cajal Hospital, Department of Medicine, Alcalá de Henares University, 28034 Madrid, Spain 913368314; e-mail: [djc\\_69\\_98@yahoo.com](mailto:djc_69_98@yahoo.com)

(CHEST 2007; 132:24-30)

gini in studio Le complicanze emorragiche sono state classificate come “maggiori” quando evidenti e quando associate ad una riduzione  $\geq 2,0$  g/dL di emoglobina o si rendesse necessaria una trasfusione  $\geq 2$  U di sangue o quando erano retroperitoneali o intracraniche.

### Terapia

I pazienti inizialmente sono stati ospedalizzati e trattati con dosi terapeutiche di anticoagulanti per via parenterale (eparina IV non frazionata o eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea con dosaggio modificato in rapporto al peso del paziente [enoxaparina]) e successivamente con antagonisti della vitamina K per via orale. La terapia trombolitica è stata effettuata in pazienti con EP confermata ed instabili da un punto di vista emodinamico secondo il giudizio medico. Dopo il periodo iniziale di trattamento “di sovrapposizione”, i pazienti hanno proseguito con la terapia orale con antagonisti della vitamina K (acenocumarolo; INR ottimale di 2,5; range terapeutico 2,0-3,0). L'INR veniva controllato una volta al giorno fino al raggiungimento del range terapeutico, successivamente due o tre volte settimanalmente per le prime settimane, poi una volta alla settimana fino a una volta al mese, secondo la stabilità dei risultati. Ai pazienti con controindicazioni alla terapia anticoagulante è stato posizionato un filtro cavale con interruzione dell'anticoagulante.

### Analisi statistica

Le caratteristiche basali sono state descritte come media  $\pm$  DS per i dati ed i conteggi continui e come percentuali per i dati categorici. Le caratteristiche basali di ogni paziente hanno consentito la loro classificazione di rischio secondo i criteri previsti per

ogni modello predittivo. Per l'ISEP, le classi di rischio I e II sono state assegnate alla categoria a basso rischio, mentre le classi di rischio III-V sono state assegnate alla categoria ad alto rischio. Per il modello di Ginevra, i pazienti sono stati assegnati alle categorie ad alto e basso rischio secondo il criteri pubblicati.<sup>5</sup> Per ogni classe di rischio del modello prognostico, è stata determinata la percentuale di pazienti con eventi avversi a 30 giorni (tutte le cause di mortalità, o le recidive tromboemboliche ed i sanguinamenti maggiori non fatali). Le percentuali di pazienti nelle classi di rischio del gruppo di convalida e di derivazione e le percentuali di pazienti con eventi avversi fra i gruppi sono state paragonate con il test  $\chi^2$  con la correzione di Yates o il test di Fisher e con il test di McNemar. Per valutare le caratteristiche di prestazione ed applicabilità delle categorie a basso rischio nei confronti di quelle ad alto rischio abbiamo valutato la sensibilità, la specificità ed i valori predittivi positivi e negativi. Abbiamo valutato la potenza discriminatoria di ogni modello predittivo calcolando l'area sotto ogni curva ROC (C-statistic) ed abbiamo confrontato le C-statistic per i due modelli predittivi. Il 95% degli intervalli di confidenza (IC) è stato espresso in forma di distribuzione binomiale utilizzando il software statistico (programma statistico per le scienze sociali, versione 11.5; SPSS; Chicago, IL).

## RISULTATI

Dei 2.219 pazienti valutati per una sospetta EP sintomatica acuta durante il periodo di studio, 624 pazienti (28%) presentavano una EP confermata da indagini obiettive. Di questi, 9 pazienti (1,4%) hanno rifiutato il consenso, riducendo il campione di studio

**Tabella 1—Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti nella coorte di validazione**

Caratteristiche*	Campione di derivazione ISEP, <sup>7</sup> % (n = 10.354)	Campione di derivazione Ginevra, <sup>5</sup> % (n = 268)	Coorte di validazione, % (n = 599)
<b>Fattori demografici, %</b>			
Età > 65 anni	52,8	67,2†	67
Sesso maschile	39,6	48,3	45,1
<b>Comorbidità, %</b>			
Cancro	19,9	18,2	23,4
Insufficienza cardiaca	16,1	34,8	8¶#
Malattia polmonare cronica	18,2	14,9‡	10,5¶
Pregresso tromboembolismo venoso		17,2	11
<b>Segni clinici, %</b>			
Frequenza cardiaca > 110 battiti/min	29,2	42,2§	19,4¶#
PA sistolica < 100 mm Hg	10,6	2,7	8,7**
Frequenza respiratoria > 30 atti/min	14,5	19,3	5¶#
Temperatura < 36°C	16,7		6,2¶
Stato mentale alterato	6,9		0
Saturazione ossiemoglobinica arteriosa < 90%	8,0		23,7¶
TVP evidenziata agli ultrasuoni		49,7	44,4

\*Per quanto concerne il campione di validazione, nel 3% dei pazienti non erano noti i valori di PA sistolica, nel 14,2% quelli della temperatura e nel 17,5% i valori di saturazione arteriosa ossiemoglobinica. Per il calcolo della frequenza delle caratteristiche basali dei pazienti, i valori non noti sono stati considerati normali e sono stati inclusi nel denominatore di entrambi i campioni.

†Percentuale di pazienti con età > 65 anni.

‡Percentuale di pazienti con BPCO.

§Percentuale di pazienti con frequenza cardiaca > 100 battiti/min.

||Percentuale di pazienti con frequenza respiratoria > 30 atti/min.

¶p < 0,0001, campione di derivazione ISEP vs coorte di validazione.

#p < 0,0001, campione di derivazione Ginevra vs coorte di validazione.

\*\*p = 0,003, campione di derivazione Ginevra vs coorte di validazione.

**Tabella 2—Mortalità ed eventi avversi a 30 giorni della coorte di validazione nell'ambito delle classi di rischio derivate dai modelli di predizione dell'ISEP e di Ginevra\***

Variabili	Coorte di derivazione			Coorte di validazione		
	Pazienti	Decessi†	Eventi avversi†	Pazienti	Decessi†	Eventi avversi†
ISEP <sup>7</sup>	n = 10.354	n = 953		n = 599	n = 43	n = 32
I	19,4 (18,7–20,2)	1,1 (0,7–1,7)		12,3 (9,7–15,0)‡	0	4,0 (0,4–8,5)
II	21,5 (20,7–22,3)	3,1 (2,5–4,0)		23,7 (20,3–27,1)	1,4 (0,5–3,3)	2,1 (0,2–4,5)
III	21,7 (20,9–22,5)	6,5 (5,5–7,6)		28,9 (25,2–32,5)‡	6,9 (3,9–13,0)	6,9 (3,1–10,7)
IV	16,4 (15,7–17,1)	10,4 (9,0–11,9)		21,5 (18,2–24,8)§	10,1 (4,9–15,3)	7,0 (2,6–11,4)
V	21 (20,3–21,8)	24,5 (22,7–26,9)		13,5 (10,8–16,3)‡	19,7 (11,1–28,4)	6,2 (0,9–11,4)
Punteggio di Ginevra <sup>5</sup>	n = 268		n = 27			
Basso rischio	67,1 (61,3–72,6)		2,2 (0,9–5,6)	83,8 (80,9–86,8)¶	5,6 (3,6–7,6)	4,2 (2,4–5,9)
Alto rischio	32,9 (27,5–38,7)		26,1 (18,0–36,2)	16,2 (13,2–19,1)	15,5 (8,3–22,7)	11,3 (5,0–17,6)¶¶

\*I dati sono espressi come % (IC del 95%).

†Per classi di rischio.

‡p < 0,0001, campione di derivazione ISEP vs coorte di validazione.

§p < 0,01, campione di derivazione ISEP vs coorte di validazione.

¶p < 0,0001, campione di derivazione Ginevra vs coorte di validazione.

¶¶p = 0,02, campione di derivazione Ginevra vs coorte di validazione.

a 615 pazienti. Poiché 16 pazienti (2,6%) non erano disponibili per il follow-up, la popolazione in studio è stata costituita dal 96,0% (599 pazienti) dei pazienti eleggibili con EP acuta.

Rispetto ai pazienti del campione di derivazione ISEP,<sup>7</sup> i pazienti in questa coorte di validazione hanno avuto più frequentemente una saturazione arteriosa ossiemoglobinica < 90% e meno frequentemente insufficienza cardiaca, malattie polmonari croniche, tachicardia, tachipnea o una temperatura < 36°C. Rispetto ai pazienti del campione di derivazione di Ginevra,<sup>5</sup> i pazienti in questa coorte di validazione avevano più frequentemente ipotensione sistolica e meno frequentemente tachicardia, tachipnea, o insufficienza cardiaca (Tabella 1).

Rispetto alle coorti di derivazione da cui i modelli predittivi di Ginevra e dell'ISEP sono stati derivati, la percentuale di pazienti all'interno di ogni classe di rischio era significativamente differente nella coorte di validazione (Tabella 2). Utilizzando i pazienti di questa coorte di validazione, l'ISEP ha classificato

una percentuale di pazienti significativamente inferiore con basso rischio (classe di rischio I o II) [36%; 216 di 599 pazienti] rispetto al modello di Ginevra (84%; 502 di 599 pazienti) [p < 0,0001].

Dei 599 pazienti della coorte di validazione, 43 pazienti (7,2%; IC al 95%, 5,1 - 9,2%) sono deceduti entro 30 giorni dall'evento, una proporzione simile a quella evidenziata nella coorte di derivazione ISEP (7,2% contro 9,2%; p = 0,11). Nella coorte di validazione, ciascuno dei modelli predittivi di Ginevra ed ISEP ha mostrato correttamente una mortalità più alta nelle classi a rischio più alto.

In entrambi i modelli predittivi è stata osservata una mortalità nei gruppi a basso rischio < 6% ed una mortalità nei gruppi ad alto rischio di almeno il 10%. Se paragonati ai pazienti a basso rischio del modello di Ginevra (5,6% di mortalità) quelli del modello ISEP (classi I e II) avevano un tasso di mortalità significativamente più basso (0,9%; p < 0,0001). I pazienti ad alto rischio dell'ISEP avevano un tasso un po' più basso di mortalità (10,7%; 41 di 383 pa-

**Tabella 3—Caratteristiche del modello di predizione per la mortalità a 30 giorni nella coorte di validazione\***

Risultati positivi	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Punteggio ISEP <sup>7</sup>				
≥ II	100 (100–100)	13,3 (10,5–16,1)	8,2 (5,8–10,5)	100 (100–100)
≥ III	95,3 (89,0–100)	38,5 (34,4–42,5)	10,7 (7,6–13,8)	99,1 (97,8–100)
≥ IV	67,4 (53,4–81,4)	67,4 (63,5–71,3)	13,8 (9,1–18,5)	96,4 (94,5–98,2)
≥ V	37,2 (22,8–51,7)	88,3 (85,6–91,0)	19,7 (11,1–28,4)	94,8 (92,9–96,7)
Punteggio di Ginevra <sup>5</sup>				
Alto rischio	34,9 (20,6–49,1)	85,2 (82,3–88,2)	15,5 (8,3–22,7)	94,4 (92,4–96,4)

\*I dati sono espressi come % (IC del 95%).

**Tabella 4—Caratteristiche del modello di predizione per gli eventi avversi a 30 giorni nella coorte di validazione\***

Risultati positivi	Sensibilità	Specificità	Valore predittivo positivo	Valore predittivo negativo
Punteggio ISEP <sup>7</sup>				
≥ II	90,6 (80,5–100)	12,5 (9,8–15,2)	5,5 (3,6–7,5)	95,9 (91,4–100)
≥ III	81,2 (67,7–94,8)	37,0 (33,1–41,0)	6,8 (4,3–9,3)	97,2 (95,0–99,4)
≥ IV	43,7 (26,6–60,9)	65,4 (61,5–69,3)	6,7 (3,3–10,0)	95,4 (93,3–97,5)
≥ V	15,6 (3,0–28,2)	86,6 (83,8–89,4)	6,2 (0,9–11,4)	94,8 (92,9–96,7)
Punteggio di Ginevra <sup>5</sup>				
Alto rischio	34,4 (17,9–50,8)	84,8 (81,9–87,8)	11,3 (5,0–17,6)	95,8 (94,1–97,6)

\*I dati sono espressi come % (IC del 95%).

zienti) se confrontati con i pazienti ad alto rischio del modello di Ginevra (15,5%; 15 di 97 pazienti).

Il modello ISEP aveva una più alta sensibilità ed una più bassa specificità rispetto a quello di Ginevra nella predizione della mortalità a 30 giorni (Tabella 3). I valori predittivi negativi erano alti (> 95%) e quelli positivi erano bassi per tutte le classi ad alto rischio del modello di Ginevra e dell'ISEP. Per le classi a basso rischio dell'ISEP, il valore predittivo negativo per la mortalità era del 99%. Quando sono stati considerati tutti gli eventi avversi a 30 giorni il valore predittivo negativo delle classi a basso rischio dell'ISEP era del 97% (Tabella 4).

L'ISEP (C-statistic, 0,76; IC del 95%, 0,69–0,83) aveva un potere discriminatorio più alto nel predire la mortalità a 30 giorni rispetto al modello di Ginevra (C-statistic, 0,61; IC del 95%, 0,51–0,71) [p = 0,002; Figura 1]. Il potere discriminatorio dei due modelli predittivi era simile per quanto concerne la predizione degli eventi avversi non fatali (TEV ricorrente o emorragia maggiore) entro il primo mese dalla diagnosi di EP acuta (Figura 2).

### Discussione

Questo studio fornisce una ulteriore prova che l'ISEP permette di stratificare con successo il rischio di mortalità a 30 giorni nei pazienti con EP acuta.

Tuttavia, le classi a basso rischio del modello di Ginevra non identificano i pazienti con EP acuta che abbiano rischio trascurabile di mortalità a 30 giorni.

Malgrado le tecniche moderne per la diagnosi ed il trattamento, l'EP continua ad avere un tasso di mortalità elevato.<sup>13</sup> I modelli prognostici per i pazienti con EP potrebbero essere utili nel guidare la decisione medica. Per esempio, i pazienti considerati a basso rischio potrebbero essere dimessi prima o essere gestiti interamente in ambito extraospedaliero<sup>14–17</sup> mentre i pazienti considerati ad alto rischio possono trarre beneficio da una sorveglianza più intensa nel contesto di un reparto di terapia intensiva. Sono necessari modelli di previsione con caratteristiche migliori per identificare i pazienti a basso rischio per morte ed eventi avversi quale sanguinamenti maggiori e TEV ricorrente durante il trattamento iniziale dell'EP acuta. Se tali pazienti potessero essere identificati, la terapia del paziente con EP in ambito extraospedaliero potrebbe sicuramente essere facilitata. Il periodo più importante per prevedere una possibile terapia del paziente in ambito extraospedaliero sarebbe rappresentato dalle prime settimane dopo la diagnosi, quando i pazienti sono tipicamente ospedalizzati. Tuttavia, né lo studio ISEP né lo studio di Ginevra hanno avuto abbastanza decessi o eventi avversi durante questo periodo di tempo per svilup-

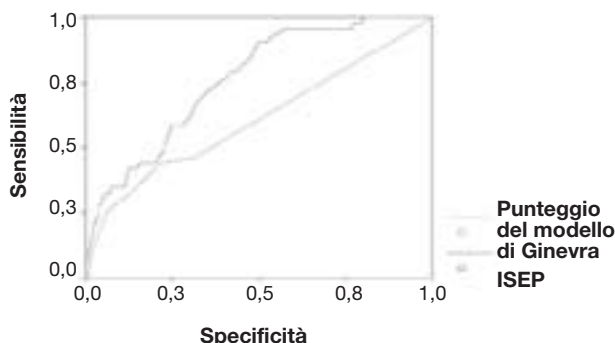


FIGURA 1. Curve ROC della mortalità in 30 giorni in base ai modelli predittivi ISEP e di Ginevra nella coorte di validazione.

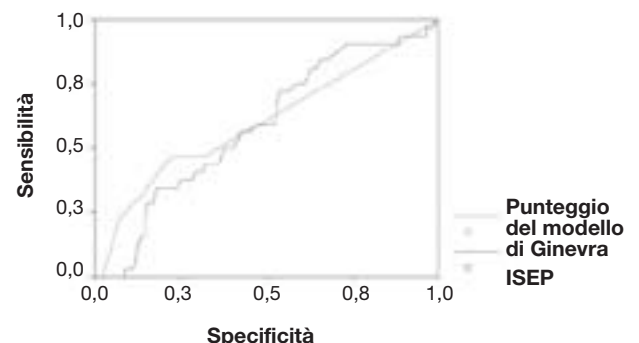


FIGURA 2. Curve ROC degli eventi avversi in 30 giorni in base ai modelli predittivi ISEP e di Ginevra nella coorte di validazione.

pare adeguatamente i loro modelli di predizione.

Utilizzando la nostra coorte di validazione, l'ISEP ed il modello di Ginevra hanno mostrato una grande discrepanza nella classificazione dei pazienti a basso rischio. L'ISEP ha classificato pochi pazienti nelle classi a basso rischio rispetto agli studi precedenti. Tuttavia, questo punteggio era ancora in grado di identificare circa il 25% dei pazienti con un rischio molto basso di evento avverso, e se tutti fossero stati trattati in ambito extraospedaliero si sarebbe ottenuto un notevole miglioramento dei costi<sup>18</sup> ed un probabile incremento della soddisfazione del paziente. I due modelli hanno evidenziato tassi differenti di risultati per le classi a basso rischio. L'ISEP ha dimostrato una più alta potenza discriminatoria per la predizione della mortalità a 30 giorni rispetto al punteggio di Ginevra. I pazienti a basso rischio identificati utilizzando l'ISEP (classi I e II) hanno avuto una mortalità più bassa e un più alto valore predittivo negativo di mortalità rispetto a quelli identificati utilizzando il modello di Ginevra. I pazienti a basso rischio identificati con l'ISEP hanno mostrato un rischio di mortalità a 30 giorni trascurabile come indicato dal valore predittivo negativo del 99%. Il valore predittivo negativo del 97% per gli eventi avversi a 30 giorni delle categorie a basso rischio rende questo punteggio molto utile per la selezione dei pazienti per il trattamento in ambito extraospedaliero.

Per il nostro campione, l'area sottostante la curva ROC che utilizza l'ISEP era simile allo studio di derivazione originale (C-statistic, 0,76 vs 0,78). Tuttavia, le prestazioni del punteggio di Ginevra nel nostro campione erano significativamente più basse di quelle dello studio di derivazione (C-statistic, 0,61 vs 0,82). L'area del punteggio di Ginevra sottostante la curva di ROC era più bassa di quella evidenziata con l'ISEP. Una spiegazione possibile è che il punteggio di Ginevra è stato originariamente concepito per predire gli eventi avversi a 3 mesi.

Una regola cruciale nella validazione di un modello prognostico per l'EP è una descrizione dettagliata dei pazienti studiati. Il nostro campione di studio ha incluso soltanto pazienti ambulatoriali consecutivi che si presentavano al reparto di emergenza di un ospedale universitario cittadino. Il campione di pazienti ambulatoriali (con una comorbilità più bassa dei campioni di derivazione) potrebbe spiegare il tasso, un po' più basso, di mortalità a 30 giorni rispetto agli studi precedenti. Poiché eravamo interessati alla convalida di modelli predittivi per pazienti che potevano essere adatti alla terapia di EP acuta in ambito extraospedaliero, abbiamo escluso i pazienti con diagnosi ospedaliera di EP che necessitavano di un trattamento diverso. L'esclusione di pazienti con diagnosi autoptica di EP, che non era stata sospettata precedentemente, può anche spiegare la nostra più bassa

mortalità a 30 giorni rispetto quella ottenuta nello studio di derivazione con l'ISEP.

Il nostro studio di convalida ha diversi punti forti che sono legati alla valutazione delle regole di previsione per l'identificazione dei pazienti a basso rischio durante la terapia iniziale dell'EP acuta. Il campione di studio ha incluso pazienti consecutivi, con EP acuta sintomatica e obiettivamente confermata, che sono stati valutati presso il nostro reparto di emergenza. Le informazioni dettagliate sulle caratteristiche basali sono state raccolte in tutti i pazienti. Quindi, questa popolazione di studio può riflettere un ampio spettro prognostico di pazienti con EP in cui può essere considerato il trattamento ambulatoriale.

Nel nostro studio ci sono diversi limiti che vanno analizzati. In primo luogo, alcune delle difficoltà nella convalida dei modelli di predizione in questo gruppo di studio sono legate alla metodologia di sviluppo dei modelli stessi. L'ISEP ed il modello di predizione di Ginevra sono stati sviluppati per predire decorsi differenti in diversi momenti dalla diagnosi di EP acuta (ISEP, mortalità a 30 giorni; Modello di Ginevra, eventi avversi a tre mesi). In secondo luogo, la validità dei modelli di predizione potrebbe essere migliorata attraverso l'introduzione di indicatori prognostici differenti che sono stati utilizzati per la stratificazione prognostica di pazienti con EP, quali i livelli della troponina,<sup>19,20</sup> i livelli di peptide natriuretico cerebrale,<sup>21,22</sup> risultati ecocardiografici,<sup>23</sup> o l'angio-TAC.<sup>24</sup> In terzo luogo, se i modelli predittivi sono utilizzati per determinare l'eleggibilità dei pazienti con EP acuta per il trattamento iniziale ambulatoriale, dovrebbero essere esclusi i pazienti che richiedono la gestione ospedaliera (per esempio, pazienti con insufficienza respiratoria, instabilità emodinamica, necessità di ventilazione meccanica o di terapia analgesica endovenosa). Per esempio, nella nostra casistica il 5% dei pazienti classificati nelle classi di rischio I e II dell'ISEP hanno richiesto la somministrazione supplementare di ossigeno (livelli di ossiemoglobina < 90%). Infine, poiché la coorte di validazione è stata inizialmente trattata in ambito ospedaliero, questi risultati necessitano di essere confermati da uno studio su una classe di pazienti a basso rischio in ambito extraospedaliero.

In conclusione, l'ISEP ha dimostrato una buona accuratezza diagnostica per la predizione della mortalità a breve termine nei pazienti con EP acuta. Questo modello è molto utile per identificare i pazienti che possono essere sottoposti ad una la terapia iniziale dell'EP acuta con basso rischio di TEV ricorrente, sanguinamento maggiore e morte nelle prime settimane del trattamento. Comunque, sono necessari studi randomizzati che paragonino il trattamento intra- ed extraospedaliero dei pazienti con EP.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Levine M, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-681
- 2 Koopman M, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334:682-687
- 3 Wells PS, Kovacs MJ, Bormanis J, et al. Expanding eligibility for outpatient treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism with low-molecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998; 158:1809-1812
- 4 Yusen RD, Gage BF. Outpatient treatment of acute venous thromboembolic disease. *Clin Chest Med* 2003; 24:49-61
- 5 Wicki J, Perrier A, Perneger TV, et al. Predicting adverse outcome in patients with acute pulmonary embolism: a risk score. *Thromb Haemost* 2000; 84:548-552
- 6 Nendaz MR, Bandelier P, Aujesky D, et al. Validation of a risk score identifying patients with acute pulmonary embolism, who are at low risk of clinical adverse outcome. *Thromb Haemost* 2004; 91:1232-1236
- 7 Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and validation of a prognostic model for pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1041-1046
- 8 Aujesky D, Roy PM, Le Manach CP, et al. Validation of a model to predict adverse outcomes in patients with pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2006; 27:476-481
- 9 PIOPED Investigators. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: results of the prospective investigation of the pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753-2759
- 10 Turkstra F, Kiujer PM, van Beek E, et al. Diagnostic utility of ultrasonography of leg veins in patients suspected of having pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1997; 126:775-781
- 11 Remy-Jardin M, Remy J, Wattinne L, et al. Central pulmonary thromboembolism: diagnosis with spiral volumetric CT with the single-breath-hold-technique-comparison with pulmonary angiography. *Radiology* 1992; 185:381-387
- 12 Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, et al. A simple approach for detection of recurrent proximal vein thrombosis. *Circulation* 1993; 88:1730-1735
- 13 Goldhaber SZ, Visana L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999; 353:1386-1389
- 14 Zidane M, van Hulsteijn LH, Breninkmeijer BJ, et al. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica* 2006; 91: 1052-1058
- 15 Beer JH, Burger M, Gretener S, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism is feasible and safe in a substantial proportion of patients. *J Thromb Haemost* 2003; 1:186-187
- 16 Kovacs MJ, Anderson D, Morrow B, et al. Outpatient treatment of pulmonary embolism with dalteparin. *Thromb Haemost* 2000; 83:209-211
- 17 Lim AY, Parr DG, Stableforth DE, et al. Early discharge and home supervision of patients with pulmonary embolism treated with low-molecular weight heparin. *Eur J Intern Med* 2003; 14:89-93
- 18 Aujesky D, Smith KJ, Cornuz J, et al. Cost-effectiveness of low-molecular-weight heparin for treatment of pulmonary embolism. *Chest* 2005; 128:1601-1610
- 19 Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. Importance of cardiac troponin in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; 106:1263-1268
- 20 Douketis JD, Leewenkamp O, Grobara P, et al. The incidence and prognostic significance of elevated cardiac troponin in patients with submassive pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2005; 3:508-513
- 21 Binder L, Pieske B, Olschewski M, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide or troponin testing followed by echocardiography for risk stratification of acute pulmonary embolism. *Circulation* 2005; 112:1573-1579
- 22 Krüger S, Graf J, Merx MW, et al. Brain natriuretic peptide predicts right heart failure in patients with acute pulmonary embolism. *Am Heart J* 2004; 147:60-65
- 23 Goldhaber SZ. Thrombolytic therapy for patients with pulmonary embolism who are hemodynamically stable but have right ventricular dysfunction. *Arch Intern Med* 2005; 165:2197-2199
- 24 Ghuysen A, Ghaye B, Willems V, et al. Computed tomographic pulmonary angiography and prognostic significance in patients with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2005; 60:956-961