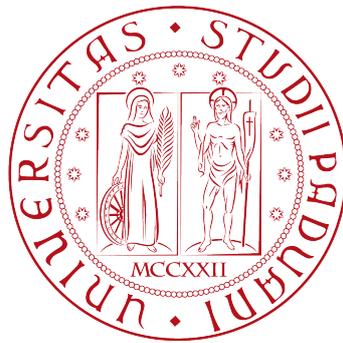


Università degli Studi di Padova  
Dipartimento di Scienze Statistiche  
Corso di Laurea Magistrale in  
Scienze statistiche



TESI DI LAUREA

**Misurare la fragilità degli anziani: una proposta di  
indicatore basato sulla combinazione di classificatori**

**Relatore:** Dott. Pietro Belloni  
Dipartimento di Scienze Statistiche

**Laureanda:** Sara Rebottini  
Matricola n° 2076645

**Anno Accademico 2023/2024**



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>1</b>
<b>1 Cenni teorici sulla misura della fragilità</b>	<b>3</b>
1.1 Definizioni diffuse in letteratura . . . . .	4
1.1.1 Il paradigma biomedico . . . . .	5
1.1.2 Il paradigma bio-psico-sociale . . . . .	6
1.1.3 Il paradigma basato sull'accumulo di deficit . . . . .	7
1.1.4 Aspetti che accomunano le definizioni . . . . .	9
1.2 L'importanza di misurare la fragilità . . . . .	10
1.2.1 La forza della prevenzione: le ondate di calore . . . . .	10
1.2.2 La forza della prevenzione: la pandemia da COVID-19 . . . . .	12
1.3 Il quadro italiano . . . . .	13
1.3.1 Un nuovo approccio di assistenza: la stratificazione . . . . .	15
<b>2 Tipologie di dati</b>	<b>19</b>
2.1 Indicatori composti per misurare la fragilità . . . . .	20
2.1.1 Indicatori di fragilità costruiti sulla base di dati campionari . . . . .	22
2.1.2 Indicatori di fragilità costruiti sulla base di dati amministrativi . . . . .	25
2.2 L'indicatore proposto . . . . .	27
2.3 I dati utilizzati . . . . .	28
2.3.1 Scelta degli outcome . . . . .	30
2.3.2 Identificazione dei determinanti di fragilità . . . . .	32
<b>3 Metodologia</b>	<b>35</b>
3.1 Selezione dei determinanti della fragilità . . . . .	35

---

3.1.1	Le <i>Random Forest</i> . . . . .	35
3.1.2	<i>Cluster analysis</i> . . . . .	40
3.1.3	Test binomiale . . . . .	41
3.1.4	Correlazione tra le variabili selezionate . . . . .	43
3.2	Costruzione dell'indicatore . . . . .	44
3.2.1	Combinazione di classificatori . . . . .	45
3.3	Validazione dell'indicatore . . . . .	49
<b>4</b>	<b>Risultati</b>	<b>51</b>
4.1	Approfondimenti sulla selezione dei determinanti . . . . .	51
4.1.1	<i>Outcome</i> morte . . . . .	56
4.1.2	<i>Outcome</i> rottura del femore . . . . .	58
4.1.3	<i>Outcome</i> accesso al Pronto Soccorso con codice rosso . . . . .	61
4.1.4	<i>Outcome</i> ospedalizzazione . . . . .	62
4.1.5	<i>Outcome</i> insorgenza di disabilità . . . . .	65
4.1.6	<i>Outcome</i> insorgenza di demenza . . . . .	67
4.2	La costruzione dell'indicatore di fragilità . . . . .	70
4.2.1	Approfondimenti sui modelli di regressione logistica . . . . .	72
4.2.2	Aggregazione . . . . .	82
<b>5</b>	<b>Validazione</b>	<b>89</b>
5.1	Calcolo dell'indicatore con i dati del 2019 . . . . .	89
5.2	Approfondimenti sulle capacità previsive dell'indicatore sui dati del 2018 . . . . .	92
5.3	Analisi dei soggetti classificati come falsi negativi sui dati del 2018 . . . . .	94
	<b>Conclusioni</b>	<b>103</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>109</b>
	<b>Appendice</b>	<b>115</b>





# Introduzione

Il cambiamento della struttura per età della popolazione mondiale, ma soprattutto della popolazione italiana, ha generato numerose problematiche soprattutto nella gestione dei servizi sanitari offerti ai cittadini. L'invecchiamento della popolazione ha generato una maggiore pressione sui sistemi sanitari, poiché gli individui all'aumentare dell'età necessitano di maggiori attenzioni, maggiori cure e maggiori interventi sanitari rispetto ai più giovani. Inoltre, questa categoria di individui è maggiormente esposta al rischio di sviluppare malattie o condizioni cliniche gravi, peggiorando il loro stato di salute. Per questi motivi diventa di fondamentale importanza riuscire a identificare precocemente gli individui più vulnerabili, noti con il termine "fragile", al fine limitare il rischio di sviluppare eventi avversi legati alla loro condizione sanitaria. Ad oggi, però il concetto di fragilità dell'anziano è in continua evoluzione e non si è ancora identificata una definizione unica. A seconda del contesto in cui ci si trova si colgono delle sfaccettature differenti della fragilità. In base alla tipologia di dati utilizzati è possibile costruire diversi indicatori: da un lato vi sono gli indicatori creati a partire da indagini ad *hoc*, dall'altro vi sono quelli derivanti da dati amministrativi. Lo scopo di questo elaborato è quello di proporre un metodo innovativo per la costruzione di un indicatore di fragilità a partire dai dati amministrativi forniti dall'ULSS 6 "Euganea" di Padova. Questo perché negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi approcci innovativi in grado di modellare la multidimensionalità della fragilità attraverso dei metodi per risposte multivariate ma sono emersi alcune problematiche, per cui si cerca di risolvere queste limitazioni.

In questo elaborato la multidimensionalità della fragilità è studiata attraverso l'analisi della probabilità di sviluppare uno o più eventi avversi associati alla fragilità. Tra gli *outcome* studiati vi sono l'insorgenza di disabilità o demenza, l'ospedalizzazione o la morte. Alcuni degli indicatori noti in letteratura che definiscono la fragilità nel medesimo

modo, permettono di cogliere la concomitanza degli eventi avversi, ma non riescono a distinguere i determinanti di fragilità maggiormente associati all'insorgenza di ogni singolo *outcome*. Questo è un problema non trascurabile in un contesto di prevenzione dove è fondamentale capire in quale direzione applicare gli interventi necessari per la tutela delle condizioni di salute degli individui. Altri indicatori, invece, riescono ad identificare i determinanti maggiormente interessati nella previsione dello sviluppo degli eventi avversi, ma sono limitati ad un sottogruppo di marcatori di fragilità analogo per tutti gli *outcome*. Inoltre, per motivi teorici associati alla metodologia utilizzata per l'aggregazione dell'indicatore, alcuni determinanti di fragilità, come il sesso o la presenza di diabete, non rientrano nel sottogruppo utile per prevedere l'insorgenza degli eventi avversi.

L'elaborato cerca, quindi, di trovare una soluzione a tali problemi. Si pone come obiettivo quello di individuare un indicatore di fragilità in grado di cogliere la multidimensionalità della fragilità e, allo stesso tempo, di selezionare i determinanti meglio prevedono l'insorgenza di ogni *outcome* utilizzando un sottogruppo diverso per ogni evento avverso.

L'elaborato è strutturato nelle seguenti parti:

- nel primo capitolo si svolge una breve digressione sulla definizione di fragilità in letteratura, fondamentale per l'identificazione del problema e base per i passaggi successivi;
- nel secondo capitolo si presentano alcuni indicatori di fragilità noti in letteratura e i dati utilizzati nelle analisi;
- nel terzo capitolo si descrivono le metodologie utilizzate per la costruzione dell'indicatore, la selezione dei determinanti e la validazione;
- nel quarto capitolo si riportano i risultati ottenuti nella selezione dei determinanti per ogni evento avverso con alcune riflessioni sui modelli di regressione logistica sviluppati per prevedere gli *outcome*. Inoltre, si svolge una prima analisi descrittiva dell'indicatore finale;
- nel quinto capitolo si descrive la fase di validazione dell'indicatore di fragilità, focalizzandosi maggiormente sui soggetti fragili che non sono identificati come tali dall'indicatore.

# Capitolo 1

## Cenni teorici sulla misura della fragilità

I sistemi sanitari di tutto il mondo affrontano quotidianamente numerose sfide. Una tra le più importanti è legata al miglioramento dello stato di salute della propria popolazione, soprattutto in questo particolare periodo storico in cui si sta registrando un costante invecchiamento della popolazione mondiale generato da un calo del tasso di fecondità e da un incremento dell'aspettativa di vita. Le autorità governative e sanitarie, per affrontare questo problema, cercano di rendere fruibili, efficaci ed equi i servizi sanitari offerti ai cittadini, soprattutto verso i più vulnerabili (Bergman et al., 2002), ma non sempre questo risulta semplice. Il cambiamento della struttura della popolazione ha un grande impatto non solo sulla sfera sociale, ma anche su quella economica e sanitaria. Gli individui più anziani, infatti, offrono un minor contributo nel mercato del lavoro e necessitano di maggiori attenzioni e cure sanitarie (Bloom et al., 2010). Questi due aspetti si ripercuotono direttamente sull'equilibrio dei servizi offerti ai cittadini dal momento in cui un'elevata richiesta dei servizi sanitari pubblici rischia di rallentarne il funzionamento.

Uno tra i primi segnali di allarme è emerso nel 2018, anno in cui, per la prima volta, la popolazione mondiale con più di 65 anni ha superato numericamente la popolazione con meno di 5 anni. A generare particolare preoccupazione è l'andamento delle tendenze future che non sembrano mostrare un'inversione del fenomeno <sup>1</sup> (United Nations, 2022). Questo costringe i servizi sanitari ad adottare nuove strategie di prevenzione ed identificazione precoce dei sintomi di declino funzionale negli individui più vulnerabili poiché essi

---

<sup>1</sup>Nel 2022 circa il 10% della popolazione mondiale era composto da anziani, nel 2030 è previsto che raggiungano il 12% fino al 16% nel 2050 (United Nations, 2022).

hanno maggiore probabilità di sviluppare disturbi fisici e mentali che richiedono maggiori attenzioni e cure (Mulasso et al., 2016). Gli individui da tutelare maggiormente per prevenire gli effetti dell'invecchiamento risultano quindi i più vulnerabili, che in ambito clinico sono identificati con il termine *fragili*. A complicare la ricerca di tali soggetti vi è la difficoltà nel definire chiaramente la fragilità. Infatti, ad oggi, in letteratura sono disponibili numerose definizioni di fragilità e non si è ancora riusciti ad individuare una definizione che possa accordare tutta la comunità scientifica.

## 1.1 Definizioni diffuse in letteratura

La ricerca di una definizione di fragilità è un dibattito noto in letteratura da almeno trent'anni, durante i quali sono state proposte diverse alternative. Il motivo principale per cui non si sia ancora giunti ad un accordo sulla definizione è legato alla non osservabilità della fragilità stessa. Essa, infatti, è associata a particolari condizioni fisiche ed è caratterizzata anche da specifici stati psicologici. Essendo una condizione multidimensionale, la fragilità molto spesso viene confusa con altri due termini molto diffusi in ambito sanitario: la *comorbidità* e la *disabilità*.

Fragilità, comorbidità e disabilità interagiscono tra di loro e possono favorire lo sviluppo di malattie croniche, per questo, come suggerito da Fried et al. (2004), è fondamentale distinguerle per poter attuare interventi di prevenzione. Si parla di comorbidità quando un individuo presenta due o più malattie croniche nel medesimo momento che possono interagire tra di loro e peggiorare la condizione di salute generale del soggetto. Ci si riferisce, invece, alla disabilità quando una persona ha delle limitazioni nelle attività di vita quotidiana a causa di una compromissione fisica o psicologica (Guaita & Panella, 2021). Infine, per fragilità, si intende una situazione complessa e dinamica di maggiore vulnerabilità della persona, generalmente riferita agli anziani (Fried et al., 2001). Questa condizione può essere generata da diversi fattori, come eventi stressanti, oppure da una riduzione dell'attività funzionale, provocando un incremento del rischio di sviluppare patologie con diversi livelli di gravità. Di fatto, la fragilità si traduce con il peggioramento dello stato di salute del soggetto, la perdita di autonomia e, in casi più estremi, con l'ospedalizzazione (Fried et al., 2004).

Le definizioni presenti in letteratura possono essere raggruppate in base al modo in cui la descrivono e in particolare in base al modo in cui considerano la multidimensionalità. Nell'articolo di Cavazza e Malvi (2014) viene proposto un raggruppamento delle definizioni in tre paradigmi: il paradigma biomedico, il paradigma bio-psico-sociale e il paradigma basato sull'accumulo di deficit.

### 1.1.1 Il paradigma biomedico

Introdotta da Fried et al. (2001), il paradigma *biomedico* definisce la fragilità come “una sindrome fisiologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e dalla diminuita resistenza ai fattori di stress esterni, risultante dal declino cumulativo di sistemi fisiologici multipli che causano vulnerabilità e conseguenze negative”. Utilizzando questa definizione è possibile cogliere una sola sfaccettatura della fragilità, quella biomedica, trascurando la complessità sottostante della multidimensionalità del concetto. Riducendo il problema al caso unidimensionale si è in grado di classificare un individuo come *fragile*, se presenta almeno tre delle seguenti caratteristiche:

- **perdita di peso involontaria**, definita come una perdita di almeno 4.5 kg o almeno il 5% del proprio peso corporeo nel momento in cui il soggetto non è intenzionato a dimagrire;
- **affaticamento**, quando un individuo ha un forte bisogno di riposare tale per cui svolgere delle attività risulta complesso, in particolare, quando un soggetto dichiara di essere stanco più di tre volte alla settimana, facendo riferimento alle diverse scale di valutazione della depressione;
- **riduzione della forza muscolare**, nota in ambito clinico come sarcopenia, è misurata come forza di presa ed è differenziata in base al sesso e al BMI<sup>2</sup>;
- **ridotta attività fisica**, definita in base al consumo di chilocalorie a settimana e differenziata rispetto al sesso (la soglia è 383 kcal per gli uomini e 270 kcal per le donne);

---

<sup>2</sup>Il BMI (Body Mass Index), in italiano “indice di massa corporea (IMC)” è un indicatore che mette in relazione il peso e l'altezza di un soggetto, fornendo una misura sullo stato del suo peso-forma.

- **riduzione della velocità del cammino**, la soglia è differenziata per sesso e altezza e si valuta il tempo impiegato a percorrere 4.5 metri a piedi.

Nonostante questi criteri permettano di identificare in modo chiaro, semplice e preciso un individuo fragile, nella pratica clinica non sempre si è in grado di separare le difficoltà fisiche da quelle cognitive. Infatti, è piuttosto complesso riuscire a distinguerle e questo introduce ambiguità nella classificazione dei soggetti, tanto da sollevare diverse critiche verso questa prima definizione (Petty et al., 2006).

### 1.1.2 Il paradigma bio-psico-sociale

Introdotta da R. J. Gobbens et al. (2010), il paradigma *bio-psico-sociale* definisce la fragilità come “uno stato dinamico che colpisce un individuo che sperimenta perdite in uno o più domini funzionali (fisico, psichico, sociale), causate dall’influenza di più variabili che aumentano il rischio di risultati avversi per la salute”. A differenza delle altre definizioni, questa risulta essere particolarmente innovativa perché è il frutto di una combinazione delle principali definizioni note in letteratura. Infatti, il lavoro svolto da Gobbens e i suoi collaboratori, è stato quello di sottoporre ad un gruppo di esperti un questionario nel quale venivano presentate 11 definizioni note in letteratura e si chiedeva di ordinarle in base all’appropriatezza di ognuna di esse. Agli esperti veniva quindi chiesto di assegnare un punteggio pari ad 11 a quella ritenuta più adeguata e un punteggio pari a 1 a quella meno adeguata. Combinando gli ordinamenti dei diversi esperti viene stilata una classifica generale che vede nei primi posti le seguenti definizioni:

1. “La fragilità consiste nella perdita di risorse in diversi domini funzionali, che porta ad una diminuzione della capacità di conservazione e alla ridotta resistenza ai fattori di stress”;
2. “La fragilità è una sindrome che coinvolge l’accumulo di disturbi e la perdita di capacità in più domini, che rendono l’individuo più vulnerabile ai cambiamenti ambientali”;
3. “La fragilità è una sindrome che consiste nella riduzione multisistemica della capacità di conservazione a seguito della quale le attività di una persona anziana possono essere gravemente compromesse da stress ambientali anche minimi, dando origine

alla condizione di disabilità”.

Mentre nelle ultime posizioni si trovano:

11. “La fragilità è la capacità ridotta di svolgere attività pratiche e sociali importanti nella vita quotidiana”;
12. “Uno stato in cui la persona non è né troppo indipendente né troppo compromessa, mettendola a rischio per esiti avversi sulla salute”.

L’unione delle varie definizioni genera, quindi, quella indicata all’inizio del paragrafo.

Questa formulazione permette di includere i diversi principi formulati nel corso tempo e di combinare gli elementi essenziali di ognuna delle definizioni esistenti. Con questa definizione emerge, inoltre, l’aspetto multidimensionale della fragilità considerando non solo la fragilità fisica, ma anche quella psicologia e sociale. Si distingue, anche, la dinamicità della fragilità, intesa come un processo degenerativo, che può avere sia un risvolto positivo che negativo, generato sia da caratteristiche individuali che da fattori ambientali. Risulta, quindi, scorretta una rappresentazione dicotomica del fenomeno (fragile o non fragile), in quanto, essendo una condizione in continua mutazione, è più informativo cogliere le diverse sfumature.

L’associazione della fragilità alla presenza di eventi avversi è l’ultima caratteristica che contraddistingue questo paradigma. Un soggetto che viene classificato come fragile ha un rischio più elevato di sviluppare esiti negativi legati alla fragilità stessa, quali la morte la frattura del femore o l’insorgenza di disabilità, rispetto ad un soggetto non fragile. Ed è proprio a partire da questo legame che è possibile studiare la fragilità. Infatti, è possibile riformulare la definizione indicando un soggetto come *fragile* se la probabilità di osservare eventi negativi (più comunemente noti come *outcome*) è elevata.

### **1.1.3 Il paradigma basato sull’accumulo di deficit**

Introdotta da Rockwood et al. (1994), il paradigma basato sull’accumulo di deficit permette di cogliere ulteriori sfaccettature della fragilità. Come la precedente, anche questa definizione permette di considerare non solo l’aspetto biomedico, ma anche fattori cognitivi, psicosociali e geriatrici. Secondo questo paradigma la fragilità viene definita come “stato di disorganizzazione caotica dei sistemi fisiologici che può essere stimato valutando

do lo stato funzionale, le malattie, i deficit fisici e cognitivi, i fattori di rischio psicosociali e le sindromi geriatriche, nell'ottica di costruire un quadro il più possibile completo delle situazioni di rischio di eventi avversi" (Rockwood et al., 2007).

Questa definizione è ispirata all'approccio proposto da Brocklehurst (1985), che, per primo, propone un modello dinamico per descrivere la fragilità. Secondo questo metodo una persona si trova in uno stato di equilibrio tra i fattori che favoriscono l'indipendenza del soggetto, quali le sue capacità funzionali, un buono stato di salute e un atteggiamento positivo nei confronti della salute e di altre risorse. Dall'altro lato della bilancia ci sono i deficit che ne minacciano l'autonomia, come la disabilità, le malattie croniche e il dipendere da altre persone per svolgere attività di vita quotidiana (Rockwood et al., 1994). La dinamicità di questo approccio è figurata attraverso la classificazione degli individui in base al movimento della bilancia: tanto più la bilancia pende verso i deficit tanto più un individuo è fragile e, viceversa, tanto più è sbilanciata verso le risorse, quanto più è sano. Questa rappresentazione permette, quindi, di identificare anche stati intermedi.

Sulla base di questa definizione è costruito il Frailty Index (FI), uno dei principali indicatori di fragilità noti in letteratura. Questo indicatore permette di valutare la fragilità di un anziano in base al numero di deficit che possiede, considerando non solo la relazione tra la fragilità e l'invecchiamento, ma introducendo anche la relazione tra le patologie che si possono sviluppare contemporaneamente (Mitnitski et al., 2001). I deficit utilizzati per la costruzione dell'indice cercano di cogliere tutti gli aspetti definiti nel modello dinamico e sono rilevati in modo tale essere utilizzati in maniera dicotomica: ad ogni individuo si assegna 1 se il deficit è presente o 0 se assente. Volendo rappresentare anche la dinamicità del modello, ad ogni deficit è possibile assegnare anche un punteggio intermedio, come 0.5, qualora il soggetto presentasse un determinato deficit solo in alcune circostanze. La somma dei valori associati ai deficit di ogni soggetto corrisponde al suo livello di fragilità. Poiché non è necessaria la specificazione di una soglia per definire se un soggetto è *fragile* o *non fragile*, questo indice riesce a rappresentare a pieno la dinamicità di questa definizione e permette di prevedere la probabilità che un soggetto osservi un peggioramento delle sue condizioni di salute, che in questa rappresentazione è associata all'incremento del numero di deficit (Rockwood et al., 2007).

### 1.1.4 Aspetti che accomunano le definizioni

Per rendere applicabile la definizione concettuale di fragilità nella pratica clinica è necessario tradurre il problema in una sua versione operativa. Se a livello teorico non si è ancora giunti ad un accordo, questo problema non si è manifestato nella pratica. Infatti, se la teoria descrive la fragilità in termini di concetti generali, la pratica specifica in modo chiaro e misurabile i criteri da seguire per determinare la presenza e una misurazione della fragilità (R. J. Gobbens et al., 2010). La presenza dei tre paradigmi per la definizione della fragilità è accettata in quanto tutti e tre rispettano i criteri proposti da Rockwood (2005) per definirla efficacemente. I criteri a cui si fa riferimento sono i seguenti:

- Validità del contenuto: la definizione deve essere coerente con il quadro teorico di riferimento, ossia deve essere in linea con le conoscenze note in letteratura rispetto al fenomeno di interesse. Ad esempio, le definizioni proposte per la fragilità dovrebbero essere in grado di coglierne la sua multidimensionalità e la dinamicità. Per analizzare questi aspetti è fondamentale che le informazioni richieste siano accessibili e opportunamente trattabili, per questo viene richiesto che la definizione operativa sia computazionalmente applicabile. Inoltre, qualsiasi modifica apportata al quadro teorico deve essere supportata da un'accurata evidenza empirica volta a giustificarla.
- Validità dell'interpretazione: la definizione deve essere coerente con quelle già note e approvate in letteratura. Per far questo, nella pratica, si analizza la correlazione con aspetti direttamente associati alla fragilità, quali la comorbidità, la disabilità e la salute auto-percepita. Inoltre, la fragilità deve essere in linea con l'andamento generale del fenomeno, infatti ci si aspetta che all'aumentare dell'età anche la fragilità aumenti e le donne, a causa di una maggiore longevità, assumano dei valori più elevati rispetto agli uomini.
- Validità dei criteri: la definizione deve essere in grado di classificare correttamente gli individui rispetto agli outcome di riferimento. Poiché non si ha a disposizione un gold standard per la misurazione della fragilità, la sua capacità predittiva ricopre un ruolo fondamentale. Infatti, dal momento che si vuole misurare un concetto astratto non si ha un vero e proprio fenomeno da misurare, per questo la sua validità viene testata analizzando la capacità della fragilità stimata nel prevedere esiti avversi co-

me la morte, la residenza in strutture assistenziali, le degenze ospedaliere o eventi clinici comuni come le cadute. Si ricorda che, poiché non tutti gli eventi avversi appena citati sono causati dalla fragilità, è bene che la validità predittiva non sia troppo alta.

## 1.2 L'importanza di misurare la fragilità

Come evidenziato precedentemente, a partire dai primi anni del nuovo secolo la popolazione mondiale sta vivendo un cambiamento nella sua struttura per età. Questo processo è dovuto, in parte, alla *transizione demografica*<sup>3</sup> e comporta un lento invecchiamento delle persone che si traduce nella necessità di adattare i servizi offerti ai cittadini in base alle loro esigenze. Infatti, a partire dai primi anni del duemila, si è registrato un incremento dell'aspettativa di vita di nascita: si è passati da un'aspettativa di 66.8 anni nel 2000 a 73.1 nel 2019 (World Health Organization, 2024). Questo incremento ha generato una maggiore richiesta di assistenza e di cure che, se non controllata, rischia di far crollare i vari sistemi sanitari. Infatti, all'aumentare dell'età è associata una maggiore probabilità di ammalarsi e sviluppare una disabilità diminuendo l'autosufficienza dell'anziano stesso. Per questo gioca un ruolo importante la prevenzione e la tutela degli anziani: è auspicabile, infatti, che individuare precocemente un soggetto fragile riduca anche il numero di ricoveri non necessari e quindi un guadagno in termini di tempo e di risorse.

### 1.2.1 La forza della prevenzione: le ondate di calore

In letteratura, le ondate di calore possono essere definite in due modi diversi il primo in senso epidemiologico ed il secondo in senso climatico. Dal lato epidemiologico si è interessati a valutare l'impatto delle temperature elevate sulla salute umana e, a tal proposito, sono state definite delle soglie di temperatura, o assoluta o percepita, oltre le quali si è registrata un'associazione con l'incremento del tasso di mortalità. In questi termini, poiché la popolazione e il clima variano da paese a paese, le ondate di calore hanno un impatto differente al variare della località geografica. In quello climatico, invece, il World

---

<sup>3</sup>La transizione demografica è un fenomeno demografico che consiste nel passaggio da elevati tassi di mortalità e natalità ad una diminuzione dei tassi, con conseguente aumento dell'incremento naturale (differenza tra la natalità e la mortalità).

Meteorological Organization (WMO)<sup>4</sup> definisce un'ondata di calore come un periodo in cui, per una serie di giorni e di notti, si registrano delle temperature insolitamente calde.

Le ondate di calore sono diventate sempre più frequenti negli ultimi anni a causa del riscaldamento globale. Ad esempio, negli Stati Uniti si stima che il numero medio di ondate di calore sia aumentato da 2 ondate nel decennio 1960-1970 a 6 in quello del 2010-2020 e che siano caratterizzate da circa 50 giorni in più rispetto al 1960 (Environmental Protection Agency, 2024). Le ondate di calore generano molte conseguenze in vari ambiti, dai problemi di siccità, all'aumento del rischio di incendio. Tra i principali temi di interesse vi è l'incremento del tasso di mortalità e il rischio di peggioramento della salute, soprattutto per quelle persone più vulnerabili, come anziani, bambini e chi soffre di patologie quali diabete, malattie del sistema respiratorio e cardiovascolari.

Se fino a qualche anno fa le estati particolarmente calde erano rare, negli ultimi anni si sono registrate delle temperature nettamente superiori rispetto alla media. Infatti, l'estate del 2023 è ritenuta la più calda registrata a livello mondiale: i tre mesi estivi hanno avuto in media 1.2 gradi centigradi in più rispetto alla media estiva calcolata tra il 1951 e il 1980 (ANSA Agenzia, 2023). A livello europeo, invece, spiccano le temperature raggiunte nel 2022: sono stati segnalati 61.672 decessi associati al caldo (Ballester et al., 2023). Tra i paesi con il più elevato numero di decessi e il più alto tasso di mortalità si posizionano i paesi mediterranei, tra cui anche l'Italia che è classificato come il paese con il più elevato tasso di mortalità per calore (295 decessi per milione di abitanti).

È evidente che per prevenire e fronteggiare il problema associato alle ondate di calore è fondamentale formulare un programma di prevenzione promosso dagli enti governativi. In Italia, ad esempio, a seguito degli effetti registrati dopo l'ondata di calore del 2003 è stato stipulato un piano nazionale per la prevenzione degli effetti del caldo sulla salute. Esso ha come obiettivo quello di definire delle linee guida che permettano di fronteggiare l'emergenza del caldo e vengono periodicamente aggiornate. A livello europeo nel 2008 la World Health Organization (WHO) ha sviluppato un progetto nel quale viene evidenziata l'importanza dello sviluppo di piani d'azione per la salute dovuta al caldo e

---

<sup>4</sup>Il World Meteorological Organization (WMO) è un'ente associato alle Nazioni Unite che monitora lo stato e il comportamento dell'atmosfera terrestre, la sua interazione con la terra e gli oceani, il tempo e il clima che produce e la conseguente distribuzione delle risorse idriche.

propone gli elementi fondamentali che lo costituiscono a partire da piani d'azione già in atto (World Health Organization, 2008). Gli elementi fondamentali per il successo del programma d'azione sono:

1. Identificazione di un ente capofila che possa gestire in maniera efficiente il meccanismo di collaborazione tra le istituzioni in risposta all'emergenza;
2. Definire sistemi di allerta precisi e tempestivi;
3. Formulazione di un piano di informazione della salute legata al caldo, in particolare cosa comunicare, a chi comunicare e quando comunicare;
4. Riduzione dell'esposizione al calore negli ambienti interni;
5. Assistenza personalizzata per i gruppi di popolazione più suscettibili agli effetti del calore;
6. Formazione e pianificazione del personale e dell'assistenza sanitaria;
7. Pianificazione urbanistica a lungo termine per ridurre l'esposizione al calore;
8. Sorveglianza e valutazione in tempo reale.

Tra gli questi aspetti fondamentali rientra l'identificazione degli individui più fragili al fine di ridurre la probabilità di sviluppare eventi avversi direttamente connessi allo stato di fragilità o di diminuire i costi economici dovuti da ricoveri o trattamenti evitabili, attraverso lo sviluppo di interventi mirati ed personalizzati per ogni individuo.

### **1.2.2 La forza della prevenzione: la pandemia da COVID-19**

A partire dai primi mesi del 2020, la popolazione mondiale si è ritrovata a dover affrontare il virus COVID-19. Il virus si è diffuso in tutto il mondo con molta rapidità e ha provocato un incremento dei decessi, si pensi che solo in Italia, dal primo marzo 2020 alla fine dello stato di emergenza(30 marzo 2022), sono stati registrati circa 159224 decessi ad esso collegato(Ministero della Salute, 2023).

Gli ammalati presentano i classici sintomi da influenza, come febbre, stanchezza e tosse, ma in alcuni casi si possono presentare anche complicazioni molto più severe come la polmonite o l'insufficienza respiratoria acuta, per cui sono necessarie delle terapie molto più invasive. In questo contesto rientra la prevenzione e la tutela dei più fragili che,

essendo più vulnerabili, non sempre sono in grado di sopportare le terapie necessarie. Se già era di interesse conoscere il livello di fragilità degli anziani a scopo preventivo, in questa situazione lo è stato ancora di più, in quanto era fondamentale limitare i ricoveri ospedalieri per evitare il collasso del sistema sanitario italiano. A tal proposito, sono state promulgate delle linee guida per allocare le limitate risorse sanitarie, come quelle emanate dalla SIAARTI (Società Italiana di Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva) che definivano i soggetti beneficiari dei trattamenti, valutando non solo l'età ma anche il completo quadro clinico. Successivamente, con l'evoluzione della pandemia, è stata promossa la campagna vaccinale. Anche in questo contesto, in linea con il piano strategico nazionale emanato dal ministero della salute, l'Istituto Superiore di Sanità, AGENAS e AIFA, sono stati somministrati i vaccini prima agli individui più a rischio (Istituto Superiore di Sanità, 2024), tra cui gli operatori sanitari e i fragili di ogni età. Il piano nazionale proposto è nato a seguito dell'evidenza di associazione tra mortalità per COVID-19 e l'aumento dell'età e la comorbidità.

Risalta quindi l'importanza della conoscenza della popolazione nazionale e, in particolare, della popolazione più fragile al fine di creare e sviluppare un servizio sanitario più efficiente ed in linea con le necessità dei cittadini, cercando di dare la massima priorità a tutti quei soggetti che hanno un maggior rischio di sviluppare eventi avversi gravi, tra cui il ricovero in terapia intensiva o il decesso.

### 1.3 Il quadro italiano

A seguito della pandemia da COVID-19 e della crisi del sistema sanitario, a livello europeo sono stati sviluppati diversi programmi per contrastare la comparsa di malattie croniche e tutelare il sistema sanitario stesso al fine di garantirne il corretto funzionamento. Tra gli approcci più recenti spicca quello *One Health* che vede la salute come uno stato armonico tra la salute umana, la natura e l'ambiente. Infatti, questi tre domini sono interconnessi tra di loro: la popolazione umana si espande in nuove aree vivendo sempre più a contatto con gli animali, il cambiamento climatico promuove l'evoluzione dei microrganismi già esistenti ad adattarsi al nuovo ambiente e la semplificazione degli scambi globali facilitano la diffusione delle malattie. Questo approccio, già proposto negli ultimi

anni, è diventato di particolare importanza soprattutto a seguito della diffusione del virus COVID-19, evidenziando il forte legame tra i tre regni. In quest'ottica, l'approccio One Health riconosce la connessione fra persone animali e ambiente e cerca di affrontare in modo olistico le minacce per la salute (World Health Organization, 2022).

In linea con questo andamento anche l'Italia ha investito nel proprio sistema sanitario per fronteggiare, non solo l'impatto dell'invecchiamento della popolazione, ma anche la maggiore longevità. In Italia vi sono, infatti, diversi fattori, quali lo stile di vita, la forte rete familiare e l'ambiente, ma anche i principi del sistema sanitario stesso, quali l'universalità, l'eguaglianza e l'equità, che permettono agli anziani di vivere più a lungo e in buona salute. Nonostante questi principi siano alla base del sistema sanitario nazionale, l'assistenza sanitaria non è ancora in grado di offrire i medesimi servizi a livello territoriale e sociale. Questo comporta l'incremento del rischio di morte evitabile, della fragilità e della vulnerabilità (Ministero della salute, 2024). Gli obiettivi di cura di questi pazienti, non potendo essere finalizzati alla completa guarigione, sono principalmente rivolti a migliorare la qualità di vita del soggetto stesso, cercando di ridurre il dolore e tutelando al fine di evitare la comparsa di altre patologie cercando di preservarne lo stato autonomo.

Per rispondere a questo bisogno è stato promosso il Patto per la Salute 2019-2021 (Istituto Superiore di Sanità, 2019) che prevede una prima riorganizzazione del sistema assistenziale territoriale. Le azioni previste per il miglioramento del servizio, in linea con il Piano Nazionale Cronicità 2016 (PNC) e il più recente Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), hanno lo scopo di promuovere, favorire ed investire nell'assistenza socio-sanitaria territoriale poiché si è fortemente convinti che il territorio permetta di rispondere ai bisogni di salute del paziente cronico, anziano o con disabilità in maniera più rapida ed efficiente, promuovendo anche il servizio al domicilio (Vetrano, 2023). A tal proposito nel D.M. 77 del 23.05.22 "Regolamento recante la definizione di modelli e standard per lo sviluppo dell'assistenza territoriale nel Servizio Sanitario Nazionale" vengono presentati gli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi che ogni assistenza territoriale dovrebbe presentare per garantire la presa in carico individuale e per sfruttare la rete di prossimità territoriale cercando di ridurre al minimo le divergenze sociali e geografiche del sistema nazionale (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 2022). La presa in carico individuale focalizza le attenzioni al singolo, utilizzando un

approccio proattivo, precoce e personalizzato progettato sul lungo termine. Per definire, quindi, delle strategie di intervento personalizzate è fondamentale generare un processo di stratificazione che tenga conto delle condizioni cliniche del paziente, ma anche delle sue caratteristiche psicosociali e comportamentali, includendo anche la rete sociale che lo circonda.

### **1.3.1 Un nuovo approccio di assistenza: la stratificazione**

Al fine di individuare i livelli di presa in carico e di progettare delle azioni specifiche per gruppi omogenei di soggetti, vengono proposti dei metodi di stratificazione che permettano di differenziare gli interventi, in termini di programmazione, gestione e controllo dell'assistenza sanitaria. Il vantaggio di utilizzare un metodo di stratificazione è racchiuso nella stratificazione stessa. Infatti, è possibile definire molteplici livelli per avere una programmazione più specifica.

La metodologia per stratificare la popolazione può essere vista come una catena: si parte da una prima stratificazione di base e, successivamente, introducendo sempre più livelli, si differenziano maggiormente gli individui. Il primo passo è valutare la presenza e il numero di patologie croniche. Successivamente, poiché il servizio sanitario è rivolto a tutta la popolazione residente, è necessario individuare dei fattori che possano discriminare la popolazione sana da quella malata, come fattori di rischio comportamentali, clinici o socio-economici. Infine, si considera l'area geografica di residenza, che permette di valutare la variabilità del sistema sanitario intra-regionale, e l'analisi dei costi assistenziali integrati, che permette di valutare il compromesso costo-efficacia del trattamento. La popolazione, può quindi essere stratificata in sei livelli (Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, 2022) in base alle caratteristiche socio-assistenziali degli individui (Nicolao, 2023) , come riportato nella Tabella 1.1.

Nel suo complesso, la stratificazione permette di organizzare l'assistenza sanitaria in funzione sia dei bisogni sanitari che di quelli socioeconomici costruendo un piano di azione personalizzato per ogni soggetto. Per il raggiungimento di questo fine i sistemi di stratificazione devono essere in grado di:

- identificare i soggetti e raggrupparli in diversi livelli in base alla complessità del loro quadro clinico, sociale ed economico;

- differenziare la popolazione sana in base ai fattori di rischio;
- rivalutare nel tempo il programma assistenziale dei soggetti più a rischio di perdita di autonomia e autosufficienza.

Al fine di valutare la struttura e le caratteristiche della popolazione è possibile utilizzare i dati amministrativi, unendo le informazioni raccolte da diverse fonti. In questo modo è possibile avere un quadro incentrato sul singolo individuo, fondamentale per attuare gli interventi personalizzati. Raggruppando le diverse informazioni, costruire anche l'epidemiologia della popolazione a livello territoriale a partire dai comuni fino a raggruppamenti sempre più grandi come le provincie, le regioni e infine a livello di nazione, fondamentale per progettare il piano sanitario del paese.

**Tabella 1.1:** Livello di stratificazione del rischio in base alle caratteristiche socio-assistenziali degli individui.

<b>Livello</b>	<b>Classificazione del bisogno di salute</b>	<b>Condizione clinica/sociale</b>	<b>Bisogno/intensità assistenziale</b>
<b>I</b>	Persona in salute	Assenza di condizioni patologiche	Assenza di necessità assistenziali
<b>II</b>	Persona con complessità clinico assistenziale minima o limitata nel tempo	Assenza di cronicità/fragilità	Utilizzo sporadico dei servizi
<b>III</b>	Persona con complessità clinico assistenziale media	Presenza di cronicità e/o fragilità e/o disabilità iniziale. Buona tenuta dei determinati sociali	Bassa/media frequenza di utilizzo dei servizi
<b>IV</b>	Persona con complessità clinico assistenziale medio-alta con o senza fragilità sociale	Presenza di cronicità/fragilità/disabilità con patologie multiple complesse con o senza determinanti sociali deficitari	Elevato utilizzo dei servizi sanitari e sociosanitari
<b>V</b>	Persona con complessità clinico assistenziale elevata con eventuale fragilità sociale	Presenza di multimorbilità, limitazioni funzionali. Determinanti sociali deficitari perduranti nel tempo	Bisogni assistenziali prevalenti e continuativi di tipo domiciliare, ospedaliero, semi residenziale o residenziale
<b>VI</b>	Persona in fase terminale	Patologia evolutiva in fase avanzata, per la quale non esistono più possibilità di guarigione	Bisogni sanitari prevalentemente palliativi



## Capitolo 2

# Diverse tipologie di dati: dati amministrativi e dati campionari

Il primo passo da compiere per trasformare il concetto teorico di fragilità in operativo è l'identificazione dell'informazione disponibile. Infatti, la definizione operativa della fragilità si basa sulla tipologia di dati che si hanno a disposizione (R. J. Gobbens et al., 2010). A partire da dati provenienti da fonti diverse, come le istituzioni o da indagini apposite, è possibile cogliere aspetti differenti e proporre strategie sanitarie diverse.

Come già evidenziato in precedenza la fragilità è un concetto multidimensionale, in quanto è la combinazione di più manifestazioni cliniche, e complesso poiché non è direttamente osservabile. Queste sue caratteristiche ne complicano la transizione dalla definizione teorica a quella pratica. Analizzando il motivo per cui si è interessati a misurare la fragilità è possibile sfruttare diverse tecniche statistiche per costruire una misura di sintesi. Lo scopo è quello di definire ed associare un livello di fragilità ad ogni soggetto della popolazione al fine di individuare le caratteristiche associate alle persone più fragili rispetto quelle dei meno fragili. In questi termini la fragilità può essere vista come una condizione di salute che si manifesta in individui che presentano determinati fattori di rischio, i quali aumentano la probabilità di sviluppare degli eventi avversi legati alla stessa condizione di fragilità. Valutando il problema da questo punto di vista si possono tradurre le varie componenti che entrano in gioco attraverso l'utilizzo di indicatori elementari e indicatori compositi. Nei paragrafi successivi viene introdotta brevemente la teoria alla base della costruzione degli indicatori compositi e vengono presentati alcuni dei principali indicatori

**Tabella 2.1:** Vantaggi e svantaggi dei sistemi di indicatore e degli indicatori composti.

	<b>Vantaggi</b>	<b>Svantaggi</b>
<b>Sistemi di indicatori</b>	Minimizzano la perdita di informazione	Non c'è una rappresentazione parsimoniosa del fenomeno
	Identificano con precisione i cambiamenti nel tempo	Informazione eterogenea
<b>Indicatori composti</b>	Sintetici	A volte possono essere troppo semplicistici
	Facilità nell'interpretazione e nella comunicazione al pubblico	Se non si coprono tutte le dimensioni possono portare a misure inappropriate
	Permettono confronti immediati nello spazio e nel tempo	Dipendono dalla metodologia utilizzata per la costruzione

noti in letteratura.

## 2.1 Indicatori composti per misurare la fragilità

La fragilità è un concetto che non può essere misurato direttamente, essa infatti è la combinazione di condizioni fisiche, psicologiche e sociali. Tra i metodi più utilizzati in statistica per misurare questi fenomeni, vi sono i sistemi di indicatori e gli indicatori composti. Il primo è un insieme di indicatori elementari<sup>1</sup> organizzati rispetto un'area tematica. Il secondo è una combinazione o aggregazione di indicatori elementari, che rappresentano le diverse aree componenti, al fine di ridurre l'informazione in un unico valore. I due metodi non sono mutualmente esclusivi, ma, in linea con lo scopo di analisi, i vantaggi e gli svantaggi delle due tecniche (si veda la Tabella 2.1), si predilige l'utilizzo di uno o dell'altro.

<sup>1</sup>L'ISTAT definisce un indicatore elementare come un dato elaborato costruito, generalmente, dividendo un valore grezzo per un altro che ne costituisca la base di riferimento (ISTAT, 2024).

Nei sistemi governativi, si prediligono gli indicatori compositi, in quanto forniscono un'unica misura sintetica e permettono di prendere delle decisioni in maniera più semplice (Saltelli, 2007). Infatti, attraverso l'indicatore composito si ha direttamente un valore che sintetizza le caratteristiche di un paese o di una persona rispetto ad un particolare ambito e, sulla base di esso, è possibile fare dei confronti e impostare una programmazione per migliorarne i servizi. Nonostante questo grande vantaggio, è fondamentale che l'indicatore sia costruito in maniera appropriata, infatti, se non si riesce a sviscerare completamente il concetto da misurare, si potrebbe incorrere in valori errati che si traducono in politiche non adeguate alla situazione reale.

Al fine di limitare i problemi legati alla costruzione degli indicatori l'OECD<sup>2</sup>, in collaborazione con il Centro comune di Ricerca europeo (JRC), ha redatto un manuale che fornisce un approccio internazionale comune per la costruzione degli indicatori compositi. In particolare, per semplificarne l'applicazione, le linee guida utili per la realizzazione dell'indice sono state schematizzate in dieci fasi. Il manuale contenente le raccomandazioni su come progettare, sviluppare e diffondere un indice sono state pubblicate da OECD et al. (2008). Le dieci fasi utili per la costruzione dell'indicatore possono essere così sintetizzate:

1. **Definizione del quadro teorico:** ha lo scopo di fornire la base per la selezione e la combinazione dei singoli indicatori, definendo i diversi domini di interesse e l'utilizzo dell'indicatore composito;
2. **Selezione degli indicatori:** si selezionano gli indicatori elementari necessari per spiegare i domini definiti precedentemente, tenendo in considerazione l'affidabilità della fonte e la copertura territoriale dei dati;
3. **Imputazione dei dati mancanti:** qualora si hanno dei dati mancanti per alcune unità statistiche viene scelto l'approccio più adeguato per imputarne i valori;
4. **Analisi multivariate:** esaminare la struttura degli indicatori per valutare l'idoneità dei dati e le scelte metodologiche;

---

<sup>2</sup>L'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (Organisation for Economic Co-operation and Development) è un'organizzazione internazionale che lavora per costruire politiche che promuovano prosperità, opportunità, uguaglianza e benessere (Organisation for Economic Co-operation and Development, 2024).

5. **Normalizzazione:** gli indicatori elementari devono essere comparabili tra di loro, facendo attenzione ai valori estremi;
6. **Ponderazione e aggregazione:** gli indicatori elementari vengono aggregati e pesati in base al quadro teorico definito inizialmente, considerando anche l'eventuale correlazione tra di essi;
7. **Analisi dell'incertezza e della sensitività:** valutazione della robustezza dell'indicatore composito per valutare le scelte metodologiche effettuate;
8. **Ritorno ai dati reali:** a partire dall'indicatore composito, si torna indietro per valutare la sua decomposizione negli indicatori elementari;
9. **Legami con altre variabili:** si valuta la correlazione del nuovo indicatore con gli indicatori già noti e presenti in letteratura;
10. **Presentazione e visualizzazione dei dati:** l'indicatore composito viene rappresentato e visualizzato in differenti modi in base all'interpretazione che si vuole fornire.

Nel Capitolo 1 si è discusso del quadro teorico alla base della costruzione della misura composita per la fragilità, mentre per rispondere ai punti successivi è necessario distinguere la tipologia di dati che si utilizzano. Infatti, se si dispongono di dati amministrativi o dati provenienti da indagini effettuate appositamente, gli indicatori elementari tra cui effettuare la selezione ricoprono aree tematiche diverse. Gli indicatori compositi noti per misurare la fragilità si distinguono, quindi, in due categorie: indicatori di fragilità basati su indagini campionarie di popolazione e indicatori di fragilità sulla base di dati amministrativi.

### **2.1.1 Indicatori di fragilità costruiti sulla base di dati campionari**

I dati campionari possono essere di duplice tipologia, da un lato possono provenire dalle interviste effettuate appositamente, dall'altro possono essere rilevati ed estratti da indagini periodicamente effettuate a livello nazionale o internazionale. Entrambi, però, permettono di cogliere diverse informazioni riguardanti lo stato di salute dei soggetti a cui viene sottoposta l'intervista. Attraverso questionari o prove fisiche, è possibile indagare, oltre agli aspetti di salute oggettiva, anche quelli soggettivi, come per esempio l'auto-

percezione di salute. Sebbene queste informazioni siano di prezioso aiuto per fornire un quadro più dettagliato delle condizioni di salute della popolazione, non sempre si dispone di questa informazione. Ogni individuo, infatti, al momento dell'intervista, ha il diritto di astenersi dal rispondere o dall'effettuare i test, generando dati mancanti nella collezione dei dati.

Le indagini campionarie permettono di indagare qualsiasi aspetto di interesse, ma, per poter effettuare dei confronti nel tempo e nello spazio, è necessario che il questionario sottoposto ai diversi individui sia il medesimo e le informazioni siano rilevate nella stessa scala. Per cui, alcune indagini sono ripetute con cadenze fisse e ad ogni intervista gli aspetti interrogati vengono misurati nel medesimo modo. Questo avviene non solo a livello nazionale, ma anche a livello internazionale. Quando si utilizzano dati provenienti da indagini campionarie è sempre bene valutare la popolazione a cui si fa riferimento, dal momento che non tutte le evidenze sono generalizzabili all'intera popolazione, ma vi sono degli studi che focalizzano l'attenzione a gruppi di popolazione specifici, come ad esempio le persone ospedalizzate o residenti nelle CRA (Casa Residenza Anziani non autosufficienti). Ciononostante, queste indagini possono fornire informazioni fondamentali per migliorare la gestione ed il trattamento di alcune specifiche classi di popolazione particolarmente esposte al rischio di sviluppare eventi avversi associati alla fragilità.

Tra i principali indicatori basati su dati campionari spiccano la *fragilità fenotipica* (FP) e l'*indice di fragilità per accumulo di deficit* (FI-CD). Il primo, introdotto per la prima volta da Fried et al. (2001), si basa sulla definizione della fragilità attraverso il fenotipo. In biologia il fenotipo è definito come l'insieme delle caratteristiche morfologiche e funzionali di un organismo che risultano dall'espressione del genotipo e dall'interazione con le influenze ambientali. Di facile costruzione, è riproducibile a partire da quasi ogni indagine campionaria, rilevando solo 5 item (perdita di peso non intenzionale, affaticamento, debolezza, lentezza nella deambulazione e attività fisica) è possibile classificare la popolazione in tre gruppi principali: non fragili (assenza di item), soggetti pre-fragili (presenza di 1 o 2 item) e soggetti fragili (presenza di 3 o più item). Il secondo è costruito a partire dal principio dell'accumulo di deficit, è stato introdotto da Mitnitski et al. (2001). Questo indice cerca di considerare il maggior numero di informazioni raccolte attraverso numerosi item e l'indice finale è calcolato come il rapporto tra il numero di item presen-

tati rispetto al totale di item interrogati. Questa rappresentazione permette di avere una misurazione continua, ma per la sua costruzione è richiesta la valutazione di 92 item e potrebbe risultare oneroso. Per questo, nell'applicazione clinica, è spesso utilizzato un altro indicatore basato su un altro paradigma: il *Tilburg Frailty Indicator* (TFI), basato sul paradigma-bio-psico-sociale, definisce una misura di fragilità a partire dall'indagine di un questionario auto-somministrato che cerca di descrivere 3 domini attraverso 15 item (R. J. Gobbens et al., 2010). Il questionario è caratterizzato, oltre che dalla sua semplicità e velocità di compilazione, dalla rilevazione della salute auto-percepita. Il questionario è composto da 8 item che cercano di indagare il dominio fisico, 4 per quello psicologico e 3 per quello sociale. In quest'ottica, per ogni item viene assegnato punteggio 1 se il soggetto presenta il problema indagato e 0 se non lo presenta (Santiago et al., 2018). Sommando i punteggi di ogni item viene fornita una misura di fragilità compresa tra 0 e 15. Tanto più il valore è alto, tanto è alto il livello di fragilità e un soggetto viene classificato come fragile se il valore dell'indice è maggiore o uguale a cinque (R. J. Gobbens et al., 2010). Questo indicatore è stato dimostrato essere uno strumento valido ed affidabile per la misurazione della fragilità (R. J. J. Gobbens et al., 2012) a livello generale, ma, utilizzando una versione adattata al contesto italiano, risulta una misura valida anche per identificare gli anziani fragili residenti in case di riposo, a partire da dati provenienti dalla regione Piemonte (Mulasso et al., 2016).

In tutto il mondo esistono diverse indagini di tipo campionario su cui si basano la costruzione e la validazione di indicatori di fragilità. In Italia, una tra le più note è *Passi d'Argento*, un sistema di sorveglianza dedicato alla popolazione di 65 anni e più. Si tratta di una vera e propria sorveglianza in sanità pubblica che cerca di analizzare non solo le condizioni di salute degli anziani, ma anche di valutare quello che è definito un *invecchiamento sano e attivo*. Ossia cerca di interpretare e valutare il contributo che l'anziano può fornire alla società, in termini di lavoro retribuito, sostegno alla famiglia, autosufficienza e benessere psicologico e sociale (Istituto Superiore di Sanità, 2014).

Uno tra i principali temi indagati è il benessere dell'individuo in relazione al suo livello di autonomia e alle necessità assistenziali. In questa indagine viene definito un anziano fragile come una persona non disabile, ossia una persona autonoma nello svolgere le classiche attività di vita quotidiana, ma non indipendente nello svolgere due o più funzioni

complesse, quali preparare i pasti o effettuare lavori domestici. Il questionario viene somministrato telefonicamente agli individui con età pari o superiore a 65 anni residenti in Italia e vengono poste diverse domande per indagare le condizioni di vita del soggetto. Per determinare lo stato di fragilità del soggetto si conta il numero di attività complesse che non è in grado di svolgere, se queste sono più di due allora il soggetto è classificato come fragile. A differenza degli indicatori precedentemente proposti, questo è dicotomico riducendo tutta l'informazione esclusivamente nella presenza o nell'assenza della condizione.

Uno dei principali problemi associati all'utilizzo dei dati campionari è che non sempre essi permettono di inquadrare correttamente l'epidemiologia del fenomeno che si vuole misurare. Infatti, se si volesse studiare la fragilità della popolazione italiana bisognerebbe avere a disposizione i dati di tutti gli anziani residenti in Italia. Questo non sempre è possibile per questioni economiche o organizzative. Pertanto, per risolvere questo problema, è possibile ricorrere all'utilizzo di dati amministrativi.

### **2.1.2 Indicatori di fragilità costruiti sulla base di dati amministrativi**

I dati amministrativi contengono una vasta gamma di informazioni legate allo stato di salute dei pazienti che richiedono l'accesso ai servizi pubblici. Attraverso i database territoriali vengono raccolte informazioni sul paziente, il tipo di servizio richiesto e quello offerto dal sistema sanitario. Questi dati hanno il vantaggio di raccogliere informazioni su diversi eventi che avvengono nelle strutture ospedaliere o di cura, di avere una qualità informativa più accurata e di ridurre i costi poiché sono raccolti con scopi ufficiali e sono aggiornati periodicamente. L'utilizzo di dati già rilevati da un lato genera grandi vantaggi, ma dall'altro può avere dei problemi. Infatti, le informazioni rilevate sono quelle necessarie per soli scopi amministrativi, per cui potrebbero mancare alcune di quelle utili per la costruzione degli indicatori di fragilità. Inoltre, quando si utilizzano dati sensibili che permettono di identificare o rendere identificabile una persona è necessario applicare delle accortezze per garantirne il corretto e sicuro utilizzo. Per questo la Commissione Europea ha sviluppato un regolamento generale sulla protezione dei dati che definisce alcune linee guida per il trattamento di tali dati (Garante per la protezione dei dati, 2018).

Numerosi sono gli indicatori proposti in letteratura con lo scopo di individuare la pre-

senza di fragilità a partire dalle informazioni reperibili dai flussi amministrativi. Questi si differenziano in base allo scopo: da un lato vi sono gli indicatori costruiti con lo scopo di prevedere esiti avversi legati alla fragilità, dall'altro vi sono quelli che valutano l'associazione tra la fragilità e gli eventi avversi. Tra gli indicatori presenti nella letteratura scientifica si riportano l'*Hospital Frailty Risk Score* (HFRS) e il *Frailty Index* (FI-POS). Il primo, introdotto da Gilbert et al. (2018), è costruito con lo scopo di prevedere tre *outcome*: la mortalità entro 30 giorni, una lunga degenza ospedaliera e un nuovo ricovero di emergenza entro 30 giorni. Costruito sulle informazioni di anziani con almeno 75 anni di età dimessi dall'ospedale tra il 1 aprile 2013 e il 31 marzo 2015, l'indicatore è costruito come la somma dei punteggi associati alle patologie<sup>3</sup> di cui un soggetto è affetto. I punteggi sono proporzionali alla capacità della singola patologia di prevedere l'appartenenza di un soggetto al cluster dei fragili<sup>4</sup>. L'indicatore proposto ha capacità di prevedere gli eventi avversi in termini di AUC pari a 0.69 per la morte entro 30 giorni, 0.73 per la lunga degenza e pari a 0.61 per un nuovo ricovero di emergenza entro 30 giorni. Il secondo, proposto da Silan et al. (2022), è costruito a partire dall'aggregazione di sole sette variabili esplicative attraverso il metodo POSET, metodo basato sulla teoria degli insiemi parzialmente ordinati. Costruito a partire dalle informazioni reperibili dai flussi amministrativi di soggetti con almeno 65 anni di età residenti in Piemonte, l'indicatore è stato valutato in termini di prevedere il verificarsi di sei eventi avversi: la morte (AUC = 0.82), l'accesso al PS con codice rosso (AUC = 0.71), il ricovero urgente (AUC = 0.69), il ricovero evitabile (AUC = 0.77), la frattura dell'anca (AUC = 0.75) e l'insorgenza della disabilità (AUC = 0.78).

In generale gli indicatori costruiti sulla base di dati amministrativi presentano diverse sfide. In primo luogo è bene sottolineare che questi dati consentono di analizzare sia le informazioni direttamente collegabili alla fragilità, ma anche quelle associate ai servizi offerti dai sistemi sanitari. Quest'ultimo dato potrebbe generare delle distorsioni sul risultato finale, infatti i servizi erogati dalle agenzie sanitarie potrebbero essere differenti da territorio a territorio, inoltre i dati potrebbero essere archiviati con nomenclature differenti e quindi è necessario svolgere un passaggio di normalizzazione dell'informazione

---

<sup>3</sup>Le patologie considerate in questo articolo sono riportate nella Tabella A.1.

<sup>4</sup>I cluster sono stati identificati attraverso una cluster analysis con lo scopo di raggruppare i soggetti funzione dei valori assunti nei marcatori di fragilità noti in letteratura.

prima di procedere con la costruzione dell'indicatore. In secondo luogo, un altro aspetto cruciale da analizzare è la scelta del numero di variabili da indagare. A differenza degli indicatori costruiti su dati campionari, in questo contesto diventa complesso definire in maniera chiara e precisa il costrutto teorico alla base, per questo ci si focalizza maggiormente sulla capacità dell'indicatore di prevedere gli eventi avversi. Per fare questo, però, è necessario che le variabili selezionate come esplicative siano un numero sufficientemente grande per ricoprire la multidimensionalità della fragilità, ma allo stesso tempo devono anche essere un numero limitato per permettere all'agenzia sanitaria di ricostruire semplicemente l'indicatore.

## 2.2 L'indicatore proposto

A seguito di una breve rassegna degli indicatori proposti in letteratura costruiti sulla base dei dati amministrativi, sono state rilevate alcune problematiche. In primo luogo la maggior parte degli indicatori sfruttano i modelli di previsione in quanto la fragilità è misurata in termini di capacità di prevedere la comparsa di eventi avversi, come evidenziato nel Paragrafo 2.1.2. In particolare, i modelli di previsione sono costruiti a partire dallo stesso sottogruppo di determinanti per ogni outcome, riducendo il numero di informazioni da reperire e semplificando la costruzione dell'indicatore stesso. Questa assunzione, però, potrebbe non rispecchiare al meglio la realtà. Infatti, gli outcome potrebbero essere predetti da diversi sottogruppi di determinanti e quindi permettendo di cambiare il gruppo di esplicative da un evento avverso all'altro si potrebbe generare un miglioramento nell'indicatore. Inoltre, alcuni indicatori, come quello costruito con la tecnica degli insiemi parzialmente ordinati (POSET), considerano nel sottoinsieme dei determinanti solo le variabili ordinabili che hanno la medesima direzione dell'effetto sugli *outcome*. Questo esclude una parte di possibili informazioni, come il sesso del soggetto, in quanto variabile non ordinabile, oppure quei determinanti che, per alcuni *outcome*, sono dei fattori protettivi, mentre per altri sono fattori di rischio. Per ovviare a questi problemi viene proposto un indicatore in grado di utilizzare un sottogruppo di determinanti differenti per ogni outcome non imponendo nessun vincolo su di essi.

I passaggi fondamentali per la costruzione dell'indicatore sono riportati nella figu-

**Figura 2.1:** Fasi della costruzione della proposta di indicatore.

ra 2.1. In particolare, nei paragrafi successivi verranno presentati i dati utilizzati per la costruzione dell'indicatore, descrivendo brevemente i determinanti considerati e giustificando la scelta degli *outcome*.

## 2.3 I dati utilizzati

I dati utilizzati per la costruzione dell'indicatore provengono dai flussi sanitari-amministrativi dell'Unità Epidemiologica del Dipartimento di Prevenzione dell'ULSS 6 "Euganea". I dati contengono informazioni personali dei soggetti che hanno usufruito di alcuni servizi offerti dal sistema sanitario veneto, per cui, per adempiere alle norme sul trattamento di dati personali, sono rilasciati in forma anonima. Per rendere disponibili i dati, l'ULSS svolge diverse operazioni al fine di preparare i dati all'immediato utilizzo, tra cui un processo di pulizia, di anonimizzazione e di aggregazione di informazioni.

I dati forniti dall'azienda ospedaliera provengono da diverse fonti, in particolare sono il frutto di un *record linkage* volto ad aggregare le informazioni provenienti da diversi flussi informativi utilizzati dalle ULSS della regione Veneto (Brocco, 2020). Le banche dati da cui vengono attinte le informazioni utili sono le seguenti:

- Anagrafe sanitaria regionale;
- Flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO);
- Flusso degli accessi al Pronto Soccorso;
- Flusso della psichiatria territoriale;
- Flusso dell'assistenza domiciliare integrata (ADI);
- Registro delle esenzioni del ticket;
- Flusso della farmaceutica territoriale.

Tra queste solo l'anagrafe ha come unità statistica l'individuo: per ogni soggetto residente in una specifica area sono raccolte le principali caratteristiche anagrafiche quali il nome, il cognome, il sesso, la data di nascita, ecc. Gli altri flussi sono dei registri di eventi, per cui, per ogni servizio erogato viene generato un *record* di dati che racchiude delle informazioni sia sul servizio stesso che sul paziente che ne richiede l'utilizzo. Alcune di queste banche dati permettono di indagare la presenza di eventuali patologie. Un esempio sono il flusso delle schede di dimissione ospedaliera (SDO), il flusso degli accessi al Pronto Soccorso ed il flusso di psichiatria territoriale. Ogni flusso ha un sistema proprio di codifica per le patologie diagnosticate: la codifica ICD-9-CM per i primi due e ICD-10 per l'ultimo<sup>5</sup>. Il flusso della farmaceutica territoriale riporta tutti i farmaci acquistati con una prescrizione, memorizzando le informazioni di ogni medicinale attraverso il codice AIC (Autorizzazione all'Immissione in commercio)<sup>6</sup>. Questa codifica associa ad ogni farmaco la patologia per cui quello specifico farmaco è indicato come terapia. Infine, il registro delle esenzioni del ticket riporta i codici delle esenzioni di quei soggetti che ne hanno diritto e ne fanno richiesta. I possibili motivi per fare la richiesta sono di molteplici, tra i principali vi sono l'invalidità, il reddito o la presenza di malattie croniche.

Gli individui inclusi nel database sono stati identificati attraverso una selezione effet-

---

<sup>5</sup>La classificazione internazionale delle malattie (ICD) è un sistema di classificazione che organizza le malattie ed i traumatismi in gruppi sulla base di criteri definiti e, a seguito della prima pubblicazione nel 1924, è stata sottoposta a diverse modifiche e ricodifiche. ICD-9-CM ed ICD-10 sono le ultime versioni in vigore in Italia, rispettivamente, dal primo gennaio 2009 e dal primo gennaio 1994 (Istituto Superiore di Sanità, 2022; Ministero della Salute, 2024a).

<sup>6</sup>Il sistema di codifica AIC è un sistema che identifica univocamente ogni confezione farmaceutica venduta in Italia (Ministero della Salute, 2024b).

tuata dall'insieme di dati presenti all'anagrafe. Sono stati selezionati coloro che al primo gennaio 2018 hanno un'età compiuta pari o superiore a 65 e residenti, per l'intero periodo compreso tra il primo gennaio 2016 e il 31 dicembre 2017, nel territorio il cui servizio sanitario è coordinato dall'ULSS 6. A partire dal registro dell'anagrafe sono state aggiunte le informazioni degli altri flussi attraverso un *record linkage* sfruttando l'elevata numerosità informativa per costruire un database in grado di fornire un quadro delle caratteristiche dei soggetti il più completo possibile. Il database così costruito è composto da 213689 record.

### 2.3.1 Scelta degli outcome

Per motivare le scelte adottate per la costruzione dell'indicatore è fondamentale chiarire il concetto di *outcome*. In questo contesto questo concetto, assume un significato leggermente differente rispetto la definizione classica in epidemiologia. Nel caso classico, l'*outcome* è un evento o uno stato di cui si misura l'occorrenza. In questo contesto, invece, si definisce come *outcome* quell'evento che si verifica a causa della condizione di fragilità.

Gli *outcome* misurati e disponibili nei dati sono nove e su di essi sono state svolte alcune riflessioni utili per decidere quali misurare per la costruzione dell'indicatore. Gli *outcome* rilevati sono i seguenti:

- Decesso;
- Accesso al Pronto Soccorso in codice rosso;
- Frattura del collo del femore;
- Ospedalizzazione;
- Ricovero urgente;
- Insorgenza di disabilità;
- Insorgenza di demenza;
- Nuova istituzionalizzazione;
- Ricovero evitabile.

Nelle fasi successive, tra gli *outcome* a disposizione ne sono stati considerati sei su nove. Sono stati esclusi il ricovero urgente, la nuova istituzionalizzazione<sup>7</sup> e il ricovero evitabile. Si è deciso di escludere questi *outcome* in quanto non introducono maggiore informazione rispetto quella che si riesce ad analizzare con gli altri. Infatti, il ricovero urgente è un concetto sovrapponibile all'accesso al Pronto Soccorso in codice rosso, ha una forte correlazione ( $\rho = 0.93$ ) con l'ospedalizzazione e non è rilevato in egual modo tra i diversi sistemi territoriali. L'istituzionalizzazione, oltre ad avere una bassa incidenza nella popolazione di riferimento (solo lo 0.86% degli individui è presente in una struttura di assistenza residenziale e/o di assistenza a lungo termine), è spesso considerata come una conseguenza diretta di altri due *outcome*, la disabilità e la demenza. Infine, il ricovero evitabile, oltre che ad essere uno tra quelli meno citati in letteratura, piuttosto che rilevare informazioni sulle condizioni di salute del soggetto, fornisce delle informazioni sull'organizzazione sanitaria.

Per questi motivi nei capitoli successivi si considerano come *outcome*: la morte, l'accesso al Pronto Soccorso in codice rosso, la frattura del collo del femore, l'ospedalizzazione, l'insorgenza di disabilità e l'insorgenza di demenza.

Gli *outcome* sono rilevati nell'anno per cui si vuole costruire l'indicatore, in questo caso per il 2018 e sono delle variabili dicotomiche. In particolare, per la morte e la l'insorgenza della disabilità è associato il valore 1 se si verificano e 0 se no. Per gli altri *outcome*, poiché si potrebbero osservare più di una volta nell'arco di un anno, per rendere l'informazione dicotomica, si assegna il valore 1 se un soggetto li riscontra almeno una volta nell'intero arco temporale analizzato e 0 altrimenti.

Il **decesso** è uno tra gli *outcome* più importanti in quanto è quello più grave. Viene associato il valore 1 se l'individuo è deceduto nel 2018. L'accesso al Pronto Soccorso in codice **rosso** permette di introdurre il concetto di “emergenza” all'interno dell'indicatore indicando il livello di urgenza del trattamento da svolgere all'individuo. Si considera presente l'evento se un soggetto ha fatto almeno un accesso, nel corso del 2018, in Pronto Soccorso con il codice rosso. La **frattura** del collo del femore è indicativa della situazione e della condizione di salute del soggetto. Viene rilevata la presenza di diagnosi di frattura.

---

<sup>7</sup>Per istituzionalizzazione si intende la presenza di un soggetto in una struttura di assistenza residenziale e/o di lungodegenza.

**Tabella 2.2:** Incidenza degli eventi avversi legati alla fragilità.

<b>Outcome</b>	<b>Casi</b>	<b>Incidenza %</b>
<b>Decesso</b>	7755	3.629
<b>Accesso in PS con codice rosso</b>	2758	1.291
<b>Frattura del collo del femore</b>	1236	0.578
<b>Ospedalizzazione</b>	36559	17.109
<b>Disabilità</b>	7748	3.626
<b>Demenza</b>	2541	1.189
<b>Totale</b>	213689	100.000

L'**ospedalizzazione** permette di misurare la necessità di un soggetto ad un trattamento più specifico ed è una prima informazione di autosufficienza: chi necessita di almeno un ricovero nel corso del 2018 è sinonimo di necessità di assistenza e di riduzione dell'autonomia. La **demenza** e la **disabilità** sono rilevate in termini di incidenza e misurano l'insorgenza di tali patologie nel corso del 2018 per i soggetti non affetti. Ad un individuo viene attribuita l'insorgenza di disabilità se possiede un'esenzione per invalidità o se ha ricevuto un intervento di assistenza domiciliare nel 2018 e prima non ne aveva usufruito. L'insorgenza di demenza, invece, viene attribuita se al soggetto è associata una diagnosi di demenza nel corso del 2018 e non ne aveva già una.

Come prima analisi esplorativa si è osservata l'incidenza di ogni singolo *outcome* nella popolazione di riferimento (Tabella 2.2). È possibile osservare come l'ospedalizzazione, la morte e la disabilità siano gli eventi avversi con un'incidenza più elevata.

### 2.3.2 Identificazione dei determinanti di fragilità

I determinanti di fragilità sono quei fattori che influenzano lo stato di salute di un individuo e che favoriscono il verificarsi di un particolare evento avverso. A partire dai dati forniti dall'ULSS 6 "Euganea" sono state individuate 75 variabili come potenziali determinanti della fragilità (si veda la Tabella A.2). Esse ricoprono diverse aree tematiche: quella socio-demografica, quella dello stile di vita, quella sanitaria, che comprende le malattie croniche, l'uso di farmaci e la storia del paziente, e quella di salute fisica e mentale, che include le problematiche fisiche, di mobilità e lo stato mentale. I determinanti

di fragilità necessari per la costruzione dell'indice per il 2018 sono rilevati nei due anni precedenti, il 2016 e 2017. Per cui all'interno del database è possibile osservare se ad un soggetto è stato diagnosticato l'Alzheimer nel corso del 2016 o del 2017.

Nel database sono riportate sia malattie specifiche (*micro*), sia gruppi di patologie (*macro*) che sottogruppi di patologie (*intermedie*). Le prime hanno una codifica specifica per il tracciamento di ogni singola patologia e corrispondono alle prime quaranta variabili riportate nella Tabella A.2. Le seconde raggruppano le patologie relative, ad esempio, ad uno stesso apparato o sistema e sono tredici (dalla 46 alla 58). Le ultime fanno riferimento a patologie che coinvolgono, invece, solo una parte di uno stesso apparato o sistema e sono 5 (dalla 41 alla 45). Oltre alle patologie sono presenti anche altre informazioni più generali come l'età, il sesso del soggetto e informazioni relative alla quantità di farmaci assunti e all'utilizzo di alcuni servizi come il pronto soccorso o il ricovero ospedaliero (dalla 59 alla 71). Infine, sono riportate altre informazioni quali le esenzioni per reddito, l'accesso ai servizi di psichiatria ed il valore dell'indice di Charlson<sup>8</sup> calcolato sulle diagnosi presenti nelle SDO (dalla 72 alla 75). Le variabili contenute nel database sono prevalentemente dicotomiche (presenza 1, assenza 0) o di conteggio. Queste ultime, per meglio gestire eventuali conteggi anomali, sono state categorizzate nelle seguenti modalità:

- numero di accessi al Pronto Soccorso in codice verde: [0], [1+];
- numero di accessi al Pronto Soccorso in codice giallo: [0], [1+];
- numero di accessi al Pronto Soccorso in codice bianco: [0], [1+];
- numero di ricoveri: [0], [1-2], [3+];
- numero di accessi al Pronto Soccorso: [0], [1-2], [3+];
- numero di accessi al Pronto Soccorso in codice rosso: [0], [1+];
- numero di farmaci (poliprescrizione): [0-3], [4-6], [7-9], [10+];
- numero di diversi tipi di farmaci prescritti: [0-3], [4-5], [6-7], [8+];
- età: classi di 5 anni [65-69], [70-74], [75-79], [80-84], [85-89], [90+].

A partire da questi determinanti si è interessati a trovare un sottogruppo di esplicative

---

<sup>8</sup>L'indice di Charlson (CI) è un indicatore di comorbidità che permette di calcolare la probabilità di sopravvivenza a 10 anni in un paziente affetto da più patologie contemporaneamente (Charlson et al., 1987).

specifico per ogni *outcome*. Questo insieme sarà quello utilizzato per prevedere la presenza o l'assenza di ogni evento avverso e, attraverso alcune tecniche presentate nel Capitolo 3, verrà costruito l'indicatore.

# Capitolo 3

## Metodologia

Nel seguente capitolo verranno presentate le metodologie adottate. Nello specifico verranno descritte le due tecniche utilizzate per ridurre il numero di determinanti, la nuova tecnica per la costruzione dell'indicatore di fragilità e le misure necessarie per validare il nuovo strumento.

### 3.1 Selezione dei determinanti della fragilità

Per l'identificazione di un sottogruppo di determinati specifico per ogni *outcome* sono stati utilizzati due approcci differenti, entrambi sviluppati sulla base del un modello statistico *Random Forest*.

#### 3.1.1 Le *Random Forest*

La *Random Forest* è un metodo di classificazione che permette di associare ad una nuova osservazione l'etichetta di appartenenza ad una classe a partire dai valori delle covariate. Questa metodologia nasce per superare i limiti di alcuni modelli di *Machine Learning* meno complessi quali gli alberi decisionali.

Alla base della costruzione dell'albero decisionale vi è la stratificazione o la segmentazione dello spazio dei predittori in regioni. Le regole definite per la suddivisione dello spazio possono essere rappresentate in maniera semplice attraverso una struttura ad albero, da cui ne deriva il nome stesso. Le variabili esplicative sono utilizzate per suddividere le osservazioni, generando una partizione di esse. Questo processo può essere visto come

una catena: ad ogni passo le osservazioni sono raggruppate in sottoinsiemi sempre più piccoli, fino a raggiungere il caso limite in cui ogni partizione è composta da una sola osservazione. Nel caso in cui si è interessati a prevedere l'appartenenza ad una classe, la variabile risposta corrisponde alla probabilità che un individuo sia collocato in un particolare gruppo. A partire, quindi, da un insieme di osservazioni di cui è noto il gruppo di appartenenza, si costruisce l'albero decisionale. Per ogni nuova osservazione di cui si vuole prevedere la classe di appartenenza si percorre la strada dell'albero sulla base dei valori dei predittori fino a raggiungere l'estremità, detta anche foglia. La classe a cui è associata la probabilità più alta viene assegnata alla nuova osservazione.

Sia  $p(x) = \Pr[y = 1|x]$  la probabilità che, dati i valori delle covariate, la nuova osservazione sia classificata nella classe 1. Le regole di partizione dello spazio dei predittori possono essere rappresentate attraverso una funzione a gradini così espressa

$$\hat{p}(x) = \sum_{j=1}^J P_j I(x \in R_j), \quad (3.1)$$

dove  $P_j$  rappresenta la probabilità che  $y = 1$  per la regione  $j$ . Il valore di  $P_j$  non è noto ed è stimato attraverso la media dei valori della variabile risposta assunti dagli elementi appartenenti a quella specifica regione. In altri termini è la frequenza relativa di  $y = 1$  nella  $j$ -esima regione

$$\hat{P}_j = M(y_i : x_i \in R_j) = \frac{1}{n_j} \sum_{i \in R_j} (y_i = 1). \quad (3.2)$$

La procedura per la stima dell'albero decisionale è caratterizzata da due fasi: la fase di crescita e la fase di potatura. Nella prima si definiscono le regioni in cui suddividere l'insieme dei dati minimizzando una particolare funzione obiettivo, che cambia al variare della tipologia della variabile risposta (se continua si parla di regressione, se discreta di classificazione). La funzione obiettivo più utilizzata è la devianza. Dato che è di interesse valutare quanto questa funzione migliori suddividendo ulteriormente le osservazioni, la ricerca del taglio e del punto in cui tagliare che massimizzi la riduzione della devianza rientra in un problema di *ottimizzazione miopica*, in quanto viene valutato il decadimento della devianza da uno split all'altro e non nel complesso. La fase di crescita si conclude nel momento in cui i dati sono stati suddivisi in modo tale che ad ogni foglia corrisponde una sola osservazione. A questo punto inizia la fase di potatura che ha lo scopo di eliminare quelle suddivisioni che non generano un guadagno in termini di devianza. Per svolgere

questa fase, nella funzione obiettivo viene introdotto un termine di penalizzazione che tiene conto della complessità del modello.

La funzione devianza utilizzata per la costruzione dell'albero decisionale nel caso discreto (quello trattato in questo elaborato) è la devianza del modello binomiale

$$D = -2 \sum_{i=1}^n (y_i \cdot \log \hat{p}_i + (1 - y_i) \cdot \log(1 - \hat{p}_i)). \quad (3.3)$$

Il vantaggio di utilizzare questa funzione è, che attraverso alcuni semplici passaggi algebrici, è possibile riscriverla in funzione delle sole devianze degli individui appartenenti alle varie regioni. Questo permette di semplificarne il calcolo

$$D = -2 \sum_{j=1}^J n_j [\hat{P}_j \log \hat{P}_j + (1 - \hat{P}_j) \log(1 - \hat{P}_j)] = \sum_j D_j. \quad (3.4)$$

La devianza del modello binomiale, oltre ad essere espressa come somma delle singole devianze, può essere anche riscritta come una media pesata di misure di impurità delle osservazioni nelle regioni. Tra le misure più utilizzate per il calcolo dell'eterogeneità vi sono l'entropia e l'indice di Gini. La prima è definita nel seguente modo

$$\begin{aligned} Q(P_j) &= - \sum_{k \in \{0,1\}} P_{jk} \log P_{jk} = -P_{j1} \log P_{j1} + P_{j0} \log P_{j0} \\ &= -P_{j1} \log P_{j1} + (1 - P_{j1}) \log(1 - P_{j1}). \end{aligned} \quad (3.5)$$

L'entropia permette di misurare l'impurità delle foglie: è indice di quanto gli elementi di una certa foglia siano disomogenei rispetto il valore assunto dalla variabile risposta (Azzalini et al., 2012). La seconda rappresenta la stima di errata classificazione di un'osservazione ed è definita come  $Q(P_j) = \sum_{k \in \{0,1\}} P_{jk}(1 - P_{jk})$ . Utilizzando come misura di impurità l'entropia definita nella Formula 3.5, è possibile riscrivere la devianza 3.4 nel seguente modo

$$D = 2n \sum_{j=1}^J \frac{n_j}{n} Q(\hat{P}_j). \quad (3.6)$$

L'albero di classificazione ha il vantaggio che, per come è strutturato il processo di stima, è in grado di gestire in maniera autonoma i dati mancanti, permette di eliminare le variabili ridondanti ed è di semplice interpretazione. Nonostante questi aspetti è necessario sottolineare che la capacità previsiva di questi modelli è scarsa e la regola di

classificazione è instabile, infatti al variare dei dati utilizzati in fase di stima si potrebbero generare alberi decisionali anche molto diversi gli uni dagli altri (Breiman, 1996).

Per ovviare al problema dell'instabilità della previsione, sono state proposte diverse tecniche di combinazione di previsioni generate da diverse regole di classificazione attraverso una funzione di aggregazione (Azzalini et al., 2012). Il caso più semplice è utilizzare come funzione di aggregazione la media dei valori predetti

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M f_m(x). \quad (3.7)$$

A partire dalla Formula 3.7 è possibile apportare delle modifiche ed effettuare delle combinazioni più complesse. Tra le principali tecniche note in letteratura si presentano:

1. *Bagging*: vengono adattati molti modelli a versioni *bootstrap* del dataset di stima e la regola di classificazione è la media delle regole stimate;
2. *Boosting*: è una procedura iterativa dove ogni modello viene adattato su un insieme diverso di dati. Si inizia addestrando un modello sull'insieme di dati originale. Le osservazioni che sono classificate erroneamente contribuiranno con un peso maggiore nella stima del nuovo modello. L'idea è, quindi, quella di addestrare iterativamente dei modelli focalizzandosi maggiormente sulle osservazioni che sono state classificate male. La regola di classificazione finale è una combinazione dei modelli stimati ad ogni iterazione pesata in base ad una misura di errata classificazione.
3. *Random Forest*: è una versione più sofisticata del *Bagging*, che opera ricampionamenti *bootstrap* sia sull'insieme di stima che sulle variabili da valutare ad ogni step.

Sia il *Bagging* che il *Boosting* sono tecniche di apprendimento che costruiscono una serie di modelli indipendenti, ciascuno dei quali viene addestrato o su un sottoinsieme diverso dei dati o sullo stesso insieme ma assegnando pesi diversi a ciascuna osservazione. I modelli così stimati vengono poi combinati per formare un modello finale più robusto e accurato. Ad ogni iterazione essi utilizzano tutte le possibili variabili esplicative disponibili per adattare il modello. Quando si hanno a disposizione dati con tante variabili esplicative, queste tecniche potrebbero risultare onerose, per questo è preferibile utilizzare la *Random Forest*. Questa tecnica di combinazione, ad ogni nodo riduce il numero di variabili da valutare in maniera casuale, per cui viene valutato un sottoinsieme

ridotto riducendo i tempi di esecuzione. È possibile ridurre ulteriormente i tempi se combina la selezione delle esplicative con il *Bagging*, modellando ogni albero su un campione *bootstrap*.

Ogni albero della *Random Forest* è stimato senza effettuare la fase di potatura. Sarà la combinazione degli alberi a prevenire l'*overfitting*. Gli iperparametri che entrano in gioco in questo metodo sono il numero di variabili da selezionare ad ogni nodo ( $q$ ) ed il numero di alberi di cui è costituita la foresta ( $B$ ). I due parametri sono fondamentali per la stima del modello e vengono scelti deterministicamente, infatti il numero di variabili da selezionare ad ogni nodo è un parametro da regolare: si possono provare diversi valori e scegliere quello che minimizza l'errore nei dati appartenenti all'*out-of-bag*<sup>1</sup> oppure può essere utilizzato il valore di default, che per la classificazione corrisponde alla radice quadrata del numero totale di variabili. Per il numero di alberi da stimare nella *Random Forest* è stato dimostrato da Breiman (2001) che l'errore globale converge verso un limite inferiore all'aumentare del numero di alberi, senza causare *overfitting*. Per cui, scegliendo un valore sufficientemente grande di  $B$  si è certi che l'errore di previsione ottenuto non sarà molto distante dall'errore minimo.

Oltre a ridurre i tempi computazionali, l'accoppiata *Random Forest* e *Bagging* permette di ottenere una misura di importanza delle variabili esplicative. L'importanza delle variabili è calcolabile nel seguente modo:

- Si stimano  $B$  alberi decisionali;
- Per ogni albero si utilizza l'insieme di osservazioni appartenenti all'*out-of-bag* per calcolare gli errori di previsione;
- Si permutano i valori di una delle variabili esplicative e, con lo stesso insieme di dati, si calcolano nuovamente gli errori di previsione;
- Si misura la differenza dell'errore di previsione nei due casi. Tanto più grande è questo valore, tanto più è importante la variabile permutata;
- Dopo aver permutato tutte le variabili esplicative e calcolato le differenze di errore di previsione per ogni albero, per ogni variabile esplicativa si prende come misura

---

<sup>1</sup>Le osservazioni appartenenti all'*out-of-bag* sono quelle osservazioni che non sono state selezionate durante il campionamento *bootstrap*.

di importanza la media standardizzata delle differenze calcolate in ogni albero.

La *Random Forest* genera un modello di classificazione che ha un'accuratezza previsiva superiore sia del singolo albero decisionale che del *Boosting*, ma leggermente inferiore rispetto quella del *Bagging*. Il motivo per cui si è scelto di utilizzare questa tecnica è legato alla costruzione della misura di importanza delle variabili, poiché permette di identificare quale sia il contributo di ogni singola variabile esplicativa nel predire la risposta.

Il punto cruciale nella selezione delle variabili “più importanti” è la scelta di un *cut-off* per suddividere i determinanti in due gruppi. Per l'identificazione di questa suddivisione sono stati utilizzati due approcci differenti: una cluster analysis sulla misura di importanza e un test statistico sul numero di volte in cui ogni variabile esplicativa è utilizzata come split nell'albero.

### 3.1.2 Cluster analysis

Si supponga di avere  $n$  osservazioni multivariate  $y_1, \dots, y_n$  ciascuna di dimensione  $d$ , tale che  $y_i = (y_{i1}, \dots, y_{id})$ . Un modello di mistura rappresenta la distribuzione di probabilità o la funzione di densità di un'osservazione multivariata  $y_i$  come una mistura finita o una media ponderata di  $G$  funzioni di densità chiamate *componenti della mistura* (Bouveyron et al., 2019)

$$p(y_i) = \sum_{g=1}^G \tau_g f_g(y_i | \theta_g), \quad (3.8)$$

dove  $\tau_g$  è la probabilità che un'osservazione sia generata dalla  $g$ -esima componente, con  $\tau_g > 0$  per  $g = 1, \dots, G$  e  $\sum_{g=1}^G \tau_g = 1$ , mentre  $f_g(\cdot | \theta_g)$  è la densità della  $g$ -esima componente dato il valore del parametri  $\theta_g$ .

Data la natura dei dati, poiché si è utilizzato esclusivamente la misura dell'importanza per identificare la presenza di eventuali cluster, ci si colloca nel contesto univariato. Per cui si assume che  $f_g$  si distribuisca come una normale uni-dimensionale  $\mathcal{N}(\mu_g, \sigma_g^2)$ , con due parametri  $\mu_g$  la media e  $\sigma_g^2$  la varianza della  $g$ -esima componente della mistura. La matrice di covarianza può essere la medesima per ogni gruppo (omoschedasticità), oppure può variare da gruppo a gruppo (eteroschedasticità). La stima del parametro  $\theta$  avviene attraverso la stima di massima verosimiglianza, in particolare utilizzando l'*algoritmo EM*. Questo è un'approccio generale che permette di stimare i parametri di un modello attra-

verso la massima verosimiglianza. In particolare è ampiamente utilizzato quando i dati possono essere visti come  $n$  osservazioni multivariate  $(y_i, z_i)$  in cui  $y_i$  è il valore osservato della variabile di interesse, mentre  $z_i$  è un valore non osservato ed è una funzione indicatrice del gruppo di appartenenza di  $y_i$ . In particolare  $\mathbf{z}_i = (z_{i1}, \dots, z_{iG})$  ha un solo valore unitario in corrispondenza del gruppo di appartenenza.

Ipotizzando che le  $\mathbf{z}_i$  sono indipendenti e identicamente distribuite come una multinomiale  $z_1, \dots, z_n \sim Mult_g(\pi_1, \dots, \pi_g)$ , se anche le  $y_i$  sono indipendenti e identicamente distribuite allora la distribuzione di  $y_i$  dato  $\mathbf{z}_i$  è data da  $\prod_{g=1}^G [f_g(y_i | \theta_g)]^{z_{i,g}}$ . La **log-verosimiglianza** completa può essere, quindi, scritta nel seguente modo

$$\ell_C(\theta_g, \tau_g; z_{i,g} | y) = \sum_{i=1}^n \sum_{g=1}^G z_{i,g} \log[\tau_g f_g(y_i | \theta_g)]. \quad (3.9)$$

L'*algoritmo EM* alterna due fasi: un *passo E* (Expectation step) e un *passo M* (Maximization step). Nel primo step viene calcolato il valore atteso della verosimiglianza rispetto alla distribuzione dei dati mancanti condizionatamente ai dati osservati e alle stime correnti dei parametri, mentre nel secondo step vengono stimati i parametri massimizzando la log-verosimiglianza calcolata nella fase E. Il valore atteso ottenuto dopo la  $k$ -esima iterazione dell'algoritmo, per stimare  $i$ -esima osservazione mancante, è dato da

$$\begin{aligned} \hat{z}_{i,g}^{(k)} &= E[z_{i,g} | y_i, \theta_1, \dots, \theta_G] \\ &= \frac{\hat{\tau}_g^{(k-1)} f_g(y_i | \hat{\theta}_g^{(k-1)})}{\sum_{h=1}^G \hat{\tau}_h^{(k-1)} f_h(y_i | \hat{\theta}_h^{(k-1)})}. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Il passo M prevede di massimizzare la Formula 3.9 in termini di  $\tau_g$  e  $\theta_g$  con  $z_{i,g}$  fissato ai valori calcolati nel passo E. In particolare,  $\hat{z}_{i,g}^{(k)}$  rappresenta la stima della probabilità condizionata che l'osservazione appartenga al gruppo  $g$ . Per cui la classificazione attraverso la massima verosimiglianza dell'osservazione  $i$  è  $\{h | \hat{z}_{ih} = \max_g(\hat{z}_{ig})\}$ . L'algoritmo termina il suo processo iterativo quando l'incremento della stima della log-verosimiglianza tra due iterazioni non supera una soglia prestabilita di significatività.

### 3.1.3 Test binomiale

Il criterio di splitting utilizzato nelle *Random Forest* è basato sul decremento dell'indice di Gini. Come per l'albero di classificazione, ad ogni split vengono utilizzate le  $q$  variabili

esplicative per indagare il maggior decremento della misura di impurità. La variabile che apporta il calo più elevato viene utilizzata come split in quello specifico nodo. Per ogni variabile esplicativa è quindi possibile sommare i relativi decrementi in tutti gli alberi della *Random Forest*. La somma di questi valori, normalizzata per il numero di alberi, genera una misura di importanza delle variabili esplicative sulla previsione della variabile risposta (Biau & Scornet, 2016; Breiman, 2003).

Anche in questo caso si è interessati ad individuare un sottogruppo delle variabili, identificando quelle più importanti. Poiché il decremento medio della misura di Gini è una variabile continua è necessario individuare un metodo per “tagliare” la distribuzione in un punto per suddividere le variabili in due gruppi. Poiché si ipotizza che il decremento medio della misura di impurità sia correlato al numero di volte che una variabile è utilizzata per effettuare uno split si è deciso di utilizzare questa misura per suddividere le variabili. L’assunzione la seguente: maggiore è il numero di volte che si utilizza una determinata variabile per suddividere le osservazioni, maggiore è il decremento medio. Pertanto, se una variabile è frequentemente impiegata per suddividere le osservazioni, è plausibile presupporre che essa possieda una significativa capacità di discriminazione.

È bene sottolineare che non sempre questo è vero. Potrebbe, infatti, capitare che il guadagno ottenuto da una variabile utilizzata una sola volta come split nelle prime suddivisioni delle osservazioni possa essere maggiore di quello di una variabile usata più volte come split nella parte finale dell’albero. Sotto questa ipotesi si vuole testare quanto il numero di volte che viene utilizzata la variabile  $X_j$  come split supera il numero di volte che verrebbe utilizzata se si scegliesse casualmente una variabile tra tutte quelle possibili. Questa ipotesi può essere testata attraverso un test binomiale.

Si ipotizzi che il numero di split per la variabile  $X_j$  si distribuisca come una binomiale  $X_j \sim Bin(m, \theta)$  dove  $m$  è il numero di nodi e  $\theta$  è la probabilità di osservare la  $j$ -esima variabile come split. L’ipotesi nulla assume che la probabilità associata alla  $j$ -esima variabile sia la medesima di quella associata a tutte le altre esplicative. Sotto questa assunzione è possibile calcolare tale probabilità come  $\theta_0 = \Pr[X_j \text{ sia candidata}] \Pr[X_j \text{ sia scelta}] = \frac{q}{p} \frac{1}{q}$ , dove  $q$  è il numero di variabili candidate ad ogni nodo e  $p$  è il numero totale di variabili

esplicative. L'ipotesi nulla è quindi  $H_0 : \hat{\theta} = \theta_0$ . Attraverso l'utilizzo della statistica

$$\frac{\hat{\theta} - \theta_0}{\sqrt{\theta_0(1 - \theta_0)/n}} \quad (3.11)$$

è possibile verificare l'ipotesi nulla, in quanto si distribuisce come una normale standard.

Dato che si conosce la distribuzione che ha generato le osservazione, piuttosto che utilizzare l'approssimazione alla normale della statistica test, è possibile calcolare tale probabilità in maniera esatta. Questo test permette quindi di verificare se il numero di nodi per cui si utilizza la variabile  $X_j$  per la suddivisione supera il numero che si osserverebbe nel momento in cui tutte le variabili avessero la stessa probabilità di essere utilizzate come regola di partizione.

### 3.1.4 Correlazione tra le variabili selezionate

Dopo aver individuato i sottogruppi di determinanti utilizzati per prevedere ogni *outcome* separatamente, sono stati applicati dei modelli logistici. Per alcune considerazioni sull'inclusione di alcune variabili nei modelli finali si fa riferimento al concetto di fattore di rischio, fattore protettivo e correlazione Tau-b di Kendall. Per fattore di rischio si intende un determinante il cui coefficiente stimato dalla regressione è positivo o, equivalentemente, se l'*Odds Ratio* associato è maggiore di uno, mentre un fattore protettivo è un determinante il cui coefficiente stimato è negativo oppure l'*Odds Ratio* è minore di uno.

La correlazione Tau-b di Kendall è una misura che permette di misurare l'associazione tra due variabili ordinali. La sua definizione si basa sul concetto di coppie concordanti e coppie discordanti. Siano A e B due soggetti, X una variabile esplicativa e Y un outcome. Si definisce una coppia concordante (C) se  $X_A > X_B$  e  $Y_A > Y_B$ , mentre una coppia è discordante (D) se  $X_A > X_B$  e  $Y_A < Y_B$ . La correlazione Tau-b di Kendall è definita come

$$\tau_b = \frac{C - D}{\sqrt{[n(n-1)/2 - T_X][n(n-1)/2 - T_Y]}}, \quad (3.12)$$

dove  $T_X$  indica il numero di nodi che sono in parità sulla variabile di riga X e  $T_Y$  il numero di coppie che sono in parità sulla variabile di colonna Y e sono definite come

$$T_X = \sum_{i=1}^r \frac{n_{i,+}(n_{i,+} - 1)}{2} \quad \text{e} \quad T_Y = \sum_{j=1}^c \frac{n_{+,j}(n_{+,j} - 1)}{2}.$$

Nel caso di tabelle  $2 \times 2$  la Tau-b di Kendall coincide con la correlazione. Questo è dovuto dal fatto che la Tau-b di Kendall fa parte della famiglia dei coefficienti Tau che a sua volta è inclusa nella famiglia dei coefficienti di correlazione sui ranghi assieme al coefficiente di Spearman.

## 3.2 Costruzione dell'indicatore

Fino ad ora i metodi proposti per il calcolo della fragilità si sono focalizzati sull'intervento rivolto verso un singolo esito o un solo fattore di rischio associato alla fragilità. Questo si è applicato incentrando gli studi nello sviluppo di metodi in grado di prevedere i singoli esiti con modelli separati per ogni *outcome*. Recenti studi propongono dei metodi per superare questo limite e di sviluppare dei modelli in grado di analizzare la coesistenza di più di un evento avverso. Tra questi vi è il lavoro svolto da Tarekegn et al. (2024) che propongono l'utilizzo di modelli *multilabel* per introdurre la correlazione tra i diversi esiti. Individuare la presenza di fragilità viene quindi visto come un problema di classificazione *multilabel*. A partire da questo nuovo approccio è nata la ricerca per la costruzione dell'indicatore proposto in questo elaborato. Per l'individuazione del nuovo metodo si è in primo luogo cercato di sfruttare le classiche tecniche di classificazione *multilabel*.

Sia  $Y = \{y_1, \dots, y_M\}$  lo spazio delle etichette e  $X = \mathbb{R}^p$  denota l'insieme  $p$ -dimensionale delle osservazioni. L'obiettivo è quello di costruire una funzione  $h : X \rightarrow 2^Y$  a partire dall'insieme di dati di stima  $D = (x_i, Y_i) | 1 \leq i \leq m$ . Per ogni osservazione  $(\mathbf{x}_i, Y_i)$ ,  $\mathbf{x}_i = (x_{i1}, \dots, x_{ip})$  è il vettore delle caratteristiche dell' $i$ -esima unità e  $Y_i$  è l'insieme delle sue etichette. Per ogni nuova osservazione  $\mathbf{x} \in X$ , di cui non sono noti i veri valori delle etichette, si utilizza il classificatore *multilabel*  $h(\cdot)$  per prevedere  $h(\mathbf{x}) \subseteq Y$  (Gibaja & Ventura, 2014; Zhang & Zhou, 2014). In letteratura sono state proposte diverse tecniche per la stima del classificatore *multilabel*. Questi metodi si suddividono in due classi:

- metodi di trasformazione;
- metodi di adattamento.

Uno tra i principali metodi di trasformazione è quello noto con il nome di *catene di classificatori*, che trasforma il problema di classificazione multi-label in una catena di classificatori. Sia  $\tau : \{1, \dots, q\} \rightarrow \{1, \dots, q\}$  una funzione di permutazione usata per specificare

l'ordinamento degli outcome tali per cui  $y_{\tau(1)} > y_{\tau(2)} > \dots > y_{\tau(q)}$ . Per la  $j$ -esima label ordinata, corrisponde uno specifico insieme di dati di training (Zhang & Zhou, 2014)

$$\mathcal{D}_{\tau(j)} = \{([x_i, pre_{\tau(j)}^i], Y_{i,\tau(j)}) | 1 \leq i \leq m\}, \quad (3.13)$$

dove  $pre_{\tau(j)}^i = (Y_{i,\tau(1)}, \dots, Y_{i,\tau(j-1)})$ . Si utilizzano dei classificatori binari per la previsione di ogni singola etichetta a partire dall'insieme delle caratteristiche  $\mathcal{D}$ . Il problema principale di questo approccio è che nel contesto della formazione di un indicatore di fragilità non è possibile trovare un ordinamento degli *outcome*, in quanto non si è in grado di definire una regola oggettiva che permetta la costruzione della catena.

Tra le principali tecniche di adattamento spicca il *Multivariate Tree Ensemble Learner*. Il suo funzionamento è analogo a quello dell'albero di classificazione binaria, ma viene modificata la funzione di perdita per adattarla alla classificazione *multilabel*. Si utilizza la distanza L2 multivariata per misurare l'impurità del nodo  $t$  (Schmid et al., 2023) definita come

$$i_{L2}(t) = \sum_{y_j \in t} (y_j - \bar{y}(t))^T (y_j - \bar{y}(t)). \quad (3.14)$$

Per una nuova  $\mathbf{x}$  non osservata, si procede come descritto nel Paragrafo 3.1.1. Si parte dall'alto dell'albero e si scende verso il basso. L'etichetta finale sarà quella formata dagli outcome che hanno maggiore probabilità di essere presenti. Se il primo outcome, in quella foglia, ha una probabilità di 0.2 di comparire, allora nell'etichetta predetta il valore associato al primo outcome sarà zero e si otterrà un vettore contenente tutte le etichette predette.

Questo metodo permette di tenere in considerazione la correlazione tra le etichette, ma non genera una misura unica finale. Poiché attraverso i metodi di classificazione *multilabel* non si è riusciti a trovare un metodo adatto al problema di interesse si è spostata la ricerca nella direzione di un metodo che potesse combinare i valori predetti dai singoli classificatori binari.

### 3.2.1 Combinazione di classificatori

Il metodo proposto per la costruzione dell'indicatore nasce in ambito di problemi decisionali, con lo scopo di classificare e combinare gli esiti, eventualmente contrastanti, di

diversi classificatori provenienti da fonti differenti. Nell'articolo di Parisi et al. (2014) viene proposto un metodo che permette di costruire un'unica regola di classificazione a partire dalle previsioni di diversi classificatori.

Si supponga di osservare per  $n$  unità statistiche la presenza o l'assenza di  $m$  eventi. Questi rappresentano le informazioni provenienti dalle diverse fonti. L'unità statistica presenta il valore  $-1$  se l'evento non è presente e  $1$  se presente. Ogni evento (variabile dipendente) può essere predetto da  $q$  variabili esplicative (variabili indipendenti). Definendo la **regola di classificazione** come un algoritmo che, utilizzando le variabili indipendenti, permette di individuare la classe di appartenenza di una nuova unità statistica e **label predetta** la categoria ( $-1$  o  $1$ ) che la regola di classificazione prevede per una nuova unità statistica, è possibile riscrivere il problema in termini matematici.

Dato  $x_i$  il vettore  $k$  dimensionale contenente i valori delle variabili indipendenti per l' $i$ -esimo soggetto è possibile scrivere l'esito di ogni evento in funzione di questo vettore:  $y_{ij} = f_j(x_i)$  con  $j = 1, \dots, m$ . Si indica con  $\hat{y}_{ij}$  la classe predetta dal  $j$ -esimo classificatore per l' $i$ -esimo soggetto, si vuole trovare un modo per combinare queste previsioni al fine di trovare una nuova regola di classificazione che possa racchiudere le diverse informazioni portate dai singoli classificatori. Alla base di tutte le dimostrazioni vi sono due assunzioni:

1. **Ipotesi 1:** Le  $x_i$  unità statistiche, con  $i = 1, \dots, n$  sono indipendenti ed identicamente distribuite e realizzazione della distribuzione marginale  $p_X(x)$ ;
2. **Ipotesi 2:** gli  $m$  classificatori sono condizionatamente indipendenti, ossia che gli errori di previsione commessi da un classificatore sono indipendenti da quelli commessi da un qualsiasi altro classificatore. Equivalentemente, data l' $i$ -esima osservazione, per tutti  $1 \leq u \neq j \leq m$  e per ognuna delle due etichette  $y_{iu}, y_{ij} \in \{-1, 1\}$  vale che

$$\Pr[\hat{y}_{iu} = y_{iu}, \hat{y}_{ij} = y_{ij} | I] = \Pr[\hat{y}_{iu} = y_{iu} | I] \times \Pr[\hat{y}_{ij} = y_{ij} | I], \quad (3.15)$$

dove  $I$  indica il vero valore della combinazione lineare se fosse direttamente osservabile.

Si cerca ora di stimare il valore ignoto di  $I$  combinando le etichette predette dai dagli  $m$  classificatori. Sotto l'ipotesi di indipendenza delle osservazioni e degli errori di classificazione la funzione di verosimiglianza è il prodotto delle funzioni di verosimiglianza di ogni unità statistica. Dove il contributo dell' $i$ -esima osservazione alla funzione di

verosimiglianza può essere scritto come

$$\mathcal{L}(f_1(x_i), \dots, f_m(x_i); I) = \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i). \quad (3.16)$$

Per cui, posto  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_n)$ , la funzione di verosimiglianza è

$$\mathcal{L}(f_1(\mathbf{x}), \dots, f_m(\mathbf{x}); I) = \prod_{i=1}^n \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i). \quad (3.17)$$

Valutando esclusivamente il contributo del singolo individuo e riscrivendo la funzione di verosimiglianza sostituendo i possibili valori assumibili da  $I$  ( $-1$  e  $1$ ), si ottiene

$$\mathcal{L}(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I) = \left( \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i = 1); \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i = -1) \right). \quad (3.18)$$

Analogamente, è possibile sostituire  $f_j(x_i)$  con i possibili valori assumibili e calcolare la trasformata logaritmica

$$\begin{aligned} \ell(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I_i) &= \log(\mathcal{L}(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I_i)) \\ &= \log \left( \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i = 1); \log \prod_{j=1}^m \Pr(f_j(x_i) | I_i = -1) \right) \\ &= \left( \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log \Pr[f_j(x_i) | 1] + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log \Pr[f_j(x_i) | 1]; \right. \\ &\quad \left. \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log \Pr[f_j(x_i) | -1] + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log \Pr[f_j(x_i) | -1] \right). \end{aligned} \quad (3.19)$$

È possibile osservare che le probabilità che compongono la Formula 3.19 sono in realtà delle quantità note: la sensibilità e la specificità del singolo classificatore nel prevedere il valore dell'indice. Si definiscono la sensibilità e la specificità rispettivamente

$$sens = \Pr(f(x) = y | y = 1) \quad e \quad spec = \Pr(f(x) = y | y = -1).$$

Riscrivendo la funzione di verosimiglianza in funzione delle due quantità appena specificate è possibile ottenere

$$\begin{aligned} \ell(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I_i) &= \left( \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log sens_i + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log(1 - sens_i); \right. \\ &\quad \left. \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log spec_i + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log(1 - spec_i) \right). \end{aligned} \quad (3.20)$$

Poiché, se il vero valore dell'indicatore è 1, la prima componente del vettore della verosimiglianza sarà più alta della seconda e, viceversa, se il vero valore dell'indicatore è  $-1$  sarà più alta la seconda componente è possibile stimare il valore dell'indicatore  $I$  identificando quale delle due componenti ha valore più alto. Questo si traduce nello stimare il valore di  $I$  attraverso il segno della differenza delle due componenti della verosimiglianza. Ossia

$$\begin{aligned} \ell(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I_i) &= \text{sign} \left( \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log \text{sens}_i + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log(1 - \text{sens}_i) + \right. & (3.21) \\ &\quad \left. - \sum_{i|f_j(x_i)=1} \log \text{spec}_i - \sum_{i|f_j(x_i)=-1} \log(1 - \text{spec}_i) \right) \\ &= \text{sign} \left( \sum_{i|f_j(x_i)=1} (\log \text{sens}_j - \log(1 - \text{spec}_i)) + \right. \\ &\quad \left. + \sum_{i|f_j(x_i)=-1} (\log(1 - \text{sens}_j) - \log \text{spec}_j) \right). \end{aligned}$$

Le due sommatorie possono essere rappresentate attraverso delle funzioni indicatrici che permettono di semplificare la scrittura. Definendo

$$\frac{1 + f_j(x_i)}{2} = \begin{cases} 0 & \text{se } f_j(x_i) = -1 \\ 1 & \text{se } f_j(x_i) = 1 \end{cases} \quad \text{e} \quad \frac{1 - f_j(x_i)}{2} = \begin{cases} 1 & \text{se } f_j(x_i) = -1 \\ 0 & \text{se } f_j(x_i) = 1 \end{cases} \quad (3.22)$$

e sostituendo le due funzioni nella Formula 3.21 si ottiene

$$\begin{aligned} \ell(f(x_{i1}), \dots, f(x_{im}); I_i) &= \text{sign} \left( \sum_{i=1}^m \frac{1 + f_j(x_i)}{2} (\log \text{sens}_j - \log(1 - \text{spec}_i)) + \right. & (3.23) \\ &\quad \left. + \sum_{i=1}^m \frac{1 - f_j(x_i)}{2} (\log(1 - \text{sens}_j) - \log \text{spec}_j) \right) \\ &= \text{sign} \left( \sum_{j=1}^m f_j(x_i) \log \alpha_j + \log \gamma_j \right), \end{aligned}$$

dove

$$\alpha_j = \frac{\text{sens}_j \text{spec}_j}{(1 - \text{sens}_j)(1 - \text{spec}_j)} \quad \text{e} \quad \gamma_j = \frac{\text{sens}_j(1 - \text{sens}_j)}{\text{spec}_j(1 - \text{spec}_j)}. \quad (3.24)$$

A questo punto si ottiene un indicatore che può assumere valori  $-1$  o  $1$ . Poiché si è interessati a costruire uno strumento che possa assumere dei valori sullo spazio dei reali si è cercato di riformulare il problema. La Formula 3.23, infatti, può essere vista come la probabilità che l'argomento del segno sia positivo. La distribuzione dell'argomento

del segno non è nota, ma poiché può essere visto come una funzione monotona crescente della probabilità che il segno di ogni classificatore  $f_j$  sia pari a uno. Per cui, eliminando la funzione segno, si ottengono dei valori su scala reale, senza modificare la distribuzione originale. Tanto più il numero dei classificatori da combinare è elevato, tanto più i valori assumibili dall'indicatore crescono. Inoltre, per ottenere un indicatore normalizzato si effettua la trasformazione min-max. L'indicatore finale è così calcolabile: si toglie la funzione segno

$$I_i = \sum_{j=1}^m f_j(x_i) \log \alpha_j + \log \gamma_j \quad (3.25)$$

e si applica la trasformazione min-max

$$I_i = \frac{I_i - \min(I)}{\max(I) - \min(I)}. \quad (3.26)$$

### 3.3 Validazione dell'indicatore

Per la valutazione della robustezza dell'indicatore si studia in primo luogo la capacità predittiva dell'indicatore rispetto i singoli *outcome* attraverso le curve ROC e gli AUC. La curva ROC è costruita considerando tutti i possibili valori soglia che, a partire dall'indicatore in forma continua, permettono di dividere i soggetti in fragili e non fragili. Per ognuna delle possibili classificazioni si calcolano la sensibilità e ed il complemento ad uno della specificità. Posizionando in ascissa  $1 - \text{specificità}$  e in ordinata la *sensibilità*, si ottiene la curva ROC. L'area sotto la curva è una misura della capacità discriminante della regola di classificazione utilizzata.

Un altro modo per effettuare la validazione è valutare come l'indicatore classifica gli individui rispetto i vari esiti negativi. Per fare questo si costruiscono le matrici di confusione: una tabella  $2 \times 2$  che confronta i valori previsti dall'indicatore con gli esiti osservati dei vari *outcome*. Sulla base della Tabella 3.1 è possibile calcolare alcune misure di accuratezza.

La *specificità* è definita come la proporzione di negativi previsti rispetto al numero di negativi effettivi

$$\text{Specificità} = \frac{n_{00}}{n_{00} + n_{n10}}.$$

**Tabella 3.1:** Matrice di confusione o di mis-classificazione.

Valori Previsti	Valori Osservati	
	-1	1
-1	$n_{00}$	$n_{01}$
1	$n_{10}$	$n_{11}$

La *sensibilità* è la proporzione di positivi previsti rispetto al numero di positivi effettivi

$$\text{Sensibilità} = \frac{n_{11}}{n_{01} + n_{11}}.$$

Il *tasso di falsi negativi* è definito come la proporzione di negativi previsti rispetto al numero di positivi effettivi

$$FNR = \frac{n_{01}}{n_{01} + n_{11}}.$$

La *precisione* è la proporzione dei veri positivi rispetto tutti i positivi previsti

$$\text{Precisione} = \frac{n_{11}}{n_{10} + n_{11}}.$$

Infine, *F1 score* è definito come la media armonica di due aspetti fondamentali, la precisione e la sensibilità

$$F1 = 2 \cdot \frac{\text{Precisione} \cdot \text{Sensibilità}}{\text{Precisione} + \text{Sensibilità}}.$$

# Capitolo 4

## Risultati

In questo capitolo verranno presentati i principali risultati ottenuti nelle fasi 4 e 5 della costruzione dell'indicatore riassunte nella Figura 2.1. In particolare, ci si soffermerà sulle decisioni prese in fase di analisi, motivandole, giustificandole e presentandone i limiti e le criticità.

### 4.1 Approfondimenti sulla selezione dei determinanti

Sulla base dei determinanti forniti dall'ULSS 6 "Euganea" sono state svolte delle analisi preliminari per ridurre il numero di variabili esplicative da utilizzare per la costruzione dell'indicatore. Delle 75 possibili variabili esplicative alcune sono state escluse a priori:

- **Esenzioni del reddito:** è una variabile indicatrice della presenza di un'esenzione, totale o parziale, dal pagamento dei ticket per reddito. In Italia un individuo con più di 65 anni ha diritto all'esenzione per reddito se appartiene ad un nucleo familiare con un reddito annuo complessivo non superiore a 36151.98 euro (Ministero della salute, 2023). Poiché nella popolazione analizzata quasi il 75% ha un'esenzione per reddito si è scelto di non considerare questa variabile tra i possibili determinanti di fragilità nelle analisi successive.
- **Charlson Comorbidity Index:** tra le variabili esplicative ve ne sono due che calcolano questo indicatore attraverso due metodi differenti. La prima considera le diagnosi presenti nelle Schede di Dimissione Ospedaliera, mentre la seconda confronta tutti i valori dell'indice calcolato per ogni ricovero e ne prende il massimo.

In entrambi i casi il Charlson Index è di fatto un indice di comorbidità, in aggiunta la sua costruzione potrebbe non essere immediata utilizzando i dati amministrativi. Per cui, per far sì che l'indicatore sviluppato sia applicabile facilmente dall'azienda ospedaliera si è scelto di escludere entrambe le variabili.

- **Durata del ricovero e Durata del ricovero d'urgenza:** queste due variabili sono indicatrici della durata dei due eventi, con unità di misura il numero di giorni in un anno che un individuo è stato ricoverato o per motivi generici o per urgenza. Dal momento in cui sono delle variabili più difficili da trattare rispetto al numero di ricoveri registrati si è scelto di limitarsi a considerare nelle analisi successive esclusivamente il numero di ricoveri generali e il numero di ricoveri d'urgenza.

Il primo passaggio per la selezione dei determinanti si basa sull'analisi della prevalenza delle variabili nella popolazione. Lo scopo è quello di individuare i possibili marcatori di fragilità che nei due anni antecedenti alla rilevazione dell'*outcome* hanno una prevalenza in popolazione inferiore all'1% come proposto da Silan et al. (2022). Infatti, i determinanti con basse prevalenze non aiutano a descrivere la salute della popolazione, anche se potrebbero essere rilevanti per un gruppo ristretto di individui. Nella Tabella 4.1 sono riportate le prevalenze percentuali, in ordine crescente, dei determinanti scartati, mentre per le prevalenze di tutti i marcatori di fragilità si riporta alla Tabella A.2. Per il calcolo di questi valori, le variabili con più di due categorie sono state dicotomizzate assegnando il valore 0 nel caso in cui la variabile originale avesse valore 0 e 1 altrimenti. Le prevalenze non state calcolate per la classe di età e il sesso, in quanto sono due determinanti per cui si vuole controllare l'effetto sullo sviluppo degli eventi avversi, indipendentemente dalla prevalenza. Inoltre, per queste due variabili, la prevalenza è utilizzata principalmente come analisi descrittiva per valutare le caratteristiche della popolazione di interesse.

Il secondo passaggio per la selezione preliminare dei determinanti si basa sul calcolo di una misura di associazione tra i possibili marcatori di fragilità e *outcome*. Lo scopo di questa fase è quello di individuare ed escludere i determinanti che hanno un effetto protettivo nei confronti di qualche evento avverso. Questa analisi viene svolta sulla base del valore dell'*Odds Ratio* calcolato in un'analisi univariata. Dal momento in cui si è interessati a costruire un indicatore di fragilità che sia in grado di rilevare i peggioramenti dello stato di salute di un individuo, se tra i possibili marcatori di fragilità si includessero

**Tabella 4.1:** Elenco dei determinanti di fragilità scartati ordinati per la prevalenza.

<b>Variabile</b>	<b>Frequenza assoluta</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
Ulcera peptica	6	0.003
Necrosi epatica	13	0.006
Enfisema polmonare	54	0.025
Bronchiectasie	106	0.049
Infiammazione pelvica (femminile)	126	0.059
Pielonefrite	153	0.071
Sordomutismo	196	0.091
Malattia vascolare periferica (PVD)	320	0.149
Epatite cronica	320	0.149
Epatite alcolica	480	0.224
Cecità	584	0.272
Cirrosi epatica	606	0.283
Gastroenterite	671	0.313
Alzheimer	688	0.321
Angina	927	0.432
Osteopatie	986	0.460
Epatite virale	1666	0.777
Infarto del miocardio	1743	0.813
Frattura del collo del femore	1939	0.904

anche i fattori protettivi non si starebbe più misurando la regressione dello stato di salute. La stima della misura di associazione è stata calcolata a partire da delle tabelle di contingenza  $2 \times 2$ , come la Tabella 3.1, mettendo in relazione un singolo *outcome* con ogni determinate di fragilità. Per le variabili con più di due livelli si è utilizzata come misura di associazione l'*Odds Ratio* della classe più alta rispetto quella più bassa. Inoltre, per il calcolo della misura associata all' *outcome* demenza e disabilità si è utilizzata la sola sotto-popolazione di soggetti che, rispettivamente, non hanno una diagnosi di demenza o non hanno già sviluppato una disabilità. Nella Tabella A.3 sono riportate le stime della

misura di associazione e il rispettivo intervallo di confidenza al 95%. Sono definiti come fattori protettivi i determinanti di fragilità che hanno un *Odds Ratio* significativamente minore di uno, ossia l'estremo superiore dell'intervallo di confidenza è minore di uno. Uno dei vantaggi associati all'utilizzo di questa nuova proposta per il calcolo dell'indicatore di fragilità è la possibilità di differenziare i marcatori di fragilità per ogni *outcome*. A seguito di questa analisi sono state escluse le seguenti variabili:

- per l'*outcome* morte: artropatie, cancro (Follow-Up), ipercolesterolemia e iperlipidemia e neoplasie (Follow-Up);
- per l'*outcome* rottura del femore: neoplasie (Follow-Up), ipercolesterolemia e iperlipidemia e malattie del sistema genito-urinario;
- per l'*outcome* insorgenza di demenza: cancro (Follow-Up), ipercolesterolemia e iperlipidemia e neoplasie (Follow-Up);

L'unica eccezione a questa regola è per il sesso. Il genere del soggetto ha un effetto diverso tra i vari outcome e l'essere donna risulta un fattore protettivo rispetto l'ospedalizzazione. Poiché, però, in alcuni indicatori proposti in letteratura questo determinante era stato escluso per questo motivo, in questa analisi si è scelto di mantenere la variabile per studiarne l'impatto sulla misura finale.

L'ultimo passaggio della selezione preliminare dei determinanti di fragilità è quello di escludere le variabili che non aggiungono ulteriore informazione rispetto a quelle già a disposizione. Tra le variabili presenti nel database vi è il numero di accessi in Pronto Soccorso che racchiude il numero di tutti gli accessi con codici diversi, per cui, nelle analisi successive si è scelto di considerare solo questa, escludendo il numero di accessi separato per ogni codice di ingresso (bianco, verde, giallo e rosso).

Dopo una prima scrematura, i possibili marcatori di fragilità sono differenziati rispetto all'evento avverso. Nello specifico, per la morte si considerano 43 possibili determinati, per la rottura del femore 45, per l'accesso al pronto soccorso in codice rosso, l'ospedalizzazione e l'insorgenza di disabilità 47 e per l'insorgenza di demenza 44. Per le fasi successive, la selezione delle variabili esplicative è stata effettuata separatamente per ogni *outcome*. A partire da questa prima selezione, sono state stimate delle *Random Forest* con 2000 alberi, con lo scopo di costruire una graduatoria delle variabili esplicative in base

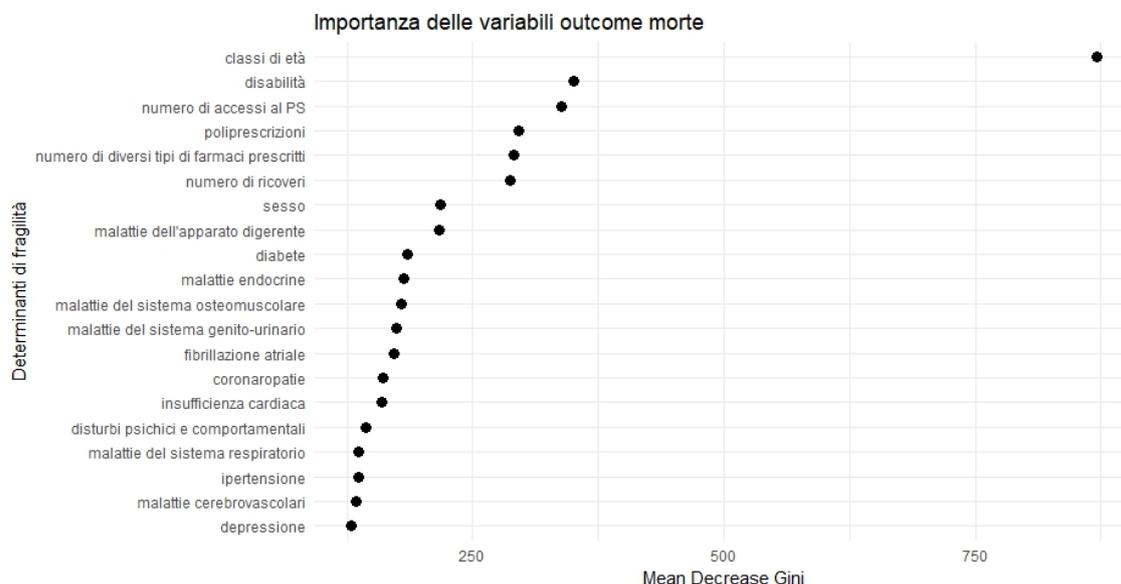
all'importanza nel prevedere. Si è scelto di stimare dei modelli con un numero elevato di alberi per fare in modo che la bassa prevalenza di alcuni determinanti di fragilità non permettesse ai determinanti stessi di entrare tra i possibili candidati per la costruzione della regola di classificazione. Per quanto riguarda il numero di variabili selezionate ad ogni split si è scelto di lasciare il valore di default senza svolgere una fase di regolazione in quanto questo valore è progettato per mantenere un buon equilibrio tra la riduzione della devianza e un buon livello di diversità degli alberi (Louppe, 2015). Anche per il campionamento *bootstrap* si è lasciato il valore di base, utilizzando il 63.2% delle osservazioni per la fase di stima e le restanti per la costruzione l'insieme dell'*out-of-bag*.

Nonostante questo, non sempre i valori di default sono quelli più indicati per ogni specifico caso di studio, tuttavia, tale decisione è giustificata dal fatto che questi modelli sono stati utilizzati esclusivamente per generare una classifica dei determinanti di fragilità e non sono il metodo utilizzato per la classificazione dei soggetti. Per cui si lascia il miglioramento di questa procedura ad eventuali sviluppi futuri. Le osservazioni utilizzate per la costruzione dei modelli sono differenti per gli *outcome* di cui è investigata l'insorgenza: la demenza e la disabilità.

A tale scopo gli individui che presentano già una diagnosi di demenza o di disabilità nei due anni precedenti al 2018, non sono considerati soggetti a rischio, per cui non forniscono ulteriore informazione nel prevedere questi due esiti. In questo modo per la demenza sono esclusi 4659 individui e per la disabilità 50161. Sempre per questo motivo, tra i possibili determinanti di fragilità la sono state escluse le variabili esplicative che rispettivamente colgono tale condizione.

Da questo punto dell'analisi in poi è stato suddiviso l'insieme di dati in due parti, uno di stima e uno di verifica. Il primo verrà utilizzato per stimare tutti i modelli necessari per la costruzione dell'indicatore. Sul secondo verrà calcolato l'indicatore e su di esso si valuteranno le capacità dell'indicatore nell'identificare i soggetti fragili. Il 75% delle osservazioni è stato utilizzato come insieme di stima e il 25% come insieme di verifica. Per ogni *outcome* viene quindi stimata una *Random Forest* differente e sulla base della misura di importanza stimata da questo modello si è generata la selezione delle variabili utilizzando i due approcci proposti nel Capitolo 3.

**Figura 4.1:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'*outcome* morte attraverso il *mean decrease impurity*.



#### 4.1.1 Outcome morte

La *Random Forest* viene stimata su 156739 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Il modello così stimato genera varie misure di importanza tra cui il *mean decrease accuracy* (MDA) e il *mean decrease impurity* (MDI). Il primo calcolato come descritto nel Capitolo 3 attraverso la permutazione delle variabili, il secondo calcolando il decremento medio dell'indice di Gini dovuto all'utilizzo di una particolare variabile negli split. Queste due misure generano un *ranking* leggermente differente tra le variabili. Il primo caso genera una distribuzione più uniforme e robusta, grazie al metodo di permutazione delle variabili (Hastie et al., 2008). Nonostante questo, MDA genera alcuni valori negativi elevati per alcune variabili, come la classe di età e il diabete. Poiché questo risultato è di difficile interpretazione, si è scelto di utilizzare l'altra misura di importanza per la costruzione dei cluster. Dalla Figura 4.1 è possibile analizzare la distribuzione della misura di importanza, dove l'età, la disabilità e il numero di farmaci poli-prescritti sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la risposta.

Sulla base della distribuzione della misura di importanza, riportata nella parte di sinistra della Figura 4.1, è stata svolta una *cluster analysis* ipotizzando che i determinanti di fragilità che hanno un valore elevato di questa misura provengano da una distribuzio-

**Tabella 4.2:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* morte.

N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-549.69	-557.22	-524.21	-531.73	-539.25	-546.77	-532.51
Omoschedastico	-549.69	-513.71	-516.21	-524.00	-533.93	-540.88	-553.90

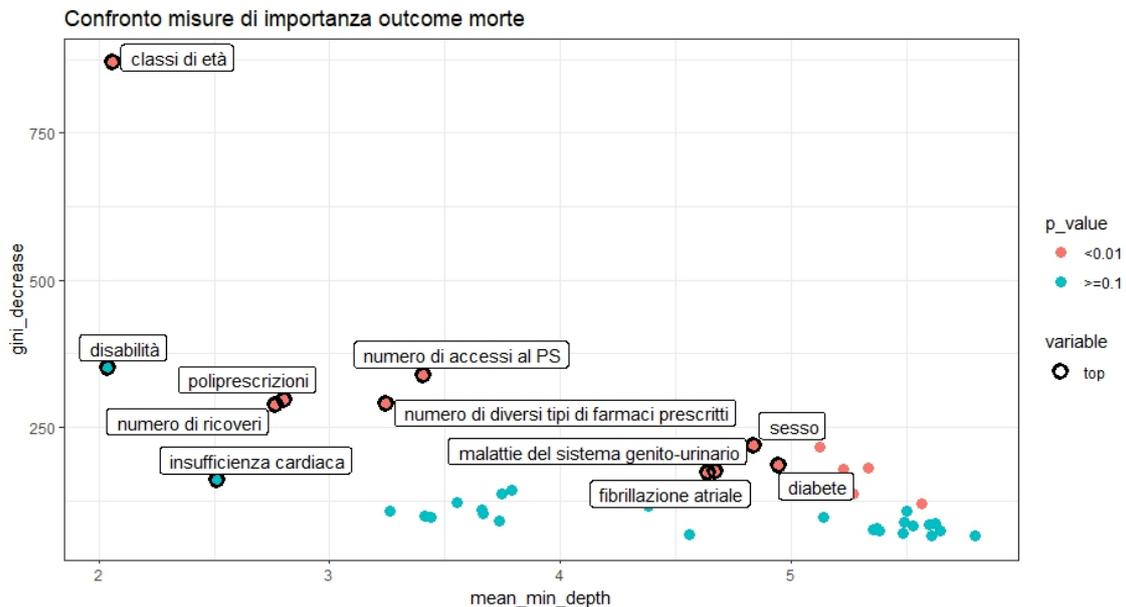
ne differente rispetto quelli che hanno un valore basso. L'analisi individua la presenza di due gruppi, ossia individua due distribuzioni differenti. Il numero di cluster è stato identificato scegliendo il modello con il valore più basso del BIC<sup>1</sup>. Nella Tabella 4.2 sono riportate le misure al variare del numero di gruppi e in base all'ipotesi imposta alle varianze delle distribuzioni (omoschedasticità o eteroschedasticità). La distribuzione da cui provengono le variabili con valori elevati della misura di importanza si distribuisce come una normale  $\mathcal{N}(345.07, 38475.84)$ , mentre l'altra distribuzione è anch'essa una normale  $\mathcal{N}(113.69, 1395.17)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno composto da 35 variabili e uno composto da 8 variabili. La suddivisione è riassunta nella Tabella A.4 dove le variabili provenienti dalla distribuzione con valori alti della misura di importanza sono assegnate alla classe "alta importanza", mentre le altre nella classe "bassa importanza".

Come secondo metodo per selezionare i determinanti di fragilità si applica il test binomiale sul numero di volte che ogni variabile è utilizzata come split. Come descritto nel Capitolo 3, si è ipotizzato che questa variabile sia correlata con la misura di importanza dei determinanti. A favore di questa ipotesi si è calcolata la correlazione tra le due misure, che risulta pari a 0.77, per cui è plausibile ipotizzare che le due misure si muovano nella medesima direzione. Nonostante questo risultato, come descritto nel Paragrafo 3.1.3, vi sono alcune variabili che presentano buoni valori in alcune misure di rilievo per la diagnostica della *Random Forest*, come il valore medio di profondità raggiunto da ogni singolo determinante, ma che non risultano significative al test e quindi sono escluse. Alcune di queste sono le malattie del sistema nervoso, la disabilità e il cancro attivo.

Per l'evento avverso morte sono quindi state selezionate le seguenti variabili:

<sup>1</sup> Il Criterio di Informazione Bayesiano (BIC) è un metodo bayesiano utilizzato per la selezione di modelli ed impone una penalizzazione sulla log-verosimiglianza del modello in funzione del numero di parametri e del numero di osservazioni.

**Figura 4.2:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'*outcome* morte.

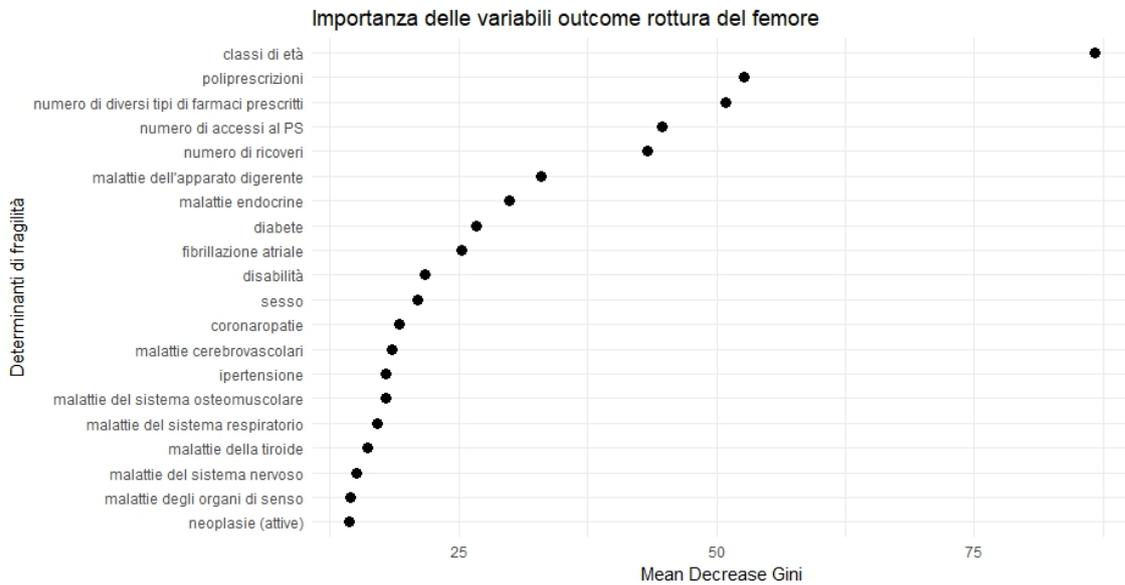


- selezione attraverso la *cluster analysis*: classe di età, malattie dell'apparato digerente, disabilità, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso;
- selezione attraverso il test binomiale: classe di età, diabete, malattie dell'apparato digerente, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipertensione, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso, malattie della tiroide, malattie del sistema genito-urinario.

#### 4.1.2 Outcome rottura del femore

La *Random Forest* viene stimata su 156739 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Dalla Figura 4.3 è possibile analizzare la distribuzione delle misura di importanza e si osserva che l'età, la disabilità e il numero dei gruppi di farmaci utilizzati sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la risposta.

**Figura 4.3:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'*outcome* rottura del femore attraverso il *mean decrease impurity*.



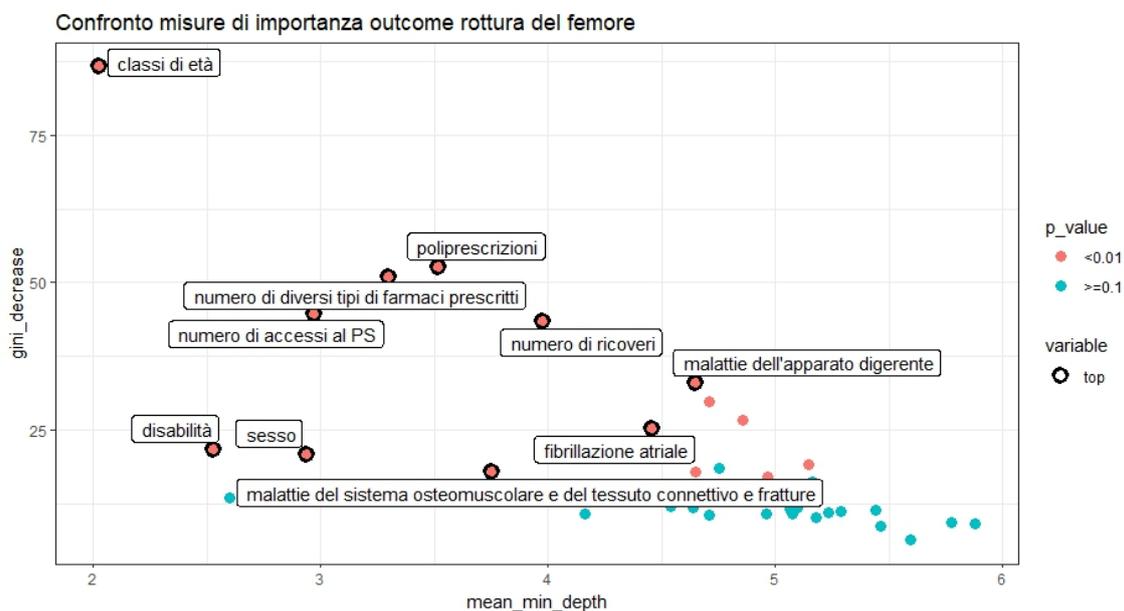
**Tabella 4.3:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* rottura del femore.

N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-370.77	-349.89	-357.46	-365.03	-372.60	-380.17	-387.74
Omoschedastico	-370.77	-323.45	-327.94	-339.21	-348.58	-356.70	-363.52

Sulla base della distribuzione della misura di importanza, riportata nella Figura 4.3 è stata svolta una *cluster analysis* che individua la presenza di due gruppi. Come per l'*outcome* morte, il numero di cluster è stato identificato scegliendo il modello con il valore più basso del BIC. Nella Tabella 4.3 sono riportate le misure al variare del numero di gruppi e al variare dell'ipotesi imposte sulla varianza delle distribuzioni. La distribuzione da cui provengono le variabili con valori elevati della misura di importanza si distribuisce come una normale  $\mathcal{N}(38.29, 329.00)$ , mentre l'altra distribuzione è anch'essa una normale  $\mathcal{N}(13.02, 9.29)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno composto da 33 variabili e uno composto da 11 variabili. La selezione delle variabili è riassunta nella Tabella A.4.

Per l'utilizzo del secondo metodo della selezione dei determinanti di fragilità è stata verificata preliminarmente la correlazione del numero di volte che ogni variabile è utiliz-

**Figura 4.4:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'outcome frattura del femore.

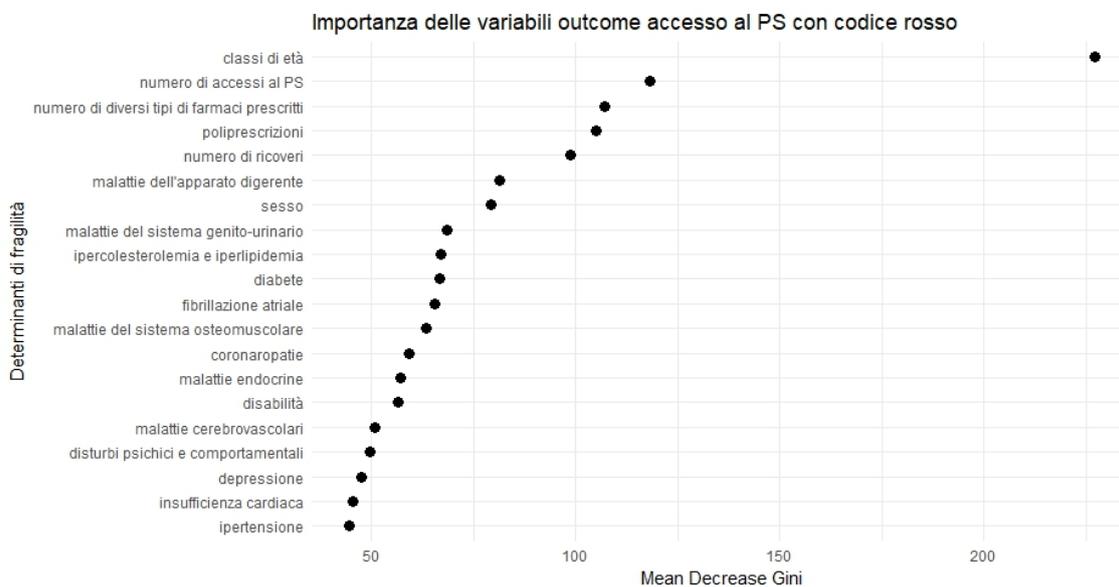


zata come split rispetto la misura di importanza. Osservando una correlazione pari a 0.95 si è applicato il test per identificare le variabili più importanti nella previsione della frattura del femore. Anche in questo contesto vi sono alcune variabili che potrebbero essere delle buone candidate per la previsione dell'evento avverso, ma che non sono selezionate dal test binomiale, come la frattura generica e la depressione, si veda la Figura 4.4.

Per l'evento avverso frattura del femore sono selezionate le seguenti variabili:

- selezione attraverso la *cluster analysis*: classe di età, diabete, malattie dell'apparato digerente, disabilità, malattie endocrine, fibrillazione atriale, numero di accessi al PS, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, sesso;
- selezione attraverso il test binomiale: classe di età, coronaropatie, diabete, malattie dell'apparato digerente, disabilità, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipertensione, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al PS, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, malattie del sistema respiratorio, sesso.

**Figura 4.5:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'*outcome* accesso al PS con codice rosso attraverso il *mean decrease impurity*.



### 4.1.3 Outcome accesso al Pronto Soccorso con codice rosso

La *Random Forest* viene stimata su 156739 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Dalla Figura 4.5 è possibile analizzare la distribuzione delle misura di importanza e si osserva che l'età, la disabilità e il numero di accessi al pronto soccorso nei due anni precedenti (2016 e 2017) sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la risposta.

Sulla base della distribuzione della misura di importanza, riportata nella Figura 4.5 è stata svolta una *cluster analysis* che individua la presenza di due gruppi. Nella Tabella 4.4 sono riportati i valori del BIC al variare del numero di gruppi e al variare delle ipotesi sulla varianza delle distribuzioni. Scegliendo il numero di gruppi che genera il valore più piccolo del BIC, vengono identificate le seguenti distribuzioni: quella da cui provengono le variabili con valori elevati della misura di importanza si distribuisce come una normale  $\mathcal{N}(99.37, 2294.67)$ , mentre l'altra distribuzione è anch'essa una normale  $\mathcal{N}(37.35, 180.88)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno composto da 40 variabili e uno composto da 7 variabili (si veda la Tabella A.4).

**Tabella 4.4:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* accesso al Pronto Soccorso con codice rosso.

N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-477.15	-459.05	-466.75	-474.45	-482.15	-474.96	-482.66
Omoschedastico	-477.15	-456.61	NA	-474.27	-483.88	-490.40	-500.43

Come per gli *outcome* precedenti si è testata la correlazione tra il numero di volte che un possibile determinante di fragilità è stato utilizzato come split con il numero medio di riduzione dell'indice di Gini. Data una correlazione pari a 0.93, si è ritenuta soddisfatta l'ipotesi che si possa utilizzare la prima misura come surrogato della seconda. Anche in questo caso vi sono delle variabili che vengono escluse da test binomiale, ma che in realtà potrebbero essere importanti in quanto in altre misure hanno valori alti (si veda la Figura 4.6), come la disabilità o la depressione.

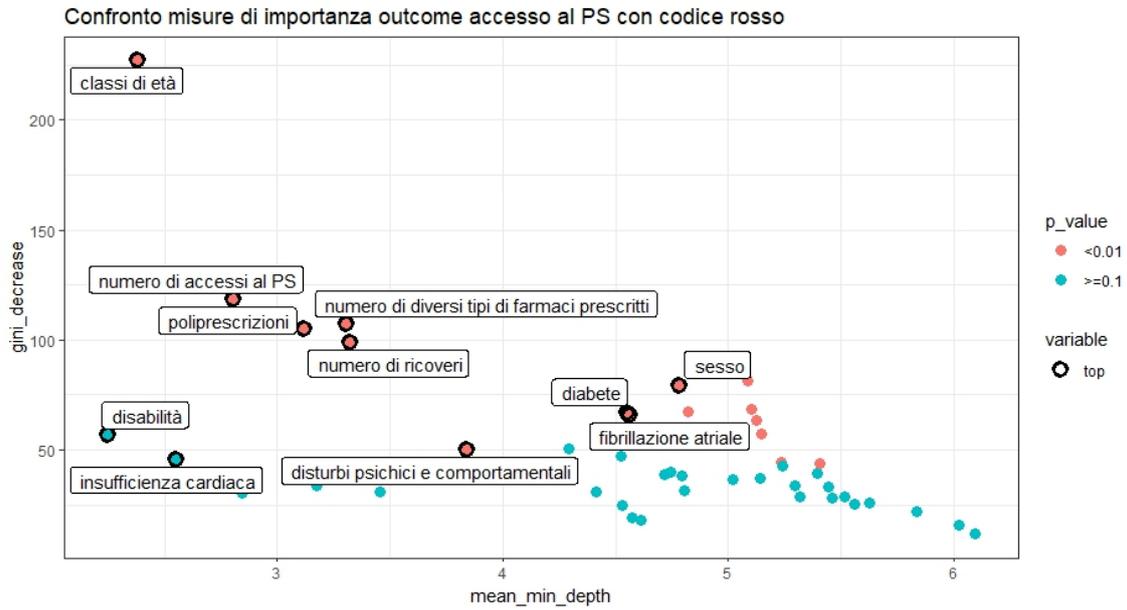
Per l'evento avverso accesso al Pronto Soccorso con codice rosso:

- selezione attraverso la *cluster analysis*: classi di età, malattie dell'apparato digerente, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso;
- selezione attraverso il test binomiale: classi di età, coronaropatie, diabete, malattie dell'apparato digerente, disturbi psichici e comportamentali, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipercolesterolemia e iperlipidemia, ipertensione, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso, malattie della tiroide, malattie del sistema genito-urinario.

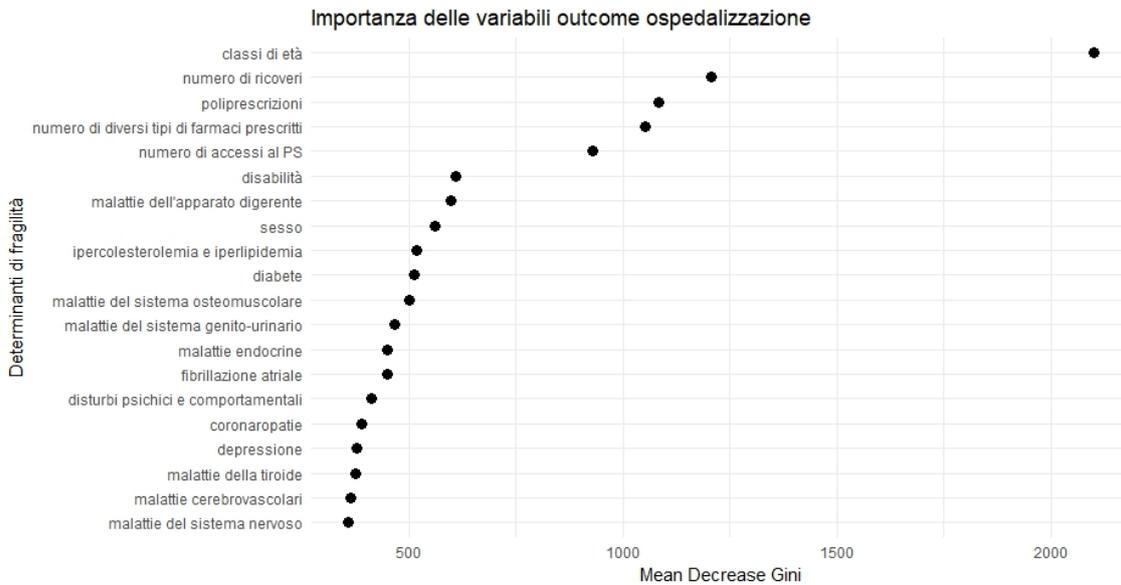
#### 4.1.4 Outcome ospedalizzazione

La *Random Forest* viene stimata su 156739 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Dalla Figura 4.7 è possibile analizzare la distribuzione della misura di importanza, dove l'età, il numero di ricoveri nei due anni precedenti e il numero di farmaci poli-prescritti sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la risposta.

**Figura 4.6:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'outcome accesso al Pronto Soccorso con codice rosso.



**Figura 4.7:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'outcome ospedalizzazione attraverso il *mean decrease impurity*.



La prima selezione delle variabili è stata svolta a partire dalla distribuzione della misura di importanza riportata nella Figura 4.7 (b) rilevando la presenza di due gruppi a

**Tabella 4.5:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* ospedalizzazione.

N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-690.17	-697.83	-676.67	-684.37	-692.07	-699.77	-707.47
Omoschedastico	-690.17	-648.82	-655.75	-664.25	-667.89	-679.54	-688.53

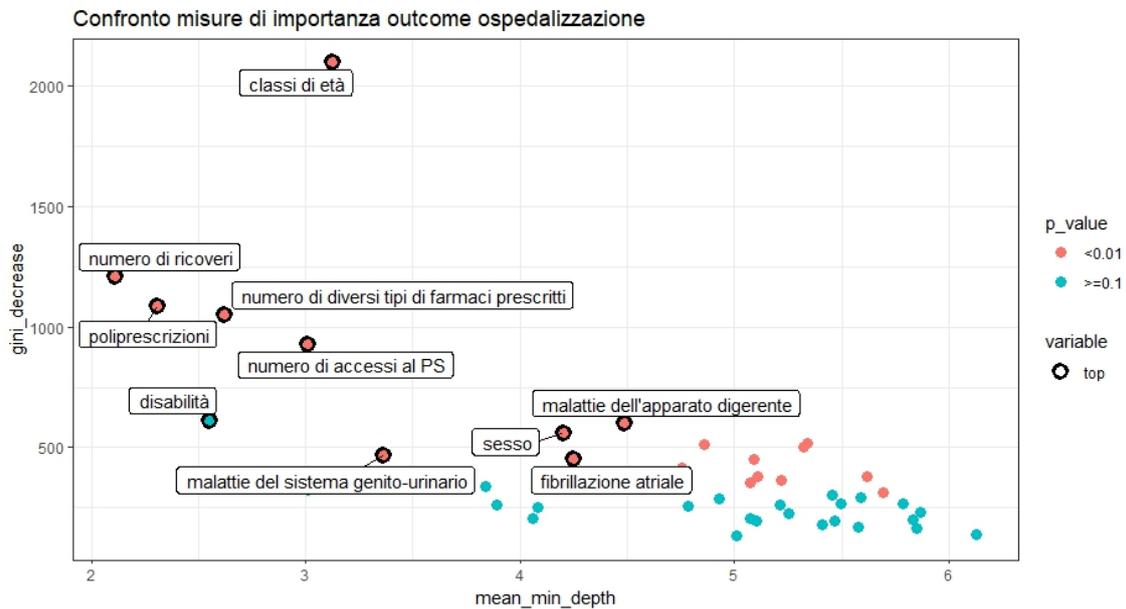
seguito di una *cluster analysis*. Si riportano nella Tabella 4.5 i valori del BIC al variare del numero di gruppi e al variare delle ipotesi sulla varianza delle distribuzioni utilizzati per decidere la miglior suddivisione. Scegliendo il numero di gruppi che genera il valore più piccolo del BIC, vengono identificate le seguenti distribuzioni: quella da cui provengono le variabili con valori elevati della misura di importanza si distribuisce come una normale  $\mathcal{N}(1135.79, 185293.48)$ , mentre l'altra distribuzione è anch'essa una normale  $\mathcal{N}(318.99, 13829.36)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno composto da 42 variabili e uno composto da 5 variabili (si veda la Tabella A.4).

La correlazione tra il numero di volte che un possibile determinante di fragilità è stato utilizzato come split e il numero medio di riduzione dell'indice di Gini è 0.88. Per cui si è utilizzato il test per individuare dei possibili determinanti di fragilità che prevedessero l'ospedalizzazione di un individuo. Anche in questo caso vi sono delle variabili che vengono escluse da test binomiale che in realtà potrebbero essere importanti (si veda la Figura 4.8), tra cui vi è la disabilità.

Per l'evento avverso ospedalizzazione:

- selezione attraverso la *cluster analysis*: classi di età, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri;
- selezione attraverso il test binomiale: classi di età, coronaropatie, malattie cerebrovascolari, depressione, diabete, malattie dell'apparato digerente, disturbi psichici e comportamentali, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipercolesterolemia e iperlipidemia, ipertensione, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri,

**Figura 4.8:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'outcome ospedalizzazione.



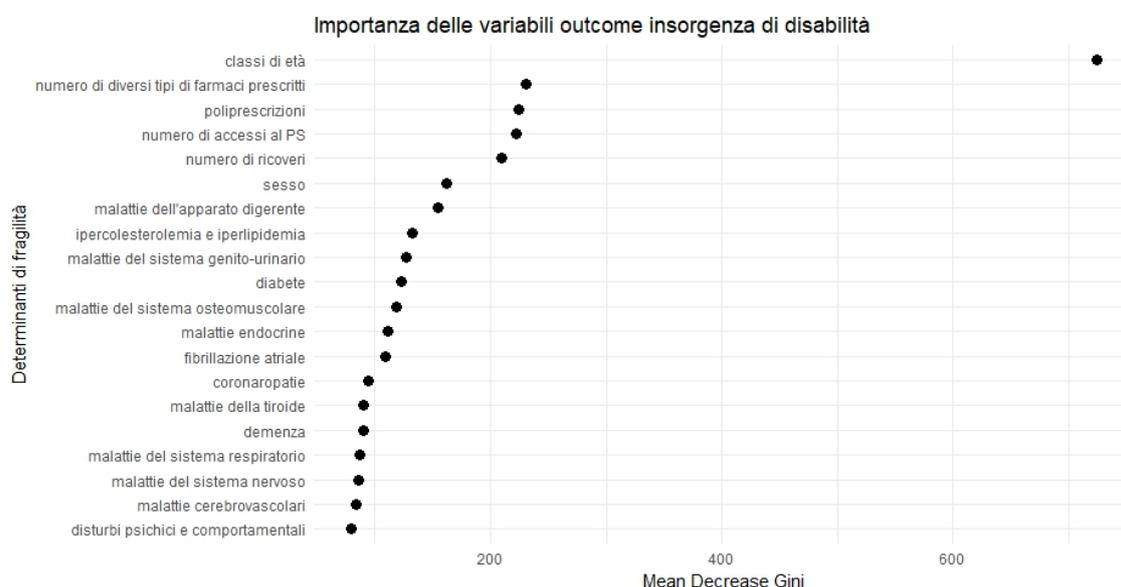
malattie degli organi di senso, sesso, malattie della tiroide, malattie del sistema genito-urinario.

#### 4.1.5 Outcome insorgenza di disabilità

La *Random Forest* viene stimata su 106578 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Dalla Figura 4.9 è possibile analizzare la distribuzione della misura di importanza, dove l'età, la disabilità e il numero dei gruppi di farmaci utilizzati sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la risposta.

A partire dalla distribuzione della misura di importanza riportata nella Figura 4.9 (b) si è svolta una *cluster analysis* che ha rilevato la presenza di due gruppi. Si riportano nella Tabella 4.6 i valori del BIC al variare del numero di gruppi e al variare delle ipotesi sulla varianza delle distribuzioni utilizzati per decidere la miglior suddivisione. Vengono identificate, quindi, due distribuzioni, quella da cui provengono le variabili con valori elevati della misura di importanza che si distribuisce come una normale  $\mathcal{N}(1135.79, 249.61)$ , e quella delle variabili con valori bassi che è una normale  $\mathcal{N}(69.15, 30604.93)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno

**Figura 4.9:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'*outcome* insorgenza di disabilità attraverso il *mean decrease impurity*.



**Tabella 4.6:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* insorgenza di disabilità.

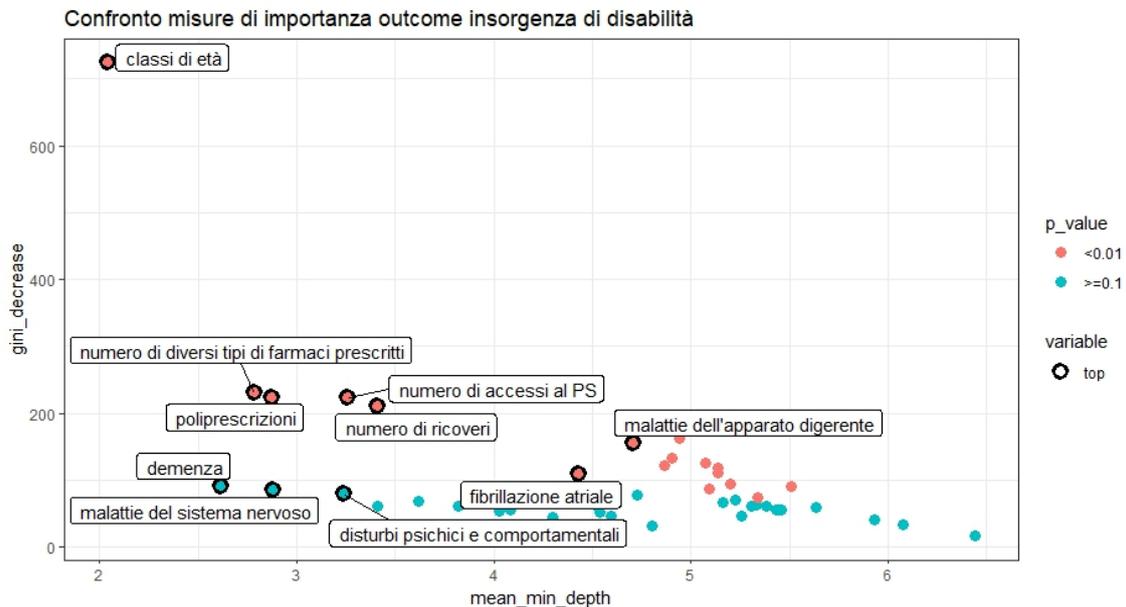
N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-567.21	-574.88	-525.32	-532.98	-540.63	-548.29	-555.93
Omoschedastico	-567.21	-514.42	-518.00	NA	NA	-546.91	-551.55

composto da 39 variabili e uno composto da 7 variabili (si veda la Tabella A.4).

Anche in questo caso l'ipotesi di utilizzare il numero di volte che un possibile determinante di fragilità è stato utilizzato come split al posto della misura di importanza è confermata da una correlazione tra le due misure di 0.81. Per cui si è utilizzato il test per individuare dei possibili determinanti di fragilità. Come per i precedenti *outcome* si è svolta anche un'analisi confrontando i risultati del test con altre misure di importanza e, osservando la 4.10, si conclude che alcune variabili come le malattie del sistema nervoso o la diagnosi di demenza non entrano nella selezione anche se in altre misure di importanza sono tra quelle più rilevanti.

Per l'evento avverso indorgenza di disabilità:

**Figura 4.10:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'*outcome* insorgenza di disabilità.

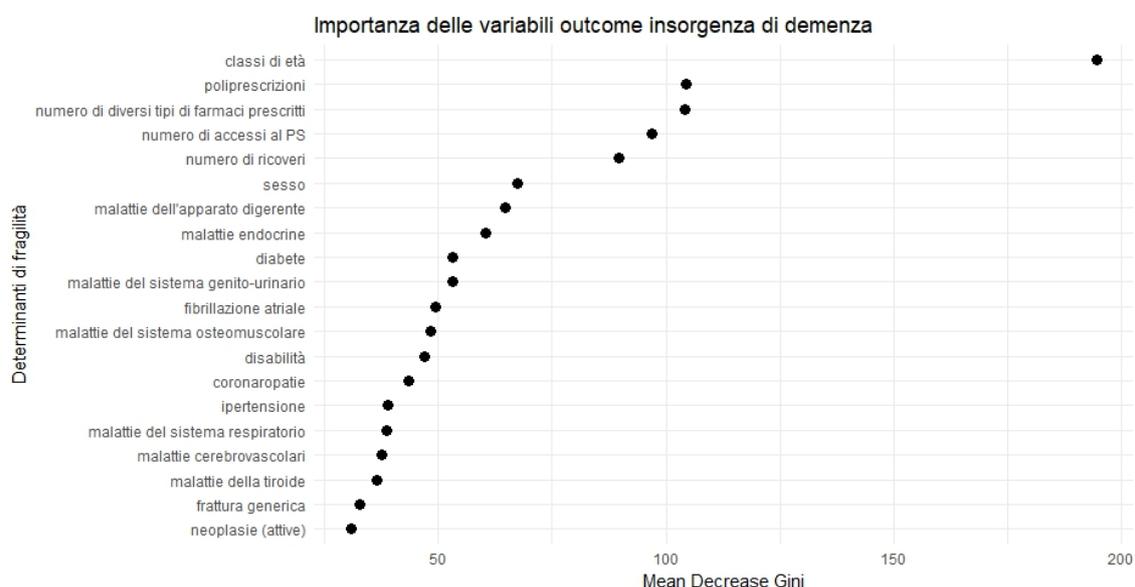


- selezione attraverso la *cluster analysis*: classi di età, malattie dell'apparato digerente, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso;
- selezione attraverso il test binomiale: classi di età, coronaropatie, diabete, malattie dell'apparato digerente, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipercolesterolemia e iperlipidemia, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, malattie del sistema respiratorio, malattie degli organi di senso, sesso, malattie della tiroide, malattie del sistema genito-urinario.

#### 4.1.6 Outcome insorgenza di demenza

La *Random Forest* viene stimata su 152080 osservazioni ed ad ogni split vengono valutati 6 possibili determinanti. Dalla Figura 4.11 è possibile analizzare la distribuzione della misura di importanza, dove l'età, il numero dei gruppi di farmaci utilizzati e il numero di farmaci poli-prescritti sembrano essere tra le variabili più importanti nel prevedere la

**Figura 4.11:** Misura di importanza dei determinanti di fragilità per l'*outcome* insorgenza di demenza attraverso il *mean decrease impurity*.



**Tabella 4.7:** Bayesian Information Criterion (BIC) per l'*outcome* insorgenza di demenza.

N. di gruppi	1	2	3	4	5	6	7
Eteroschedastico	-429.53	-417.01	-424.53	-432.05	-439.57	-447.10	-454.62
Omoschedastico	-429.53	-396.89	-398.09	-406.06	-412.72	-419.32	-425.66

risposta.

Dopo aver effettuato una *cluster analysis* sulla base della distribuzione della misura di importanza, riportata in Figura 4.11 (b), è stata rilevata la presenza di due gruppi. Nella Tabella 4.7 sono presenti i valori del BIC al variare del numero di gruppi e al variare delle ipotesi sulla varianza delle distribuzioni. Scegliendo di gruppi che genera il valore più piccolo del BIC si stima le seguenti distribuzioni: una per le variabili con valori elevati della misura di importanza, una normale  $\mathcal{N}(74.17, 1579.57)$  e una per le variabili con valori bassi  $\mathcal{N}(27.03, 42.33)$ . Sulla base di questa classificazione i marcatori di fragilità vengono suddivisi in due gruppi: uno composto da 29 variabili e uno composto da 14 variabili (si veda la Tabella A.4).

Come per gli altri casi, prima di applicare il test è stata verificata la correlazione tra il

numero di volte che un possibile determinante di fragilità è stato utilizzato come split e il numero medio di riduzione dell'indice di Gini. Avendo un valore pari è 0.93 si è utilizzato il test per individuare dei possibili determinanti di fragilità che prevedessero l'ospedalizzazione di un individuo. Anche in questo caso vi sono delle variabili che vengono escluse da test binomiale che in realtà potrebbero essere importanti (si veda la Figura 4.12), tra cui vi sono la disabilità e le malattie del sistema nervoso.

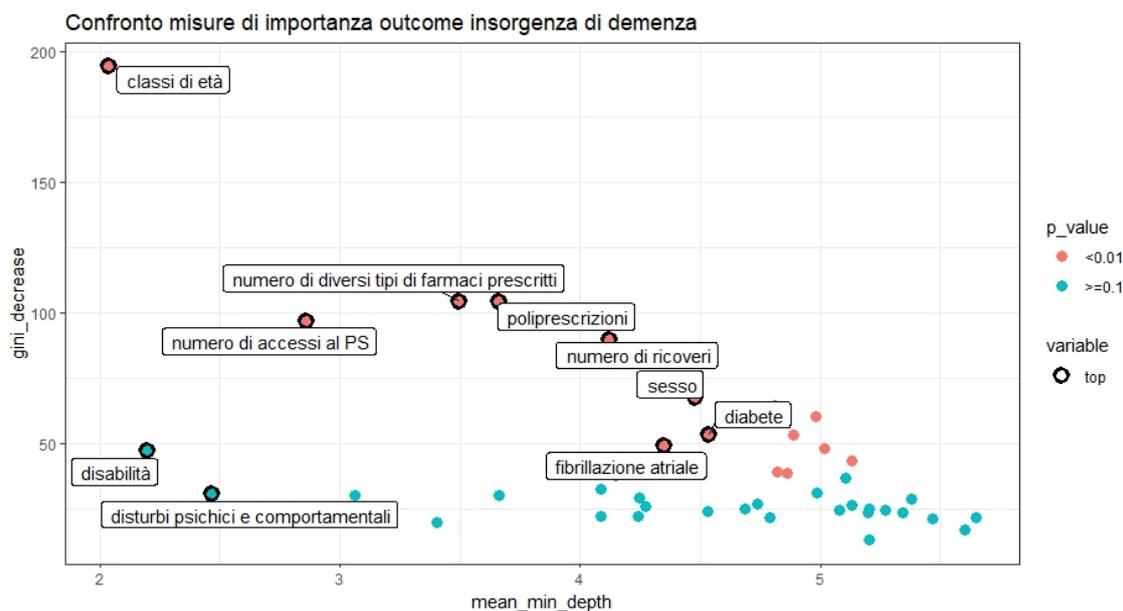
Per l'evento avverso insorgenza di demenza:

- selezione attraverso la *cluster analysis*: classi di età, coronaropatie, diabete, malattie dell'apparato digerente, disabilità, malattie endocrine, fibrillazione atriale, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, sesso, malattie del sistema genito-urinario;
- selezione attraverso il test binomiale: classi di età, coronaropatie, diabete, malattie dell'apparato digerente, malattie endocrine, fibrillazione atriale, ipertensione, malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di diversi tipi di farmaci prescritti, numero di ricoveri, malattie del sistema respiratorio, sesso, malattie del sistema genito-urinario.

Entrambe le metodologie utilizzate presentano dei limiti. Per quanto riguarda la selezione con la *cluster analysis* la metodologia effettua una selezione troppo drastica e, a livello interpretativo, i possibili marcatori di fragilità che vengono selezionati non sono tra i principali determinanti noti in letteratura. Le variabili selezionate con questo metodo sono comprese nella selezione effettuata con il test binomiale, ad eccezione della disabilità per l'*outcome* morte e demenza per cui è stata aggiunta a posteriori per garantirne l'inclusione. Per questo motivo, nelle fasi successive, quando ci si riferisce alla selezione delle variabili si allude alla sola selezione effettuata con il test.

È bene sottolineare che le *Random Forest* sono state stimate su tutto l'insieme di stima. Questo genera un elevato sbilanciamento delle osservazioni per ogni evento avverso: la prevalenza degli *outcome* nell'insieme di dati è molto bassa. Questo potrebbe non garantire una corretta classificazione degli individui attraverso questo metodo. Poiché è di principale interesse individuare i determinanti più influenti, anche con basse prevalenze,

**Figura 4.12:** Confronto di alcune misure di importanza dei determinanti di fragilità nel prevedere l'*outcome* insorgenza di demenza.



si è ritenuto più importante analizzare un gruppo più elevato di individui. Come difesa di questa tecnica, è stata svolta una riduzione dell'insieme di stima per ogni *outcome* bilanciando le osservazioni, stimando nuovamente i modelli ed effettuando la selezione delle variabili attraverso il test binomiale. Questo metodo ha generato pressoché la medesima selezione descritta precedentemente. Per cui potrebbe essere interessante sviluppare altre metodologie per gestire in modo più efficiente il problema dello sbilanciamento delle osservazioni e generare una selezione delle variabili più accurata.

## 4.2 La costruzione dell'indicatore di fragilità

Dopo aver identificato i determinanti di fragilità specifici per ogni evento avverso, si procede con la stima della regola di classificazione. Poiché si è interessati a individuare l'effetto dei marcatori di fragilità su ogni *outcome* si è deciso di utilizzare un modello che possa fornire una semplice interpretazione dei risultati, ovvero il modello logistico. In questa fase è di fondamentale importanza la suddivisione dei dati in due insiemi, quello di stima e quello di verifica. Infatti, sul primo verranno stimati i modelli e i parametri necessari per la costruzione dell'indicatore, mentre il secondo verrà utilizzato solo per ve-

rificare e valutare le capacità dell'indicatore. Se per ogni *outcome* si avesse a disposizione un numero di osservazioni sufficientemente ampio, per la stima dei parametri sarebbe ideale suddividere ulteriormente l'insieme di stima in due parti, uno dedicato alla stima del modello logistico e l'altro di convalida per il calcolo dei parametri. Essendo, però, in presenza di *outcome* con bassa prevalenza in popolazione, non è possibile effettuare questa divisione, per cui si è scelto di procedere attraverso una metodologia simile alla *cross validation*. Non si esegue una vera e propria *cross validation* in quanto il modello non è stimato di volta in volta nei sottogruppi, ma si tiene costante quello costruito su tutto l'insieme di dati. Questo perché al termine della procedura si vuole ottenere un solo modello per la stima degli *outcome* nell'insieme di verifica. Per cui, si ricorre alla *cross validation* esclusivamente per stimare la sensibilità e la specificità della regola di classificazione. Ogni modello di regressione logistica è stimato in maniera indipendente per ogni *outcome* e, per affrontare il problema dello sbilanciamento della variabile risposta, si effettua un sotto campionamento dell'insieme di stima. Il nuovo campione di dati contiene tutte le osservazioni che hanno verificato l'evento avverso per cui si vuole costruire la regola di classificazione e contiene un sotto-insieme delle osservazioni che non lo hanno verificato. L'insieme finale di stima avrà il 20% delle osservazioni con valore pari a uno nella variabile risposta e il restante 80% avranno valore pari a zero. Si è scelta questa proporzione di dati per evitare di perdere troppa informazione riguardante i determinanti di fragilità che hanno prevalenze basse in popolazione.

Una sintesi di come sono utilizzati i dati è riportata nella Figura 4.13 e la procedura di stima dell'indicatore può essere riassunta nelle seguenti fasi:

1. Si sceglie l'*outcome* per cui si vuole stimare la regola di classificazione;
2. Si bilancia l'insieme di stima sotto-campionando le osservazioni che non verificano l'evento avverso di interesse;
3. Si stima il modello di regressione logistica su tutto l'insieme di stima;
4. Si testa la capacità previsiva del modello di regressione logistica dividendo il campione di stima in dieci gruppi e in ognuno di essi si stimano la sensibilità e la specificità del modello;
5. La stima finale di sensibilità e specificità è data dalla media dei valori calcolati al

- punto precedente;
6. Si utilizza la Formula 3.24 per calcolare i parametri  $\alpha$  e  $\gamma$  necessari per la costruzione dell'indicatore;
  7. Si applica la regola di classificazione all'insieme di verifica e si individua la classe predetta dal modello;
  8. Si ripete il procedimento per tutti gli eventi avversi;
  9. Sostituendo nella Formula 3.25 e 3.26 i valori appena calcolati si ottiene il punteggio dell'indicatore.

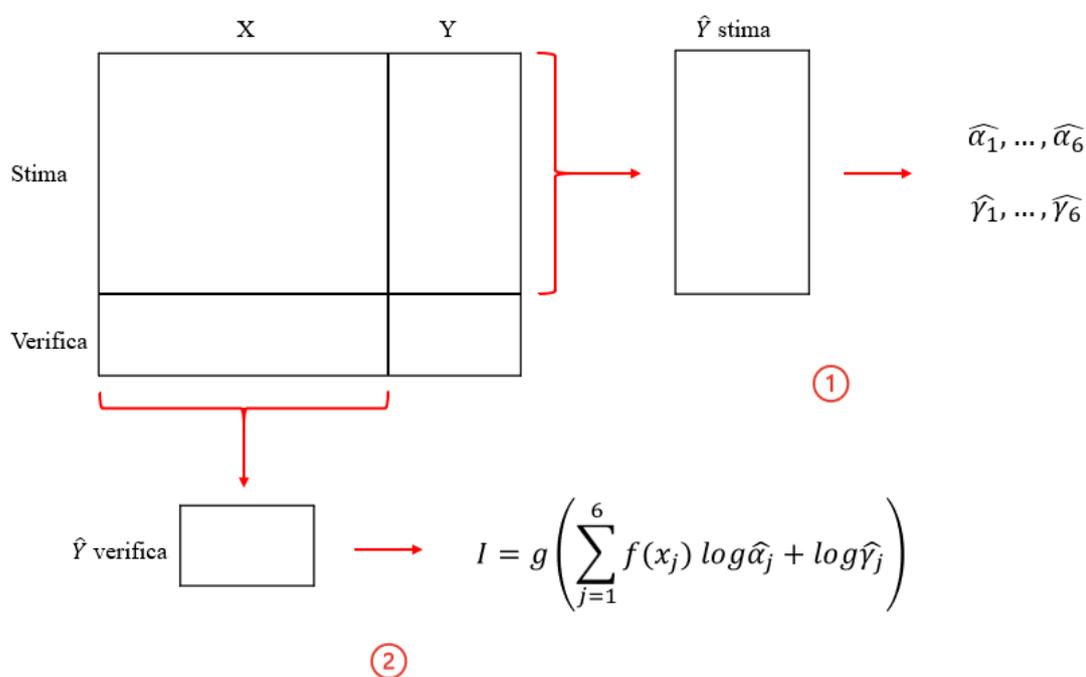
Per come sono costruiti i modelli di regressione logistica e poiché le osservazioni sono tra loro indipendenti, le due ipotesi fondamentali presentate nel Capitolo 3, che sono alla base della costruzione dell'indicatore, sono rispettate. Inoltre, nella metodologia proposta nel Paragrafo 3.2.1, la sensibilità e la specificità dei modelli sono calcolate in funzione del vero valore dell'indicatore. Poiché questo valore non è noto, per ogni modello si è scelto di calcolare le misure di accuratezza rispetto all'evento avverso per cui è stato costruito, in quanto, in un'ottica univariata, ogni *outcome* è considerato una proxy della fragilità stessa.

#### 4.2.1 Approfondimenti sui modelli di regressione logistica

Partendo dal presupposto che tutte le variabili selezionate per ogni *outcome* sono dei fattori rischio in un'analisi univariata, è fondamentale che questo effetto resti tale anche in un contesto multivariato. Infatti, lo scopo dell'indicatore di fragilità è quello di cogliere il deterioramento dello stato di salute e la gravità della condizione fisica, sociale e psicologica di ogni soggetto. Perciò, a seguito della stima dei modelli di regressione logistica, si è svolta un'analisi sui coefficienti stimati. In questa fase sono stati ricercati gli eventuali determinanti di fragilità che, dal contesto univariato a quello multivariato, presentano un'inversione dell'effetto sull'evento avverso, escludendoli nelle fasi successive.

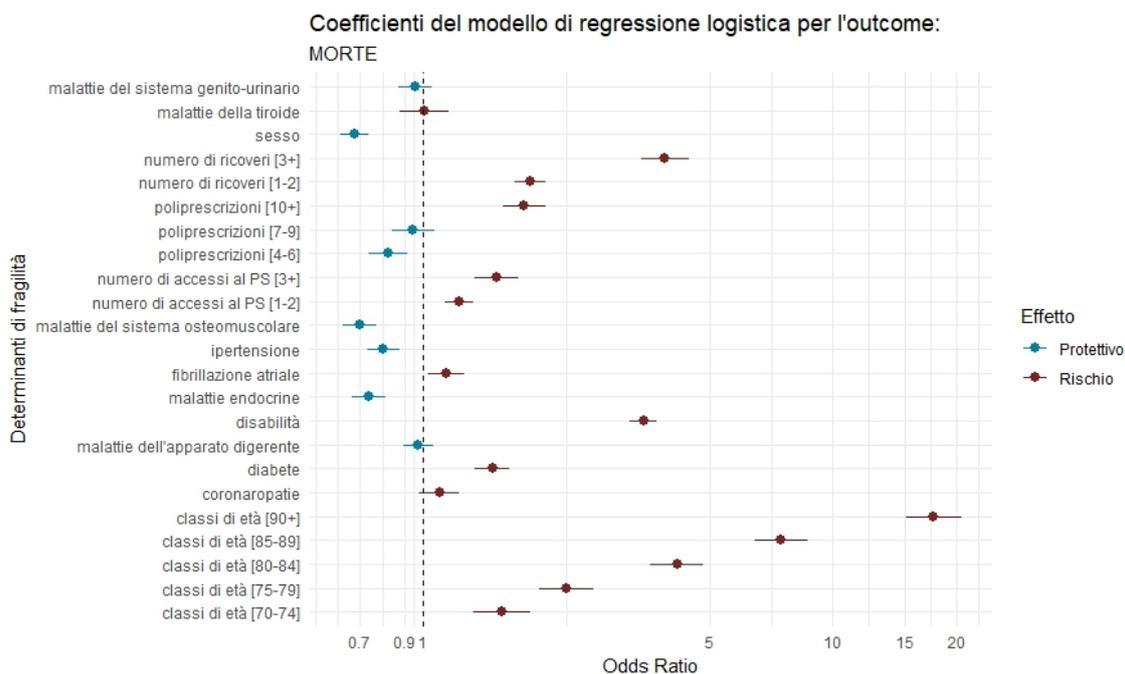
Tra i marcatori di fragilità selezionati nella fase precedente, il sesso è l'unico che non viene sottoposto a tale analisi. Infatti, è noto che al variare dell'*outcome* il sesso può essere sia un fattore di rischio che un fattore protettivo. Considerato che il genere del soggetto non indica una condizione fisica e poiché l'introduzione di tale variabile nella

**Figura 4.13:** Schema di come sono suddivisi i dati per la stima dei modelli e dei parametri di interesse. L'insieme di dati è diviso in due parti: uno di stima e uno di verifica. Su tutto l'insieme di stima sono costruiti i modelli di regressione logistica. Suddividendo l'insieme di stima in dieci parti, sono state calcolate le misure di accuratezza del modello stimato su tutti i gruppi. La media di questi valori costituisce la stima della sensibilità e della specificità del modello stimato, che saranno combinate per calcolare i parametri necessari per la costruzione dell'indicatore (fase 1). Sull'insieme di verifica si calcola la misura dell'indicatore sostituendo i parametri stimati e utilizzando la regola di classificazione per prevedere l'esito di ogni evento avverso (fase 2).



costruzione dell'indicatore è una delle principali novità proposte in questo elaborato, il sesso non viene escluso dalla selezione. Per indagare la relazione tra i determinanti di fragilità si parte dalla matrice di correlazione riportata nella Tabella 4.10. Tra le variabili selezionate nella fase precedente, si nota la presenza di elevata correlazione tra il numero di poliprescrizioni e il numero di tipi diversi di farmaci assunti da un soggetto ( $\rho = 0.89$ ). Questo potrebbe generare un problema nella stima dei relativi coefficienti di regressione. Non potendo, però, scegliere a priori quale dei due determinanti di fragilità includere

**Figura 4.14:** Modello di regressione logistica per l'*outcome* morte. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.



nel modello si è deciso di restare in linea con la selezione effettuata da Brocco (2020) e Silan et al. (2022). Per cui, nel modello finale, verrà considerato solo il numero di poliprescrizioni. Successivamente si è svolta un'analisi separata per ogni *outcome* al fine di ricercare i motivi per cui si verificano i cambiamenti dell'effetto dei determinanti. Per quelle variabili esplicative il cui effetto in un contesto multivariato è protettivo si è svolta un'analisi a ritroso: a partire dal modello univariato con il solo determinante candidato come variabile indipendente, si aggiunge una variabile esplicativa alla volta, partendo da quella maggiormente correlata al marcatore di fragilità indagato, fin quando non si osserva l'inversione dell'effetto.

Il primo *outcome* analizzato è la morte. Il modello di regressione logistica per prevedere la probabilità del suo avvenimento è stato stimato su 29180 osservazioni. I coefficienti stimati in termini di *Odds Ratio* sono riportati in Figura 4.14, dove si osserva che alcuni determinanti di salute sono diventanti dei fattori protettivi. La prima relazione indagata è quella che intercorre tra le malattie dell'apparato digerente e la morte. Sulla base della matrice di correlazione riportata in Tabella 4.10 si osserva che questo determinante di fra-

gilità è maggiormente correlato ( $\rho = 0.29$ ) con il numero di poliprescrizioni, seguita dal numero di ricoveri ( $\rho = 0.26$ ) e il numero di accessi al Pronto Soccorso ( $\rho = 0.17$ ). Partendo dal modello con le sole malattie dell'apparato digerente e inserendo uno alla volta questi tre determinanti di fragilità, si osserva l'inversione di segno. Il motivo di questo effetto potrebbe essere dovuto al fatto che le malattie dell'apparato digerente sono una tra le principali cause di ricovero ospedaliero e di accesso al Pronto Soccorso, soprattutto nelle fasce d'età più anziane (ISTAT, 2020). Successivamente si è indagato il cambiamento dell'effetto delle malattie endocrine. Le variabili indagate sono il diabete ( $\rho = 0.45$ ) e il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.44$ ). Il cambio del verso dell'associazione si ottiene esclusivamente introducendo nel modello entrambi i determinanti. Una ragione di questo effetto potrebbe essere la costruzione della variabile associata alla presenza delle malattie endocrine. Essa, infatti, è una variabile macro, ossia se un soggetto presenta alcune malattie endocrine allora avrà valore unitario in questa variabile.

Tra le malattie indagate vi è anche il diabete. Per cui, nonostante la variabile macro contenga maggiore informazione, l'inclusione di entrambe nel modello genera dei problemi. Per quanto riguarda la relazione con il numero di poliprescrizioni la ragione potrebbe essere simile al caso precedente. Infatti, un soggetto affetto da diverse malattie potrebbe essere costretto ad assumere un maggior numero di farmaci. Da qui il legame tra la presenza di malattie endocrine e il numero di poliprescrizioni. Il determinante analizzato successivamente è la presenza di ipertensione. In questo caso si è osservata una forte correlazione con il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.40$ ) e le malattie endocrine ( $\rho = 0.28$ ). Introducendo solo il numero di poliprescrizioni l'essere affetto da ipertensione perde di significatività nel prevedere l'*outcome*. Se nel modello si aggiungono anche le malattie endocrine non si osserva nessun cambiamento di effetto. Per cui sono stati indagati altri determinanti. Siccome dalla Tabella 4.10 non si osservano ulteriori valori particolarmente elevati di correlazione si è svolta una breve ricerca bibliografica, dove è emerso che la prevalenza di ipertensione aumenta all'aumentare dell'età (Istituto Superiore di Sanità, 2013). Per cui, si è introdotta la variabile età nel modello che, in collaborazione con il numero di poliprescrizioni, genera l'inversione dell'effetto.

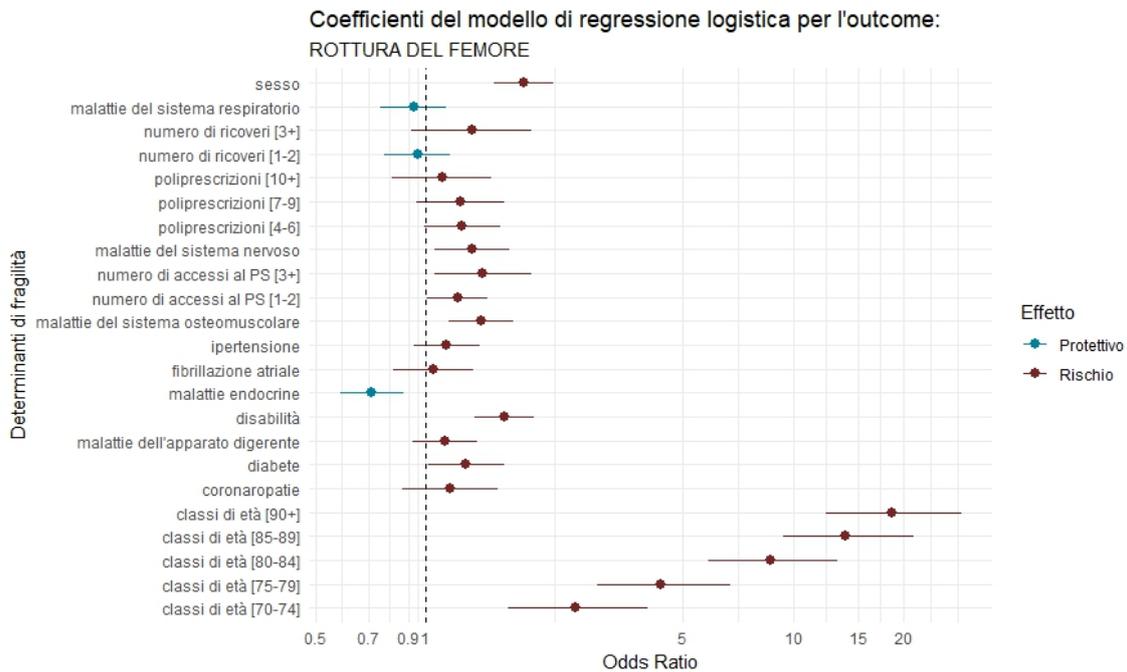
Si è passati poi ad analizzare le malattie dell'apparato osteomuscolare. Questo determinante di fragilità è correlato con il numero di accessi al Pronto Soccorso ( $\rho = 0.31$ ).

Introdurre solo questo determinante nel modello di regressione è sufficiente per modificare l'effetto sull'evento avverso decesso. Questo marcatore di fragilità, infatti, è una variabile macro che rileva la presenza di alcune malattie dell'apparato osteomuscolare e la diagnosi di fratture. Per cui, il motivo di questo effetto è dovuto al fatto che i soggetti sospetti di avere una frattura generica si recano in Pronto Soccorso per verificarne la presenza. Infine si è indagato l'inversione dell'effetto delle malattie del sistema urinario. Per questa variabile non ci sono determinanti di fragilità particolarmente correlati, tutte le correlazioni hanno valori inferiori a 0.2. Per questo è necessaria l'interazione di più determinanti di fragilità per invertirne il verso. Le variabili necessarie sono il numero di ricoveri, il numero di accessi al Pronto Soccorso, il numero di poliprescrizioni, l'età e il sesso.

Analogamente si è svolto lo stesso procedimento anche per tutti gli altri *outcome*. Poiché vi sono alcuni determinanti di fragilità che hanno il medesimo comportamento in relazione agli stessi marcatori di fragilità anche per gli altri eventi avversi, successivamente si riportano solo gli effetti non ancora indagati. Il modello di regressione logistica per prevedere la rottura del femore è stato stimato su 4705 osservazioni ed è riassunto in Figura 4.15. Il primo effetto analizzato che cambia di verso è quello associato alle malattie del sistema respiratorio. Esse sono maggiormente correlate con il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.32$ ) e introducendo solo questa variabile nel modello la relazione si inverte. Come nel caso delle malattie endocrine, la relazione tra le malattie del sistema respiratorio e il numero di poliprescrizioni potrebbe essere dovuta dal fatto che il primo determinante è indicatore della presenza di più di una patologia. Per cui, un soggetto affetto da più malattie del sistema respiratorio potrebbe essere costretto ad assumere un maggior numero di farmaci.

Il modello di regressione logistica per l'*outcome* accesso al pronto soccorso con codice rosso è stato stimato su 10360 osservazioni ed è riassunto in Figura 4.16. Si osserva che, oltre ad alcuni effetti già studiati precedentemente, la presenza di ipercolesterolemia nell'analisi multivariata diventa un fattore protettivo per l'evento avverso. Tra i determinanti maggiormente correlati al determinante di fragilità vi sono le malattie del sistema endocrino ( $\rho = 0.76$ ). Introducendo esclusivamente questa variabile nel modello di regressione univariato si osserva l'inversione dell'effetto. Il motivo di questa relazione è

**Figura 4.15:** Modello di regressione logistica per l'*outcome* rottura del femore. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.

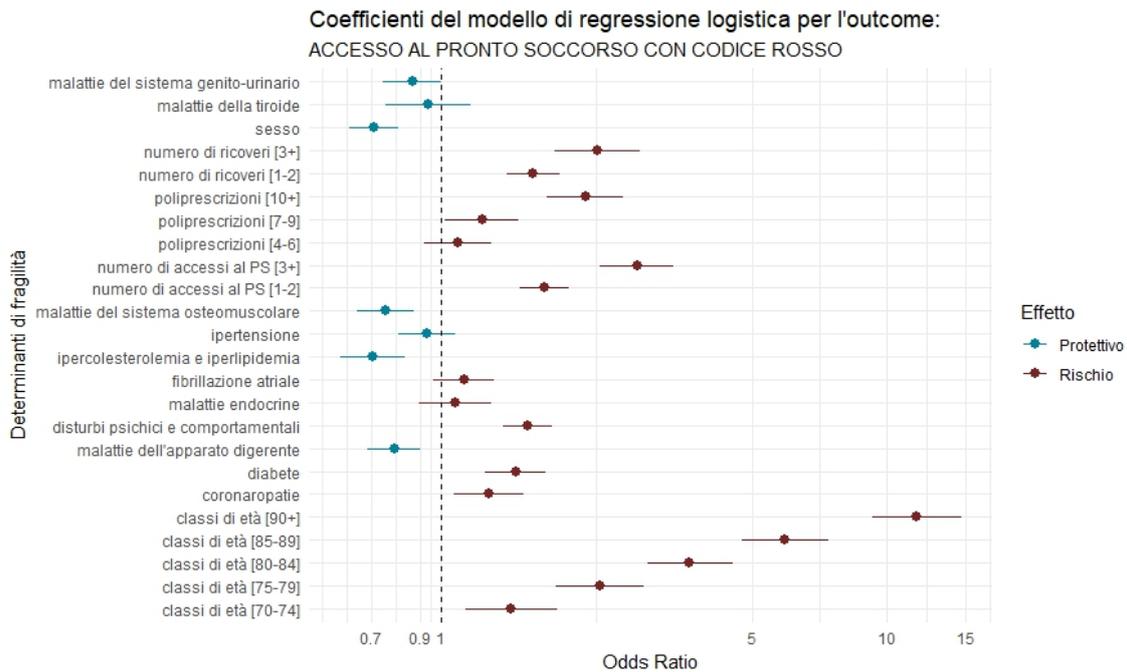


simile a quello tra le malattie endocrine e il diabete. Infatti, l'ipercolesterolemia, il diabete e le malattie della tiroide sono le malattie indagate per la costruzione per la costruzione della variabile macro delle malattie endocrine. Per cui anche il motivo dell'inversione dell'effetto delle malattie alla tiroide è dovuto alla presenza della variabile che misura la presenza di malattie endocrine.

Si è passati poi all'analisi del modello di regressione logistica per l'*outcome* ospedalizzazione. In questo caso il modello è stato stimato su 137075 osservazioni ed è riassunto nella Figura 4.17. Per il determinante di fragilità indicatore delle malattie cerebrovascolari non si è osservato un solo marcatore maggiormente correlato, ma ve ne sono diversi con valori di correlazione intorno a 0.2. Tra questi vi sono il numero di ricoveri ( $\rho = 0.2$ ), il numero di accessi al Pronto Soccorso ( $\rho = 0.16$ ) e il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.13$ ). Come per le malattie del sistema urinario è l'insieme di questi singoli effetti con l'età e il sesso a generare il cambiamento indagato.

Successivamente, ci si è concentrati sulla depressione. Essa è fortemente correlata con i disturbi psichici ( $\rho = 0.90$ ), questo è sufficiente per far cambiare il coefficiente dal

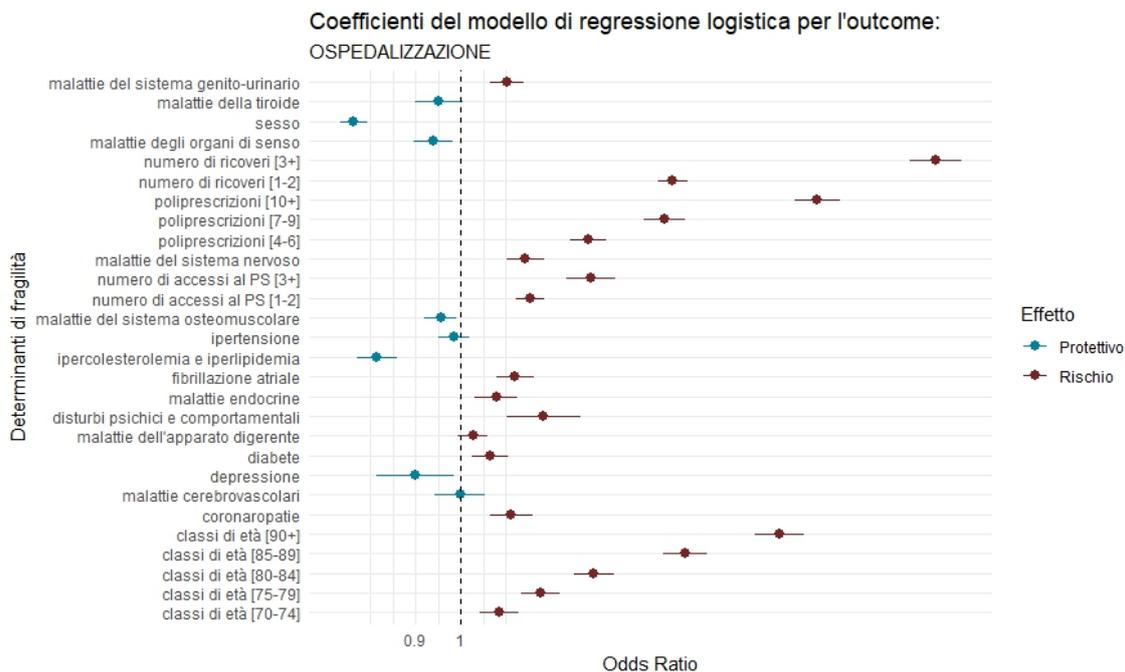
**Figura 4.16:** Modello di regressione logistica per l'*outcome* accesso al Pronto Soccorso con codice rosso. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.



contesto univariato a quello multivariato. Infatti, anche in questo caso la depressione è una patologia tra quelle indagate per costruire la variabile macro che rileva la presenza di diverse malattie psicologiche. Per il determinante di fragilità che rileva la presenza di malattie agli organi di senso si osserva la correlazione più alta con il numero di accessi al Pronto Soccorso e il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.12$ ). Introducendo per primo il numero di farmaci assunti dal paziente si osserva l'inversione della relazione delle malattie degli organi di senso sull'evento avverso. Il motivo potrebbe essere sempre legato al fatto che il determinante di fragilità in questione è una variabile macro, per cui un soggetto che presenta più di una malattia degli organi di senso potrebbe essere costretto ad assumere un numero più elevato di farmaci.

Per l'evento avverso insorgenza di demenza è stato stimato un modello di regressione logistica su 9480 osservazioni, considerando esclusivamente i soggetti che nel 2016 e nel 2017 non avevano già una diagnosi di demenza. Dalla Figura 4.18 si osserva che anche in questo caso vi sono alcuni determinanti di fragilità che sono diventati dei fattori protettivi nel prevedere l'insorgenza di demenza. Tra i marcatori di fragilità non ancora menzionati

**Figura 4.17:** Modello di regressione logistica per l'outcome ospedalizzazione. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.

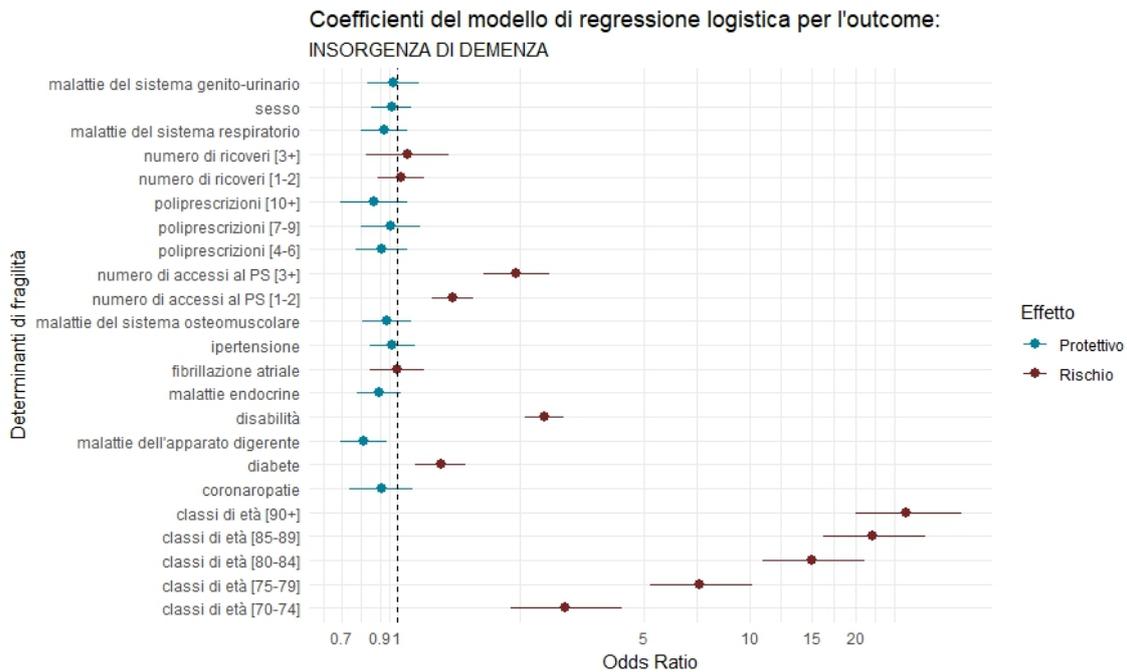


si osserva la coronaropatia. Questa ha una forte correlazione con le malattie endocrine ( $\rho = 0.25$ ) e il numero di poliprescrizioni ( $\rho = 0.24$ ). Il numero di poliprescrizioni da solo è sufficiente per invertire l'effetto del determinante di fragilità sull'evento avverso. Anche in questo contesto il motivo potrebbe essere dovuto dal fatto che il determinante indagato è una variabile intermedia, per cui racchiude la diagnosi di più di una patologia.

Infine, per l'insorgenza di disabilità si è stimato un modello di regressione logistica su 29285 osservazioni. Come per l'insorgenza di demenza, sono stati considerati i soli soggetti che non presentavano già la diagnosi e i risultati sono riportati in Figura 4.19. I coefficienti di regressione che cambiano di segno fanno riferimento a determinanti già analizzati nei modelli precedenti e i marcatori di fragilità che ne causano la variazione sono quelli già indagati, per cui si riporta alle conclusioni tratte precedentemente.

Questa analisi permette di concludere che, se nella selezione dei determinanti di fragilità per uno specifico evento avverso rientrano sia le variabili che rilevano la presenza di singole patologie che la variabile con livello di aggregazione più alto che ne rileva la concomitanza, allora gli effetti dei determinanti di fragilità potrebbero subire dei cambia-

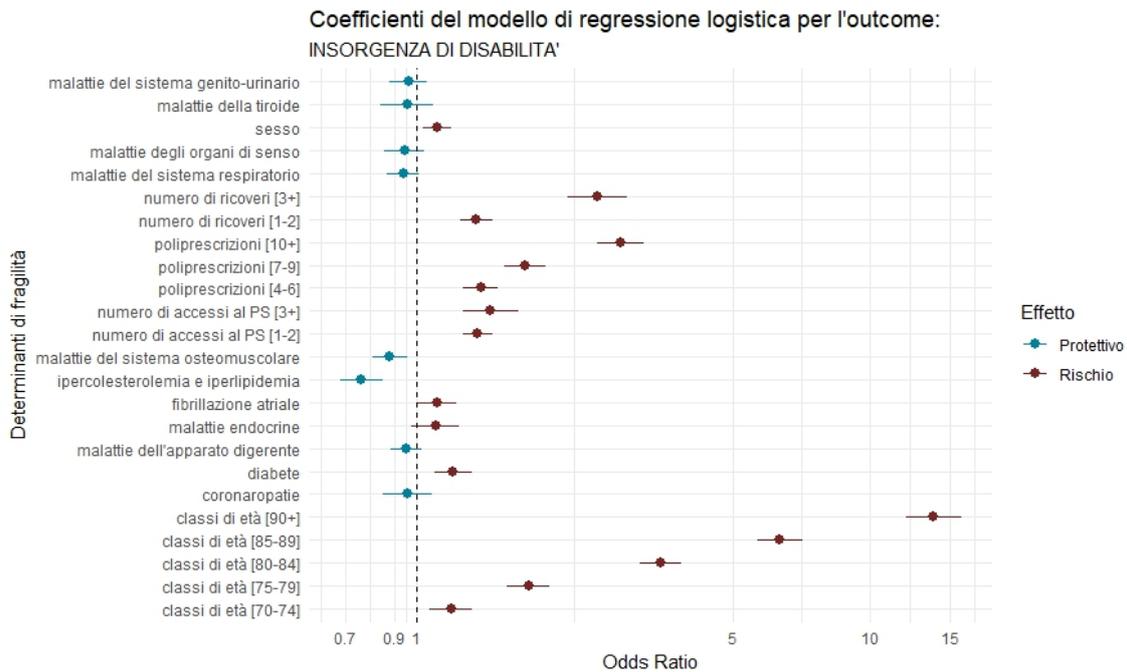
**Figura 4.18:** Modello di regressione logistica per l'*outcome* insorgenza di demenza. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.



menti rispetto a quelli stimati nelle analisi univariate. Per questo motivo, per restare in linea con l'obiettivo iniziale, si è scelto di eliminare dal modello tutti i determinanti per cui, in un contesto multivariato, si osserva un effetto protettivo nei confronti dell'evento avverso analizzato. Nella costruzione dell'indicatore di fragilità si tengono, dunque, solo i determinanti che hanno un effetto di rischio sull'*outcome*, ossia che hanno l'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza maggiore di uno. Per le variabili categoriali a più livelli si è scelto di includere quelle per cui almeno un livello è un fattore di rischio. A seguito di queste considerazioni, la selezione finale delle variabili è la seguente:

- *outcome* morte: classe di età, diabete, disabilità, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;
- *outcome* rottura del femore: classe di età, diabete, disabilità, malattie del sistema osteomuscolare, numero di accessi al Pronto Soccorso, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;
- *outcome* accesso al Pronto Soccorso con codice rosso: classe di età, coronaropatie, diabete, disturbi psichici e comportamentali, numero di accessi al Pronto Soccorso,

**Figura 4.19:** Modello di regressione logistica per l'*outcome* insorgenza di disabilità. I coefficienti di regressione sono riportati sotto forma di *Odds Ratio*.



poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;

- *outcome* ospedalizzazione: classe di età, coronaropatie, diabete, disturbi psichici e comportamentali, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di ricoveri, sesso e malattie del sistema urinario;
- *outcome* insorgenza di demenza: classe di età, diabete, disabilità, numero di accessi al Pronto Soccorso e sesso;
- *outcome* insorgenza di disabilità: classe di età, diabete, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;

Per ogni evento avverso si riporta in Tabella 4.8 la stima dell'effetto dei determinanti selezionati è espresso come *Odds Ratio*.

È possibile osservare che, per ogni *outcome*, l'età è il determinante con il maggiore effetto rischio, ossia all'aumentare dell'età aumenta anche il rischio di sviluppare gli eventi avversi. Inoltre, il genere donna è un fattore protettivo per gli eventi avversi morte,

rottura del femore e ospedalizzazione e un fattore di rischio l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso e l'insorgenza di disabilità. Non si osserva un effetto significativo, invece, per l'insorgenza di demenza. I determinanti di fragilità associati agli *outcome* insorgenza di disabilità e insorgenza di demenza sono quelli che hanno risentito maggiormente della selezione. Infatti, alla fine del processo solo cinque variabili sono utilizzate per prevedere l'insorgenza di demenza e sette per prevedere quella di disabilità. Questa eccessiva selezione potrebbe ridurre le capacità dell'indicatore nel cogliere la presenza di questi due eventi avversi e quindi non riuscire ad identificare come fragili alcuni soggetti che in realtà potrebbero essere dei buoni candidati. Confrontando la selezione effettuata in questo elaborato con quella proposta da Brocco (2020) si osserva che questo metodo non riesce a cogliere e rilevare l'importanza di alcune patologie note in letteratura come causa dell'insorgenza di demenza. Tra le più rilevanti rientrano le malattie del sistema nervoso e i disturbi psichici e comportamentali. Per cui, non considerando nel modello questi determinanti di fragilità, ci si aspetta che l'indicatore proposto non riesca a rilevare ed individuare i soggetti affetti da queste patologie come potenziali soggetti fragili.

#### 4.2.2 Aggregazione

Dopo aver stimato i modelli di regressione logistica, si procede con la stima dei parametri  $\alpha$  e  $\gamma$ . Come descritto nel Paragrafo 4.2 si suddivide l'insieme di stima in dieci gruppi e, considerando un gruppo alla volta, per ogni soggetto si prevede la probabilità del verificarsi di ogni singolo evento avverso associando all'individuo valore unitario se tale probabilità è maggiore o uguale di 0.5 e zero se è minore. Confrontano i valori predetti con i veri valori di ogni soggetto, si calcola la capacità previsiva dei modelli in ogni gruppo attraverso le misure di sensibilità e di specificità. Sostituendo nella Formula 3.24 la media aritmetica di tali misure si ottiene la stima dei parametri riportata in Tabella 4.9. Si osserva come i modelli stimati nel complesso hanno delle buone capacità di classificare correttamente gli individui rispetto ogni *outcome*. Gli unici modelli che presentano delle basse misure di accuratezza sono quelli per l'ospedalizzazione e l'insorgenza di disabilità, indice del fatto che non si è riusciti ad identificare al meglio il sottogruppo di determinanti che permettono di discriminare al meglio i soggetti affetti da tali eventi avversi. Si hanno ora tutti gli elementi necessari per il calcolo dell'indicatore.

**Tabella 4.8:** Stima di modelli di regressione logistica con la selezione finale dei determinanti di fragilità: *Odds Ratio* e significatività al livello  $\alpha = 0.05$ .

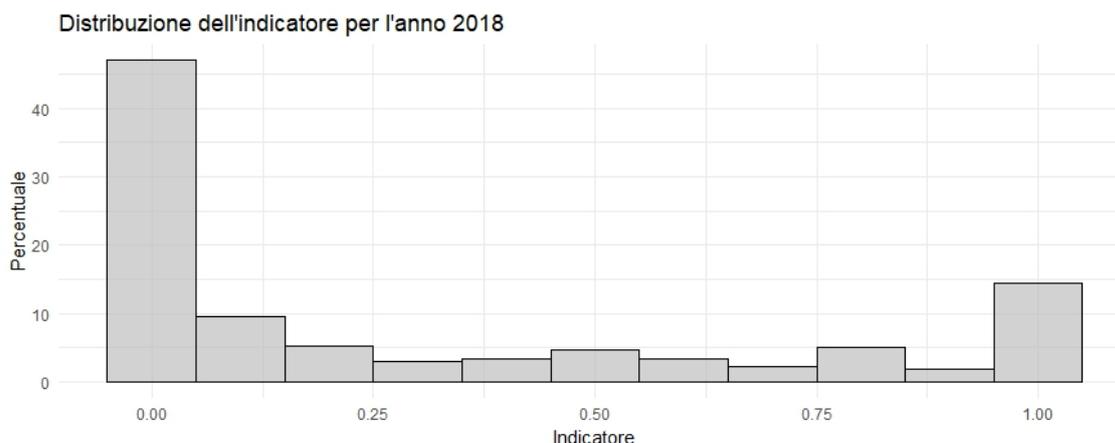
Variabili	Morte	Rosso	Femore	Ospedalizzazione	Demenza	Disabilità
	OR	OR	OR	OR	OR	OR
Classi di età [70-74]	1.53 *	2.58 *	1.42 *	1.09 *	2.93 *	1.19 *
Classi di età [75-79]	2.17 *	4.44 *	2.24 *	1.19 *	6.88 *	1.75 *
Classi di età [80-84]	3.97 *	8.86 *	3.54 *	1.36 *	14.30 *	3.43 *
Classi di età [85-89]	7.22 *	14.24 *	6.00 *	1.69 *	21.22 *	6.34 *
Classi di età [90+]	17.45 *	19.24 *	12.20 *	2.15 *	26.94 *	14.00 *
Coronaropatie			1.16	1.07 *		
Diabete	1.28 *	1.09	1.47 *	1.07 *	1.20 *	1.21 *
Disabilità		1.62 *			2.48 *	
Disturbi psichici e comportamentali			1.57 *	1.11 *		
Fibrillazione atriale	1.14 *			1.14 *		1.14 *
M. del sistema osteomuscolare		1.39 *				
N. accessi al Pronto Soccorso [1-2]	1.16 *	1.22 *	1.64 *	1.17 *	1.36 *	1.33 *
N. accessi al Pronto Soccorso [3+]	1.35 *	1.45 *	2.53 *	1.35 *	1.88 *	1.39 *
M. del sistema nervoso		1.32 *		1.17 *		
Poliprescrizioni [4-6]	0.71 *	1.22	0.99	1.30 *		1.32 *
Poliprescrizioni [7-9]	0.77 *	1.20	1.06	1.53 *		1.57 *
Poliprescrizioni [10+]	1.37 *	1.05	1.70 *	2.16 *		1.43 *
N. ricoveri [1-2]	1.72 *	0.96	1.51 *	1.64 *		1.31 *
N. ricoveri [3+]	3.55 *	1.41	1.97 *	3.05 *		2.40 *
Sesso	0.66 *	1.41 *	0.71 *	0.68 *	0.99	1.12 *
M. sistema urinario	3.43 *			1.13 *		

**Tabella 4.9:** Stima della sensibilità e della specificità dei modelli di regressione logistica e stima dei parametri necessari per la costruzione dell'indicatore di fragilità.

Outcome	Sensibilità	Specificità	Alpha	Gamma
Morte	0.78	0.80	14.18	1.07
Accesso PS codice rosso	0.75	0.73	8.31	0.95
Rottura femore	0.77	0.69	7.59	0.83
Ospedalizzazione	0.58	0.69	3.12	1.15
Insorgenza disabilità	0.66	0.73	5.22	1.12
Insorgenza demenza	0.77	0.72	8.62	0.87

La costruzione dell'indicatore viene svolta sull'insieme di verifica, in quanto si vuole testare la capacità previsiva dell'indicatore su un nuovo insieme di dati. Si utilizzano, quindi, i modelli di regressione precedentemente stimati per prevedere la *label* associa-

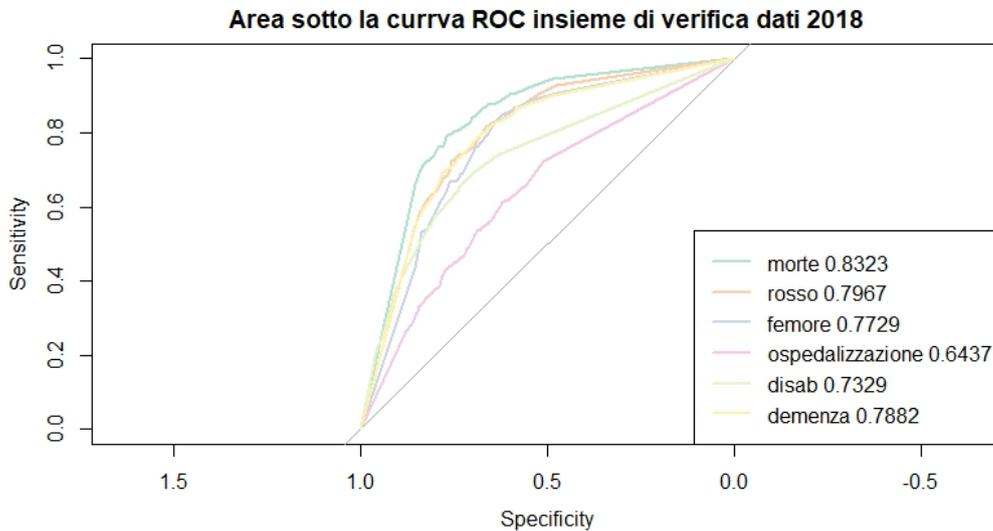
**Figura 4.20:** Distribuzione dell'indicatore di fragilità nell'insieme di verifica per i dati del 2018.



ta ad ogni evento avverso e attraverso le Formule 3.25 e 3.26 si aggregano le etichette per il calcolo dell'indicatore. Sull'insieme dei dati di verifica l'indicatore si distribuisce come riportato in Figura 4.20, con valore mediano pari a 0.09 e media di 0.31, evidenziando un'elevata percentuale di soggetti associati a valori bassi dell'indicatore. Infatti, il 47.05% degli individui hanno valore uguale a zero e questi soggetti sono prevalentemente individui con meno di 75 anni e ipoteticamente non hanno ancora sviluppato le patologie che rientrano nel calcolo dell'indicatore. Mentre il 14.5% dei soggetti ha valore pari a uno, prevalentemente donne con più di 85 anni. Il valore medio dell'indicatore nelle donne è 0.33, mentre per gli uomini è di 0.28 per cui sembrerebbe che le donne assumano valori più elevati dell'indicatore, ma standardizzando la misura per l'età la situazione si inverte.

Come spiegato in precedenza, il nuovo metodo di aggregazione per la costruzione dell'indicatore è basato sul fatto che gli individui fragili hanno una maggiore suscettibilità agli esiti negativi correlati alla condizione di fragilità stessa. Quindi, per valutare se l'indicatore riesce a descrivere correttamente la fragilità si è svolta un'analisi per indagare la sua capacità nel prevedere il realizzarsi di ogni *outcome*. L'indicatore è associato a un'elevata AUC rispetto a cinque esiti (0.83 per la morte, 0.80 per l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso, 0,77 per la rottura del femore, 0.73 per l'insorgenza di disabilità e 0.79 per l'insorgenza di demenza), come illustrato nella Figura 4.21. L'unica

**Figura 4.21:** Curve ROC dei valori dell'indicatore di fragilità relative ai sei *outcome* e rispettivo AUC.



eccezione è l'ospedalizzazione (AUC = 0.64), il cui motivo potrebbe essere legato al fatto che tra le principali cause di ospedalizzazione vi sono i traumatismi (ISTAT, 2020), concetto associato alla fragilità ma non solo. In questi termini, quindi, l'indicatore proposto sembra essere in linea con altri indicatori già presenti in letteratura, come ad esempio quello di Silan et al. (2022) e Brocco (2020), per cui il nuovo metodo di aggregazione sembra cogliere correttamente il concetto di fragilità. Resta ora da capire quali siano i soggetti che non vengono classificati correttamente dall'indicatore e a tal proposito nel Capitolo 5 sono riportate delle analisi approfondite.

**Tabella 4.10:** Matrice di correlazione dei determinanti di salute che rientrano nella selezione dei determinanti di fragilità.

	Coronaropatie	M. cerebro-vascolari	Depressione	Diabete	M. apparato digerente	Disabilità	Disturbi psichici	M. endocrine	Fibrillazione atriale	Ipercolesterolemia	Iipertensione
Coronaropatie	1.00	0.08	0.01	0.11	0.10	0.11	0.01	0.25	0.05	0.31	0.18
M. cerebrovascolari	0.08	1.00	0.08	0.05	0.08	0.13	0.08	0.12	0.08	0.12	0.09
Depressione	0.01	0.08	1.00	0.02	0.08	0.18	0.92	0.06	0.03	0.04	0.06
Diabete	0.11	0.05	0.02	1.00	0.04	0.11	0.03	0.46	0.04	0.26	0.17
M.apparato digerente	0.10	0.08	0.08	0.04	1.00	0.12	0.08	0.10	0.06	0.07	0.09
Disabilità	0.11	0.13	0.18	0.11	0.12	1.00	0.21	0.12	0.13	0.05	0.13
Disturbi psichici	0.01	0.08	0.92	0.03	0.08	0.21	1.00	0.06	0.03	0.03	0.05
M. endocrine	0.25	0.12	0.06	0.46	0.10	0.12	0.06	1.00	0.08	0.76	0.28
Fibrillazione atriale	0.05	0.08	0.03	0.04	0.06	0.13	0.03	0.08	1.00	0.05	0.16
Ipercolesterolemia	0.31	0.12	0.04	0.26	0.07	0.05	0.03	0.76	0.05	1.00	0.25
Iipertensione	0.18	0.09	0.06	0.17	0.09	0.13	0.05	0.28	0.16	0.25	1.00
M. sistema osteomuscolare	-0.00	0.04	0.09	-0.00	0.08	0.12	0.09	0.03	0.04	0.00	0.03
N. accessi al PS	0.09	0.16	0.11	0.06	0.17	0.20	0.14	0.10	0.15	0.05	0.11
M. sistema nervoso	0.02	0.12	0.23	0.06	0.07	0.23	0.25	0.06	0.04	0.02	0.04
Poliprescrizioni	0.24	0.13	0.23	0.27	0.29	0.26	0.22	0.41	0.20	0.35	0.40
N. gruppo farmaci	0.25	0.13	0.23	0.26	0.27	0.26	0.22	0.43	0.21	0.37	0.42
N. ricoveri	0.18	0.20	0.09	0.08	0.26	0.21	0.11	0.14	0.16	0.09	0.11
M. sistema respiratorio	0.07	0.06	0.06	0.04	0.11	0.13	0.07	0.08	0.09	0.04	0.08
M. organi di senso	0.01	0.03	0.03	0.05	0.03	0.04	0.03	0.05	0.02	0.04	0.05
Sesso	-0.15	-0.03	0.12	-0.08	0.00	0.03	0.12	-0.03	-0.04	-0.06	-0.03
M. della tiroide	-0.00	0.01	0.04	0.01	0.04	0.05	0.04	0.31	0.04	0.03	0.04
M. apparato genito-urinario	0.10	0.06	0.01	0.06	0.08	0.09	0.01	0.08	0.08	0.06	0.08

Continua nella pagina successiva

Tabella 4.10: (segue) matrice di correlazione dei determinanti di salute che rientrano nella selezione dei determinanti di fragilità.

	M. sistema osteomuscolare	N. accessi al PS	M. sistema nervoso	Poliprescrizioni farmaci	N. ricoveri	M. sistema respiratorio	M. organi di senso	Sesso	M. della tiroide	M. apparato genito-urinario
Coronaropatie	-0.00	0.09	0.02	0.24	0.18	0.07	0.01	-0.15	-0.00	0.10
M. cerebrovascolari	0.04	0.16	0.12	0.13	0.20	0.06	0.03	-0.03	0.01	0.06
Depressione	0.09	0.11	0.23	0.23	0.09	0.06	0.03	0.12	0.04	0.01
Diabete	-0.00	0.06	0.06	0.27	0.08	0.04	0.05	-0.08	0.01	0.06
M.apparato digerente	0.08	0.17	0.07	0.29	0.26	0.11	0.03	0.00	0.04	0.08
Disabilità	0.20	0.20	0.23	0.26	0.21	0.13	0.04	0.03	0.05	0.09
Disturbi psichici	0.09	0.14	0.25	0.22	0.11	0.07	0.03	0.12	0.04	0.01
M. endocrine	0.03	0.10	0.06	0.41	0.14	0.08	0.05	-0.03	0.31	0.08
Fibrillazione atriale	0.04	0.15	0.04	0.20	0.16	0.09	0.02	-0.04	0.04	0.08
Ipercolesterolemia	0.04	0.05	0.02	0.35	0.09	0.04	0.04	-0.06	0.03	0.06
Iperensione	0.03	0.11	0.04	0.40	0.11	0.08	0.05	-0.03	0.04	0.08
M. sistema osteomuscolare	1.00	0.31	0.09	0.18	0.28	0.07	0.02	0.14	0.05	-0.01
N. accessi al PS	0.31	1.00	0.14	0.23	0.28	0.16	0.12	-0.00	0.03	0.13
M. sistema nervoso	0.09	0.14	1.00	0.20	0.16	0.07	0.02	0.02	0.02	0.06
Poliprescrizioni	0.18	0.23	0.20	1.00	0.28	0.32	0.12	0.03	0.13	0.18
N. gruppo farmaci	0.19	0.22	0.19	0.89	0.26	0.29	0.11	0.05	0.15	0.16
N. ricoveri	0.28	0.28	0.16	0.28	1.00	0.17	0.07	-0.05	0.04	0.23
M. sistema respiratorio	0.07	0.16	0.07	0.32	0.17	1.00	0.03	-0.01	0.03	0.08
M. organi di senso	0.02	0.12	0.02	0.12	0.07	0.03	1.00	0.01	0.01	0.02
Sesso	0.14	-0.00	0.02	0.03	-0.05	-0.01	0.01	1.00	0.15	-0.33
M. della tiroide	0.05	0.03	0.02	0.13	0.04	0.03	0.01	0.15	1.00	-0.03
M. apparato genito-urinario	-0.01	0.13	0.06	0.18	0.23	0.08	0.02	-0.33	-0.03	1.00



# Capitolo 5

## Validazione

L'ultima fase della costruzione dell'indicatore è la validazione e l'analisi della robustezza. Questi due aspetti sono di fondamentale importanza per l'indicatore in quanto la sua costruzione è il frutto dei passaggi esposti nella Figura 2.1. Se tali scelte sono inappropriate si rischia, infatti, di creare una misura non rappresentativa della fragilità con il rischio di generare interventi inadatti per gestire il problema nella sanità pubblica (Greco et al., 2019). Per garantire, quindi, la corretta costruzione dell'indicatore, dopo aver aggregato i dati, si è svolta un'analisi di validazione, con lo scopo di valutare la capacità dell'indicatore nel descrivere la fragilità e la sua abilità nel prevedere gli eventi avversi associati alla fragilità stessa. In particolare, per valutare questi due aspetti la fase di validazione è suddivisa in tre parti:

1. applicazione dell'indicatore a nuovi dati;
2. analisi della capacità di classificazione dell'indicatore rispetto il verificarsi di ogni *outcome*;
3. descrizione dei soggetti erroneamente classificati come non fragili.

### 5.1 Calcolo dell'indicatore con i dati del 2019

La stima delle regole di classificazione e il calcolo dei parametri  $\alpha$  e  $\gamma$  necessari per la costruzione dell'indicatore sono stati stimati dallo stesso insieme di stima e per testare la bontà previsiva dell'indicatore si è utilizzato l'insieme di verifica dei dati del 2018, osservando delle buone capacità per l'indicatore e in linea con i risultati ottenuti da altri

**Tabella 5.1:** Incidenza degli eventi avversi legati alla fragilità per l'anno 2019.

<b>Outcome</b>	<b>Casi</b>	<b>Incidenza %</b>
<b>Decesso</b>	7751	3.576
<b>Accesso in PS con codice rosso</b>	2184	1.008
<b>Frattura del collo del femore</b>	1335	0.616
<b>Ospedalizzazione</b>	37070	17.102
<b>Disabilità</b>	7738	3.432
<b>Demenza</b>	2549	1.176
<b>Totale</b>	216757	100.000

indicatori già presenti in letteratura, come quello proposto da Brocco (2020). Per cui, a questo punto dell'analisi, ci si domanda se tali risultati siano dovuti dall'eccessivo adattamento dell'indicatore ai dati utilizzati, ossia se l'indicatore proposto sia molto dipendente dalla popolazione usata per la sua stima, oppure se l'indicatore può essere generalizzabile anche ad altre popolazioni. Se l'indicatore proposto riesce a prevedere correttamente il verificarsi degli eventi avversi anche per i soggetti assistiti dall'ULLS "Euganea" nell'anno successivo, ossia per coloro i cui determinanti di fragilità sono stati rilevati nel 2017 e 2018 e i rispettivi eventi avversi nel 2019, la sua performance verrà giudicata soddisfacente. Lo scopo di questa analisi è quello di valutare la classificazione dell'indicatore di nuovi soggetti e la sua coerenza nel tempo. La dimensione della nuova popolazione è di 216757 individui e in Tabella 5.1 si riporta l'incidenza degli *outcome* nella nuova popolazione. Si osserva che le percentuali di incidenza sono simili a quelle dell'anno precedente.

Per il confronto con l'indicatore calcolato nel 2018 sono riportate in Tabella 5.2 alcune statistiche descrittive sulla sua distribuzione nei due anni e in Tabella 5.3 si confrontano i valori dell'area sotto la curva ROC per valutare le differenti capacità nella previsione degli *outcome*. La distribuzione dell'indicatore nei due anni è molto simile: anche nel 2019 circa il 50% delle osservazioni assume il valore minimo (0) e il 14% delle osservazioni quello massimo (1). Come per l'anno precedente le donne hanno mediamente valori più elevati, ma stratificando la popolazione per età e confrontando i valori dell'indicatore nelle varie fasce sono gli uomini ad assumere mediamente valori più alti.

**Tabella 5.2:** Confronto tra le distribuzioni dell'indicatore di fragilità per due anni diversi, utilizzando i parametri stimati nel 2018.

Anno	Minimo	Primo quartile	Mediana	Media	Terzo quartile	Massimo
2018	0.000	0.000	0.097	0.308	0.644	1.000
2019	0.000	0.000	0.000	0.299	0.601	1.000

**Tabella 5.3:** Confronto tra gli AUC per la previsione dei singoli *outcome*. Applicazione dell'indicatore costruito per il 2018 ai dati del 2019.

Outcome	2018	2019
<b>Decesso</b>	0.83	0.83
<b>Accesso in PS con codice rosso</b>	0.80	0.81
<b>Frattura del collo del femore</b>	0.77	0.76
<b>Ospedalizzazione</b>	0.64	0.65
<b>Disabilità</b>	0.73	0.78
<b>Demenza</b>	0.79	0.79

Anche per le capacità previsive dell'indicatore non si osservano particolari differenze con i valori calcolati per il 2018. Si osserva un leggero miglioramento per la previsione dell'insorgenza di disabilità, ma per i restanti eventi avversi le capacità predittive dell'indicatore restano le medesime.

È bene sottolineare che questo risultato potrebbe essere dovuto principalmente dal fatto che la popolazione da un anno all'altro non sia cambiata particolarmente e che molti soggetti presenti nel 2018 siano presenti anche nel 2019. Per cui, quello che si osserva da questa prima analisi è che l'indicatore mantiene nel tempo le sue capacità, ma non ci permette di valutare le sue prestazioni con dati diversi. Infatti, sarebbe interessante ripercorrere la procedura di costruzione con dati provenienti da altre aziende ospedaliere, stimare i parametri e vedere il comportamento dell'indicatore. Per migliorare le capacità di previsione dell'indicatore nel tempo si potrebbero sfruttare di anno in anno i dati a disposizione: ogni anno aggiuntivo a disposizione potrebbe essere utilizzato per aggiornare la stima dei parametri  $\alpha$  e  $\gamma$  e avere una previsione più accurata.

## 5.2 Approfondimenti sulle capacità previsive dell'indicatore sui dati del 2018

Uno dei principali obiettivi per cui è stato costruito l'indicatore è quello di individuare i soggetti fragili al fine di tutelarli dagli eventi avversi associati alla fragilità. Per valutare la capacità dell'indicatore nel prevedere gli individui più a rischio, nei paragrafi precedenti sono state riportate le aree sotto le curve ROC per ogni *outcome*. Questa misura è però una sintesi delle capacità di classificazione dell'indicatore per ogni evento avverso, per cui, per avere un quadro più dettagliato delle sue capacità è possibile identificare un valore soglia oltre al quale un soggetto è classificato come fragile al fine di costruire la tabella di misclassificazione presentata nel Capitolo 3 e calcolare diverse misure di accuratezza. Per sintetizzare i risultati in una tabella  $2 \times 2$  è necessario individuare un valore di *cut-off* che permetta di classificare i soggetti come fragili o non fragili. L'identificazione di questo valore è uno tra gli argomenti più dibattuti in letteratura. Tra le principali proposte per il calcolo di tale soglia vi è l'utilizzo dell'indice di Youden (Youden, 1950). Esso è definito in funzione di alcune misure di accuratezza del classificatore: la sensibilità e la specificità. In particolare,  $J_c = sens_c + spec_c - 1$ , dove  $c$  è il valore della soglia proposta. I metodi basati su questa misura identificano come soglia il punto che porta al massimo dell'indice di Youden. Attraverso questa procedura il valore di *cut-off* viene definito come il punto che classifica più correttamente i sani e i malati. Questo approccio, tuttavia, pone la medesima importanza alla sensibilità e alla specificità, ma non sempre, nei contesti reali, questa ipotesi è lecita. Infatti, in questo contesto l'obiettivo principale dell'indicatore di fragilità è quello di identificare correttamente i soggetti fragili e ridurre al minimo il numero di fragili non riconosciuti. Praticamente, si traduce nel ridurre il numero di falsi negativi, ossia il numero dei soggetti fragili che l'indicatore classifica come non fragili. Questo si traduce direttamente nel privilegiare un valore di sensibilità elevato rispetto a quello della specificità. Per cui, identificare la soglia dell'indicatore attraverso questa metodologia potrebbe non essere la scelta migliore per l'obiettivo di interesse.

Tra le innovazioni dell'indicatore proposto vi è quella dell'assenza del bisogno di identificare un valore soglia che permetta di definire un soggetto come fragile o non fragile. Infatti, la teoria sottostante alla sua costruzione serve per sviluppare uno strumento in

grado di identificare l'appartenenza di un nuovo individuo ad una classe. Nello specifico, fermandosi alla Formula 3.23, si ottiene il valore predetto della classe di appartenenza di ogni soggetto. Un soggetto sano verrà classificato come tale se l'indicatore riporta valore  $-1$  e sarà identificato come fragile se l'indicatore avrà valore pari a  $1$ . Per cui nella metodologia proposta vi è già definito intrinsecamente un valore soglia. Resta ora da capire la capacità di classificazione dell'indicatore sulla base della soglia definita. Per fare questo, in Tabella 5.4 sono riportate le tabelle di misclassificazione dell'indicatore rispetto ad ogni evento avverso e su di esse sono state calcolate alcune misure di sintesi riportate nel Capitolo 3.

Per l'*outcome* morte l'indicatore ha un'accuratezza dello  $0.746$  con intervallo di confidenza al  $95\%$  [ $0.742-0.750$ ]. La sensibilità e la specificità hanno entrambi valori buoni, rispettivamente del  $0.805$  e  $0.744$ . Questo permette di concludere che, nel complesso, l'indicatore di fragilità proposto riesce a discriminare correttamente i soggetti a rischio di morire da quelli non a rischio. Essendo, però, in un contesto di campione sbilanciato, ossia che la prevalenza dell'evento avverso è molto bassa, è preferibile utilizzare l' $F1$ , ossia una media armonica tra la sensibilità e la specificità, che è in grado di gestire in maniera più efficiente l'eccessiva presenza di osservazioni in una delle due classi. Il valore di questa misura di accuratezza è pari a  $0.18$ , ossia dice che, se da un lato sono riconosciuti correttamente i veri positivi e i veri negativi, l'indicatore genera anche un elevato numero di falsi positivi o falsi negativi. Analogamente sono state calcolate le medesime misure anche per gli altri eventi avversi. Le misure di accuratezza sono  $0.726$  con intervallo di confidenza [ $0.722-0.730$ ] per la rottura del femore,  $0.730$  e intervallo [ $0.726-0.734$ ] per l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso,  $0.705$  e intervallo di confidenza [ $0.701-0.709$ ] per l'ospedalizzazione,  $0.853$  con intervallo [ $0.850-0.856$ ] per l'insorgenza di disabilità e  $0.741$  con intervallo di confidenza [ $0.737-0.745$ ] per l'insorgenza di demenza. Per tutti gli *outcome* si osservano dei buoni valori di accuratezza, indice che l'indicatore riesce a identificare una buona parte dei soggetti effettivamente a rischio di sviluppare gli eventi avversi. Come per l'*outcome* morte, i valori dell'indice di  $F1$  non sono molto elevati, rispettivamente  $0.027$  per il femore,  $0.066$  per l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso,  $0.340$  per l'ospedalizzazione,  $0.219$  per la disabilità e  $0.065$  per la demenza. Questo permette di concludere che vi è un elevato numero di soggetti classificati erro-

neamente o nel gruppo dei falsi positivi o nel gruppo dei falsi negativi. Questo risultato potrebbe essere frutto dell'elevato sbilanciamento dei dati, ossia della bassa incidenza degli *outcome* in popolazione.

Dalla Tabella 5.4 è possibile osservare come in realtà è il numero di soggetti classificati come falsi positivi ad essere elevato: molti individui sono classificati come fragili e quindi a rischio di sviluppare gli eventi avversi rispetto a quelli che effettivamente li sviluppano, per cui, sembrerebbe che l'indicatore proposto tenda maggiormente a classificare un soggetto come fragile piuttosto che classificarlo come sano. In questo contesto non è un problema eccessivo se ad un'elevata percentuale di falsi positivi corrisponde una bassa percentuale di falsi negativi. Infatti, l'indicatore ha lo scopo di identificare i soggetti maggiormente a rischio al fine di proteggerli, per cui è preferibile perdersi il minor numero di soggetti fragili. Saranno poi eventuali analisi e controlli successivi a ridurre il numero dei falsi positivi. Le percentuali di falsi negativi sono il 19.54% per la morte, il 30.85% per la rottura del femore, il 25.80% per l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso, il 55.64% per l'ospedalizzazione, il 55.52% per l'insorgenza di disabilità e il 27.13% per l'insorgenza di demenza. I valori più elevati si osservano per gli *outcome* ospedalizzazione e l'insorgenza di demenza con circa il 50% di soggetti fragili non identificati. Questo potrebbe essere dovuto alla selezione dei determinanti, infatti l'esclusione di un marcatore di fragilità importante per la previsione di un particolare evento avverso, se escluso, impedisce l'identificazione di alcuni gruppi di soggetti come possibili individui a rischio. Anche se l'evento avverso ospedalizzazione è quello che presenta la selezione meno stringente. Per cui, per approfondire questo aspetto, nella terza e ultima fase di validazione dell'indicatore si sono indagate le caratteristiche dei soggetti appartenenti alla classe dei falsi negativi al fine di individuare gli eventuali determinanti esclusi nella selezione delle variabili.

### **5.3 Analisi dei soggetti classificati come falsi negativi sui dati del 2018**

La terza, e ultima, fase della validazione dell'indicatore si focalizza sullo studio delle caratteristiche degli individui fragili non riconosciuti dall'indicatore. In particolare, ci si

**Tabella 5.4:** Tabelle di confusione della capacità previsiva dell'indicatore rispetto ogni *outcome*. Gli osservati sono i soggetti per cui si è verificato l'evento avverso e i previsti sono quelli classificati dall'indicatore. Per gli *outcome* insorgenza di demenza e di disabilità è stata considerata considerata la sotto-popolazione che rispettivamente non ha ancora sviluppato demenza o disabilità.

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	38304	375
1	13200	1544

(a) *Outcome* morte

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	38588	91
1	14540	204

(b) *Outcome* rottura del femore

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	38502	177
1	14235	509

(c) *Outcome* accesso al PS con codice rosso

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	33591	5088
1	10688	4056

(d) *Outcome* ospedalizzazione

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	38286	175
1	13360	470

(e) *Outcome* insorgenza di demenza

Previsti	Osservati	
	-1	1
-1	34011	1050
1	4963	841

(f) *Outcome* insorgenza di disabilità

domanda se tra i falsi negativi vi sia una prevalenza maggiore di alcuni marcatori di fragilità rispetto alla prevalenza in tutta la popolazione. Questo permette di individuare se nella selezione dei determinanti di fragilità sono stati esclusi alcuni marcatori fondamentali per la previsione di ogni specifico evento avverso.

Per ogni *outcome*, nelle Tabelle A.5, A.6, A.7, A.8, A.9 e A.10 sono riportate le proporzioni dei soggetti appartenenti a tutte e quattro le celle delle tabelle  $2 \times 2$  presentate nel Paragrafo 5.2 stratificate per ogni determinante di fragilità. In particolare, sono riportate le frequenze assolute dei veri positivi, dei veri negativi, dei falsi positivi e dei falsi negativi, la prevalenza del marcatore di fragilità nel gruppo dei falsi negativi e la prevalenza in

popolazione.

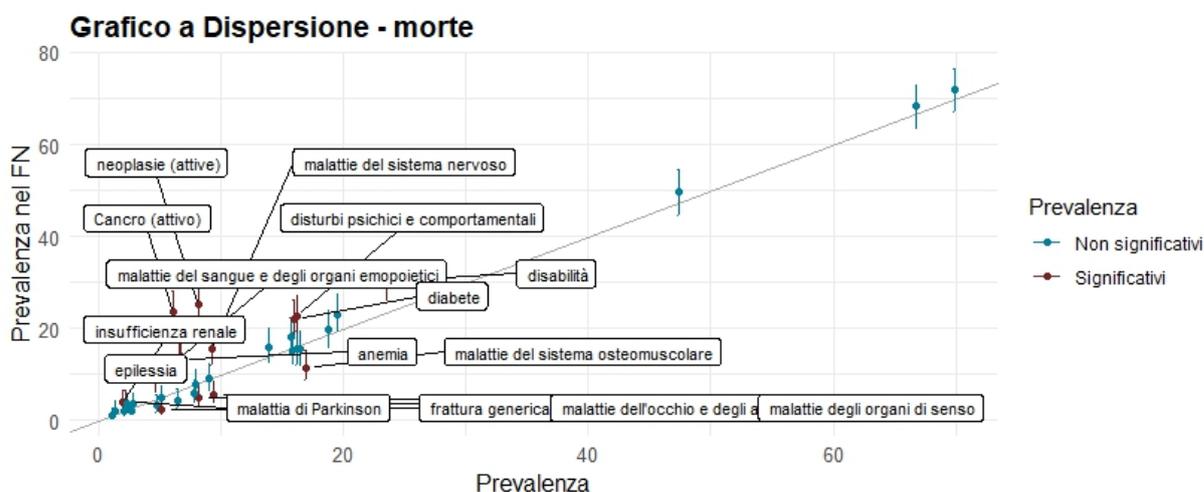
Come discusso precedentemente, in questa fase si è interessati ad analizzare le caratteristiche della popolazione che non viene riconosciuta come fragile. Per questo, in un primo momento ci si è limitati a descrivere la prevalenza dei determinanti di fragilità dei falsi negativi per i diversi eventi avversi. Sembrerebbe, a prima vista, che la maggior parte dei soggetti appartenenti a tale gruppo siano gli individui che presentano le malattie all'apparato circolatorio, l'ipertensione e le malattie endocrine per gli eventi avversi morte (prevalenze rispettivamente del 72%, 68.27% e 49.60%), rottura del femore (prevalenze rispettivamente del 74.73%, 71.43% e 49.45%), ospedalizzazione (prevalenze rispettivamente del 71.13%, 68.44% e 49.14%) e disabilità (prevalenze rispettivamente del 73.24%, 71.14% e 49.05%). All'*outcome* accesso al Pronto Soccorso in codice rosso si aggiungono anche le malattie del sistema respiratorio (prevalenza del 31.64%), mentre nell'insorgenza di demenza vi è un'alta prevalenza anche di disturbi psichici e comportamentali (prevalenza del 33.43%) e della depressione (prevalenza del 31.43%).

Da questa prima analisi sembrerebbe che la maggior parte dei soggetti classificati erroneamente siano i medesimi per tutti gli *outcome*, ma in realtà potrebbe essere che tali determinanti siano semplicemente quelli con prevalenza più elevata anche nella popolazione. Per cui, in una seconda analisi si è confrontata la prevalenza dei determinanti di fragilità nei gruppi di falsi negativi rispetto quella in popolazione. Per effettuare questo paragone sono stati calcolati gli intervalli di confidenza per entrambe le misure. Tali intervalli sono stati costruiti con il metodo di Wilson, che consiste nell'effettuare una correzione all'intervallo di Wald per limitare i problemi che si possono riscontrare quando si hanno delle piccole proporzioni. Correggendo, quindi l'intervallo di confidenza per una certa quantità, si riescono a produrre degli intervalli più accurati soprattutto per piccole proporzioni o piccoli campioni (Newcombe, 1998). Gli intervalli di confidenza al 95% sono calcolati nel seguente modo

$$\left[ \left( p + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n} \pm z_{\alpha/2} \cdot \sqrt{\frac{p(1-p)}{n + \frac{z_{\alpha/2}^2}{2n}}} \right) \cdot \frac{1}{1 + \frac{z_{\alpha/2}^2}{n}} \right], \quad (5.1)$$

dove  $z_{\alpha/2}$  è il quantile 0.975 della distribuzione normale standard,  $p$  è la stima della proporzione dei soggetti che presentano uno specifico determinante nel gruppo dei falsi positivi o in popolazione e  $n$  è la numerosità totale del gruppo dei falsi negativi o della

**Figura 5.1:** Prevalenza dei determinanti di fragilità nel gruppo dei falsi negativi rispetto alla prevalenza in popolazione per l'outcome morte.

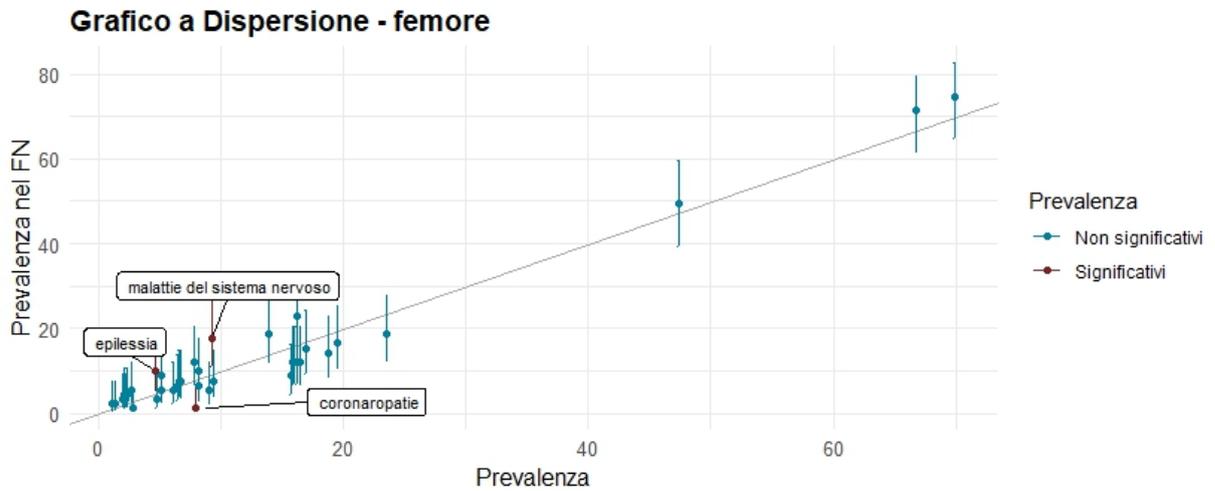


popolazione. I determinanti di fragilità sovra-rappresentati nel gruppo dei falsi negativi sono quelli per cui l'estremo inferiore dell'intervallo di confidenza della prevalenza nei falsi negativi è maggiore dell'estremo superiore del rispettivo intervallo in popolazione. Graficamente questo può essere riassunto proiettando sull'asse delle ascisse la prevalenza in popolazione, sull'asse delle ordinate quella nei falsi negativi e si osservano i determinanti per cui l'intervallo di confidenza delle ordinate non interseca la bisettrice (che corrisponde al caso in cui le prevalenze sono uguali nei due gruppi).

Per l'outcome morte, dalla Figura 5.1 si osservano che i determinanti di fragilità sovra rappresentati nel gruppo dei falsi negativi sono l'anemia, le malattie del sangue e degli organi emopoietici, il Cancro attivo, il diabete, la disabilità, i disturbi psichici e comportamentali, l'epilessia, l'insufficienza renale, le neoplasie attive, le malattie del sistema nervoso e la malattia di Parkinson. Quindi i tre determinanti citati precedentemente effettivamente avevano una prevalenza elevata anche in popolazione.

Per l'outcome rottura del femore dalla Figura 5.2 si osservano che i determinanti di fragilità sovra rappresentati nel gruppo dei falsi negativi sono gli affetti da epilessia e da malattie del sistema nervoso. Anche in questo caso i le malattie del sistema endocrino, l'ipertensione e le malattie del sistema circolatorio non hanno una prevalenza differente nei due gruppi.

**Figura 5.2:** Prevalenza dei determinanti di fragilità nel gruppo dei falsi negativi rispetto alla prevalenza in popolazione per l'outcome rottura del femore.



Per l'outcome accesso al Pronto Soccorso con codice rosso dalla Figura 5.3 si osservano che i determinanti di fragilità sovra rappresentati nel gruppo dei falsi negativi sono gli affetti da anemia, asma, malattie croniche delle basse vie aeree, malattie del sangue e degli organi emopoietici, bronchiti croniche, cancro attivo, broncopenumopatia cronica ostruttiva (bpc), depressione, disabilità, disturbi psichici e comportamentali, epilessia, malattie infettive, insufficienza renale, neoplasie attive, malattie del sistema nervoso, accesso ai servizi di psichiatria territoriale e malattie del sistema respiratorio. Si conferma la maggiore prevalenza delle malattie del sistema respiratorio osservata anche nella prima analisi.

Per l'outcome ospedalizzazione dalla Figura 5.4 si osservano che i determinanti di fragilità sovra-rappresentati nel gruppo dei falsi negativi i soggetti che presentano l'artropatie, l'asma, le malattie croniche delle basse vie aeree, il cancro attivo, la broncopenumopatia cronica ostruttiva (bpc), le malattie dell'apparato digerente, l'ipertensione, le neoplasie (attive), le malattie del sistema genito-urinario, le malattie endocrine e quelle del sistema respiratorio.

Per l'outcome insorgenza di demenza dalla Figura 5.5 si osservano la depressione, i disturbi psichici e comportamentali, le malattie del sistema nervoso e la malattia di Parkinson tra i determinanti di fragilità più espressi nel gruppo dei falsi negativi rispet-









# Conclusioni

Con l'incremento della popolazione anziana in Italia e nel mondo si è registrato anche un incremento della prevalenza di patologie legate all'invecchiamento. Queste malattie riducono la speranza di vita in buona salute con effetti importati sull'utilizzo delle risorse sanitarie e assistenziali. La fragilità è una condizione tipica dei soggetti anziani che coinvolge molteplici aspetti della vita della persona, a partire da un peggioramento della salute complessiva, come la perdita di autonomia, oppure una maggiore vulnerabilità allo sviluppo degli eventi avversi, come l'ospedalizzazione, l'insorgenza di demenza o di disabilità. Tra la popolazione anziana, i soggetti fragili sono coloro che necessitano di maggiori cure, per cui risulta fondamentale identificarli precocemente al fine di attuare delle politiche di prevenzione per migliorare la loro qualità della vita (Bergman et al., 2002). Per questo, la costruzione di uno strumento in grado di misurare la fragilità a partire dai flussi di dati sanitari amministrativi assume un ruolo fondamentale. Sulla linea delle definizioni di fragilità note in letteratura, si è scelto di considerare i soggetti fragili come coloro che hanno un maggiore rischio di sviluppare eventi avversi (*outcome*) legati alla condizione di salute. Gli *outcome* indagati sono la morte, la rottura del femore, l'accesso al Pronto Soccorso con codice rosso, l'ospedalizzazione, l'insorgenza di demenza e l'insorgenza di disabilità. Partendo da alcuni indicatori di fragilità già presenti in letteratura, come quelli proposti da Brocco (2020) e Silan et al. (2022), si ricerca uno strumento operativo per misurare il livello di fragilità nella popolazione con almeno sessantacinque anni assistita dall'ULSS 6 "Euganea", identificando un soggetto fragile come colui o colei che ha il maggiore rischio di sviluppare gli eventi avversi legati alla fragilità. L'indicatore proposto assume valori compresi tra 0 e 1, dove 1 indica il massimo livello di fragilità e 0 ne indica l'assenza. L'indicatore è stato costruito per prevedere l'insorgenza degli eventi avversi nel 2018 sulla base dei determinanti di fragilità misurati nel 2016 e nel

2017. A partire dai flussi sanitari sono state rilevate le informazioni di 213689 soggetti, in particolare è stata rilevata la presenza di 75 determinanti di fragilità. Questo insieme di variabili è stato ridotto per ottenere un insieme più piccolo al fine di rendere l'indicatore più facilmente applicabile. In particolare, è stata effettuata una selezione dei marcatori di fragilità separata per ogni *outcome* con lo scopo di identificare il minor sottogruppo in grado di prevedere al meglio il verificarsi di ogni specifico evento avverso. Per questa fase di selezione è stata stimata una *Random Forest* con 2000 alberi per ogni evento avverso. Per ogni determinante di fragilità sono state stimate alcune misure di importanza e sulla base di esse si è effettuata la selezione. La prima misura utilizzata è il decremento medio dell'indice di Gini e su di esso si è svolta una *cluster analysis* con lo scopo di identificare la presenza di due distribuzioni, una per le variabili che presentano valori elevati e una per quelle con valori ridotti. La seconda misura utilizzata è il numero medio di volte che ogni determinante è utilizzato come split in un nodo e sulla base di questo valore si è testato se tale numero fosse uguale al numero di volte che si sarebbe osservato se tutti i determinanti avessero la medesima possibilità di essere utilizzati come split. Se il primo metodo produce una selezione molto stringente, il secondo seleziona all'incirca una quindicina di possibili determinanti di fragilità per ogni evento avverso. Queste due metodologie presentano, però, dei limiti. In primo luogo l'utilizzo di una *Random Forest* non sembra la scelta migliore per gestire la bassa prevalenza degli eventi avversi in popolazione. Inoltre, entrambe le misure di importanza utilizzate sono una sintesi dell'effettiva importanza di ogni variabile. Infatti, il decremento medio dell'indice di Gini potrebbe generare un *bias* nei confronti delle variabili categoriali a più livelli o continue, in quanto hanno maggiore probabilità di essere usate come split in un nodo. Il test effettuato sul numero di volte che una variabile è utilizzata come split, invece, non tiene conto del decremento apportato in varianza. Questo potrebbe portare alla selezione di un determinante utilizzato molte volte come split nella parte finale dell'albero, ma il cui contributo al decremento della varianza è minore rispetto quello di una variabile usata un numero inferiore di volte come split nella parte superiore dell'albero. Per cui si lascia come eventuale sviluppo futuro la ricerca di un nuovo metodo per effettuare la selezione dei marcatori di fragilità che possa risolvere queste problematiche.

Utilizzando la selezione dei determinanti di fragilità effettuata con il test binomiale,

si è poi passati alla costruzione dell'indicatore. Il nuovo metodo di aggregazione propone di combinare le classi predette da ogni modello di regressione logistica, stimato utilizzando i determinanti selezionati precedentemente, usando come pesi delle trasformazioni di alcune misure di accuratezza di tali modelli. Prima di effettuare l'aggregazione, però, si è svolta un'analisi approfondita sui modelli di regressione stimati e si è notato che, dal passaggio univariato a quello multivariato, alcuni determinanti di fragilità cambiano il loro effetto rispetto all'evento avverso per cui è riferito il modello. Quindi, si è effettuata un'ulteriore selezione eliminando i determinanti per cui si è osservato tale cambiamento. Al termine delle fasi di selezione sono state individuati seguenti determinanti di fragilità:

- *outcome* morte: classe di età, diabete, disabilità, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;
- *outcome* rottura del femore: classe di età, diabete, disabilità, malattie del sistema osteomuscolare, numero di accessi al Pronto Soccorso, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;
- *outcome* accesso al Pronto Soccorso con codice rosso: classe di età, coronaropatie, diabete, disturbi psichici e comportamentali, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;
- *outcome* ospedalizzazione: classe di età, coronaropatie, diabete, disturbi psichici e comportamentali, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, malattie del sistema nervoso, poliprescrizioni, numero di ricoveri, sesso e malattie del sistema urinario;
- *outcome* insorgenza di demenza: classe di età, diabete, disabilità, numero di accessi al Pronto Soccorso e sesso;
- *outcome* insorgenza di disabilità: classe di età, diabete, fibrillazione atriale, numero di accessi al Pronto Soccorso, poliprescrizioni, numero di ricoveri e sesso;

Tale selezione risulta eccessiva per alcuni eventi avversi come l'insorgenza di disabilità e di demenza, per cui, per valutare se costruendo l'indicatore di fragilità a partire da questi determinanti si escludono determinati soggetti, nella parte finale dell'elaborato si è svolta una breve analisi di validazione al fine di analizzare le caratteristiche dei soggetti fragili classificati come non fragili. Ciò ha permesso di osservare che gli individui affetti da

malattie del sistema nervoso e da disturbi psichici e comportamentali sono coloro che maggiormente non vengono identificati come fragili dall'indicatore. Inoltre, l'indicatore proposto presenta delle buone capacità previsive degli eventi avversi, sia per l'anno 2018, sia per l'anno successivo, in linea con altri indicatori già utilizzati in letteratura.

In conclusione, l'indicatore presentato propone un nuovo metodo di aggregazione basato sulle capacità predittive di modelli di classificazione costruiti con lo scopo di prevedere il realizzarsi di alcuni eventi avversi legati alla fragilità. Inoltre, questi modelli sono costruiti su un sottogruppo di determinanti differente per ogni *outcome*, permettendo di diversificare il sottoinsieme di variabili in base all'evento avverso di cui si vuole prevedere il realizzarsi. Nonostante questi due aspetti innovativi, in questo elaborato non si è riusciti ad individuare un metodo per selezionare i marcatori di fragilità che riuscisse a gestire in modo efficiente la bassa prevalenza degli eventi avversi. Si lascia, quindi, come spunto futuro la ricerca di un metodo più efficiente per la selezione dei determinanti di fragilità che riesca ad includere anche le malattie del sistema nervoso, escluse da questo metodo.





# Bibliografia

- ANSA Agenzia. (2023, settembre 15). *Nasa, l'estate 2023 è stata la più calda mai registrata - Terra e Poli - Ansa.it* [Agenzia ANSA] [Section: Terra e Poli]. Recuperato luglio 2, 2024, da [https://www.ansa.it/canale\\_scienza/notizie/terra\\_poli/2023/09/15/nasa-lestate-2023-e-stata-la-piu-calda-mai-registrata-.078c6d84-1932-4b2e-a3ea-7487e07b486b.html](https://www.ansa.it/canale_scienza/notizie/terra_poli/2023/09/15/nasa-lestate-2023-e-stata-la-piu-calda-mai-registrata-.078c6d84-1932-4b2e-a3ea-7487e07b486b.html)
- Azzalini, A., Scarpa, B., & Walton, G. (2012). *Data analysis and data mining: An introduction*. Oxford University Press.
- Ballester, J., Quijal-Zamorano, M., Méndez Turrubiates, R. F., Pegenaute, F., Herrmann, F. R., Robine, J. M., Basagaña, X., Tonne, C., Antó, J. M., & Achebak, H. (2023). Heat-related mortality in europe during the summer of 2022. *Nature Medicine*, 29(7), 1857–1866.
- Bergman, H., Béland, F., & Perrault, A. (2002). The global challenge of understanding and meeting the needs of the frail older population. *Aging Clinical and Experimental Research*, 14(4), 223–225.
- Biau, G., & Scornet, E. (2016). A random forest guided tour. *TEST*, 25(2), 197–227.
- Bloom, D. E., Canning, D., & Fink, G. (2010). Implications of population ageing for economic growth. *Oxford Review of Economic Policy*, 26(4), 583–612.
- Bouveyron, C., Celeux, G., Murphy, T., & Raftery, A. (2019, luglio). *Model-Based Clustering and Classification for Data Science: With Application in R*. Cambridge University Press.
- Breiman, L. (1996). Bagging predictors. *Machine Learning*, 24(2), 123–140.
- Breiman, L. (2001). Random forest. *Machine learning*, 45.1, 5–32.

- Breiman, L. (2003). Setting up, using, and understanding random forests. *UC Berkeley Statistics, 3.1*. Recuperato luglio 22, 2024, da [https://www.stat.berkeley.edu/~breiman/Using\\_random\\_forests\\_V3.1.pdf](https://www.stat.berkeley.edu/~breiman/Using_random_forests_V3.1.pdf)
- Brocco, R. (2020). Approfondimenti metodologici sulla costruzione di un indicatore composito di fragilità degli anziani. Applicazione e validazione nell'Azienda ULSS 6 Euganea. *Tesi di Laurea Magistrale. Università degli Studi di Padova*.
- Cavazza, G., & Malvi, C. (2014). *La fragilità degli anziani* (Vol. 136). Maggioli Editore.
- Charlson, M. E., Pompei, P., Ales, K. L., & MacKenzie, C. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases, 40*(5), 373–383.
- Environmental Protection Agency. (2024). Technical documentation: Heat waves. *Heat Waves*.
- Fried, L. P., Ferrucci, L., Darer, J., Williamson, J. D., & Anderson, G. (2004). Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: Implications for improved targeting and care. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 59*(3), M255–M263.
- Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences, 56*(3), M146–M157.
- Garante per la protezione dei dati. (2018). *GDPR - Garante Privacy*. Recuperato luglio 7, 2024, da <https://www.garanteprivacy.it/il-testo-del-regolamento>
- Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana. (2022). *DECRETO 23 maggio 2022, n.77*. Recuperato luglio 3, 2024, da <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2022/06/22/22G00085/sg>
- Gibaja, E., & Ventura, S. (2014). Multi-label learning: A review of the state of the art and ongoing research. *WIREs Data Mining and Knowledge Discovery, 4*, 411–444.
- Gilbert, T., Neuburger, J., Kraindler, J., Keeble, E., Smith, P., Ariti, C., Arora, S., Street, A., Parker, S., Roberts, H. C., Bardsley, M., & Conroy, S. (2018). Development and validation of a hospital frailty risk score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: An observational study. *The Lancet, 391*(10132), 1775–1782.

- Gobbens, R. J. J., Van Assen, M. A. L. M., Luijkx, K. G., & Schols, J. M. G. A. (2012). The predictive validity of the tilburg frailty indicator: Disability, health care utilization, and quality of life in a population at risk. *The Gerontologist*, 52(5), 619–631.
- Gobbens, R. J., Luijkx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010). In search of an integral conceptual definition of frailty: Opinions of experts. *Journal of the American Medical Directors Association*, 11(5), 338–343.
- Greco, S., Ishizaka, A., Tasiou, M., & Torrìsi, G. (2019). On the methodological framework of composite indices: A review of the issues of weighting, aggregation, and robustness. *Social Indicators Research*, 141(1), 61–94.
- Guaita, A., & Panella, L. (2021). Distinguishing the concepts of comorbidity, frailty and disability. *35(2)*.
- Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2008). *The elements of statistical learning. data mining, inference, and prediction*. Springer Series in Statistics.
- ISTAT. (2020). *Annuario statistico italiano 2020*. Recuperato agosto 1, 2024, da <https://www.istat.it/produzione-editoriale/annuario-statistico-italiano-2020/>
- ISTAT. (2024). *Preparazione degli output preliminari – Istat*. Recuperato luglio 4, 2024, da <https://www.istat.it/classificazioni-e-strumenti/metodi-e-software-del-processo-statistico/fase-di-analisi/preparazione-degli-output-preliminari/>
- Istituto Superiore di Sanità. (2013). *Iperensione arteriosa nelle persone con 65 anni e più e fattori associati: Sorveglianza PASSI d'Argento 2012-13*. Recuperato agosto 1, 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/ben/2015/gennaio/2#:~:text=La%20prevalenza%20dell'ipertensione%20arteriosa,con%20un%20basso%20livello%20d'>
- Istituto Superiore di Sanità. (2014). *La qualità della vita vista dalle persone con 65 anni e più*. Recuperato luglio 4, 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
- Istituto Superiore di Sanità. (2019). *Nuovo Patto per la salute 2019-2021*. Recuperato luglio 3, 2024, da [https://www.epicentro.iss.it/politiche\\_sanitarie/patto-salute-2019](https://www.epicentro.iss.it/politiche_sanitarie/patto-salute-2019)
- Istituto Superiore di Sanità. (2022). *La classificazione internazionale ICD*. Recuperato luglio 11, 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/mortalita/classificazioneICD>

- Istituto Superiore di Sanità. (2024). *Piano strategico nazionale di vaccinazione COVID-19*. Recuperato luglio 2, 2024, da <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-piano-vaccinazione>
- Louppe, G. (2015, giugno 3). *Understanding random forests: From theory to practice*. arXiv. Recuperato luglio 29, 2024, da <http://arxiv.org/abs/1407.7502>
- Ministero della Salute. (2023). *Covid-19 - Situazione in Italia*. Recuperato luglio 2, 2024, da <https://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?lingua=italiano&id=5351&area=nuovoCoronavirus&menu=vu>
- Ministero della Salute. (2024a). *Il manuale ICD-9-CM*. Recuperato luglio 11, 2024, da [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=1278&area=ricoveriOspedalieri&menu=classificazione](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=1278&area=ricoveriOspedalieri&menu=classificazione)
- Ministero della Salute. (2024b). *Sistema di codifica AIC*. Recuperato luglio 11, 2024, da <https://www.fascicolosanitario.gov.it/sistema-di-codifica-aic>
- Ministero della salute. (2023). *Esenzioni per reddito*. Recuperato luglio 25, 2024, da <https://www.salute.gov.it/portale/esenzioni/dettaglioContenutiEsenzioni.jsp?lingua=italiano&id=1019&area=esenzioni&menu=vuoto>
- Ministero della salute. (2024). *Atto di indirizzo 2024*. Recuperato luglio 3, 2024, da [https://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_3418\\_allegato.pdf](https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3418_allegato.pdf)
- Mitnitski, A. B., Mogilner, A. J., & Rockwood, K. (2001). Accumulation of deficits as a proxy measure of aging. *The Scientific World JOURNAL*, 1, 323–336.
- Mulasso, A., Roppolo, M., Gobbens, R. J. J., & Rabaglietti, E. (2016). The italian version of the tilburg frailty indicator: Analysis of psychometric properties. *Research on Aging*, 38(8), 842–863.
- Newcombe, R. G. (1998). Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Statistics in Medicine*, 17(8), 857–872.
- Nicolaio, M. (2023). Indicatori di fragilità basati sulla teoria degli insiemi parzialmente ordinati: proposte operative e innovazioni metodologiche. *Tesi di Laurea Magistrale. Università degli Studi di Padova*.
- OECD, European Union & Joint Research Centre - European Commission. (2008, agosto 22). *Handbook on constructing composite indicators: Methodology and user guide*.

- Organisation for Economic Co-operation and Development. (2024). *About OECD*. Recuperato luglio 4, 2024, da <https://www.oecd.org/en/about.html>
- Parisi, F., Strino, F., Nadler, B., & Kluger, Y. (2014). Ranking and combining multiple predictors without labeled data. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(4), 1253–1258.
- Petty, D. R., House, A., Knapp, P., Raynor, T., & Zermansky, A. (2006). Role of the funding source.
- Rockwood, K., Andrew, M., & Mitnitski, A. (2007). A comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *62*(7), 738–743.
- Rockwood, K. (2005). What would make a definition of frailty successful? *Age and Ageing*, *34*(5), 432–434.
- Rockwood, K., Fox, R. A., Stolee, P., Robertson, D., & Beattie, B. L. (1994). Frailty in elderly people: An evolving concept. *CAN MED ASSOC J*.
- Saltelli, A. (2007). Composite indicators between analysis and advocacy. *Social Indicators Research*, *81*(1), 65–77.
- Santiago, L. M., Gobbens, R. J., Van Assen, M. A., Carmo, C. N., Ferreira, D. B., & Mattos, I. E. (2018). Predictive validity of the brazilian version of the tilburg frailty indicator for adverse health outcomes in older adults. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, *76*, 114–119.
- Schmid, L., Gerharz, A., Groll, A., & Pauly, M. (2023). Tree-based ensembles for multi-output regression: Comparing multivariate approaches with separate univariate ones. *Computational Statistics & Data Analysis*, *179*, 107628.
- Silan, M., Signorin, G., Ferracin, E., Listorti, E., Spadea, T., Costa, G., & Boccuzzo, G. (2022). Construction of a frailty indicator with partially ordered sets: A multiple-outcome proposal based on administrative healthcare data. *Social Indicators Research*, *160*(2), 989–1017.
- Tarekgn, A. N., Michalak, K., Costa, G., Ricceri, F., & Giacobini, M. (2024, febbraio 6). *Predicting multiple outcomes associated with frailty based on imbalanced multi-label classification* (preprint). In Review.
- United Nations. (2022). *World population prospects 2022: Summary of results*.

- Vetrano, D. L. (2023, luglio). *TREND DI FRAGILITÀ E LONG-TERM CARE IN ITALIA*. Recuperato luglio 2, 2024, da <https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2023/07/Indagine-Italia-Longeva-2023.pdf>
- World Health Organization. (2008). *Heat-health action plans: guidance*. Recuperato luglio 2, 2024, da <https://www.who.int/publications/i/item/9789289071918>
- World Health Organization. (2022). *One Health*. Recuperato luglio 2, 2024, da <https://www.who.int/europe/initiatives/one-health>
- World Health Organization. (2024). *World health statistics 2024: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals*. Recuperato luglio 1, 2024, da <https://www.who.int/publications/i/item/9789240094703>
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32–35.
- Zhang, M.-L., & Zhou, Z.-H. (2014). A review on multi-label learning algorithms. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, 26(8), 1819–1837.

# Appendice

**Tabella A.1:** Variabili utilizzate per la costruzione dell'indicatore HFRS (Gilbert et al., 2018).

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>
1	Demenza nella malattia di Alzheimer
2	Emiplegia
3	Malattia di Alzheimer
4	Sequela di malattie cerebrovascolari (codici secondari)
5	Altri sintomi e segni che coinvolgono il sistema nervoso e muscolo scheletrico
6	Altri disturbi del sistema urinario (include infezione delle vie urinarie e incontinenza urinaria)
7	Delirio. non indotto da alcol e altre sostanze psicoattive
8	Caduta non specificata
9	Lesione superficiale alla testa
10	Ematuria non specificata
11	Altri agenti batterici come causa di malattie classificate in altri capitoli (codice secondario)
12	Altri sintomi e segni che coinvolgono le funzioni cognitive e la consapevolezza
13	Anomalie nella deambulazione e nella mobilità
14	Altre malattie cerebrovascolari
15	Convulsioni. non altrove classificate

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.1:** (segue) variabili utilizzate per la costruzione dell'indicatore HFRS (Gilbert et al., 2018).

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>
16	Sonnolenza e coma
17	Complicanze di dispositivi, impianti e innesti genitourinari
18	Trauma cranico
19	Frattura di spalla e braccio superiore
20	Altri disturbi dell'equilibrio idro-elettrolitico e dell'equilibrio acido-base
21	Altri disturbi delle articolazioni, non altrove classificati
22	Deplezione di volume
23	Senilità
24	Assistenza che coinvolge l'uso di procedure riabilitative
25	Demenza non specificata
26	Altra caduta sullo stesso piano
27	Problemi legati alle strutture mediche e ad altri servizi sanitari
28	Demenza vascolare
29	Lesione superficiale alla gamba inferiore
30	Cellulite
31	Cecità e bassa visione
32	Carenza di altre vitamine del gruppo B
33	Problemi legati all'ambiente sociale
34	Malattia di Parkinson
35	Sincope e svenimento
36	Frattura di costole, sterno e colonna toracica
37	Altri disturbi funzionali dell'intestino
38	Insufficienza renale acuta
39	Ulcera da decubito
40	Portatore di malattia infettiva

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.1:** (segue) variabili utilizzate per la costruzione dell'indicatore HFRS (Gilbert et al., 2018).

Numero progressivo	Variabile
41	Streptococco e stafilococco come causa di malattie classificate in altri capitoli
42	Ulcera degli arti inferiori. non altrove classificata
43	Altri sintomi e segni che coinvolgono sensazioni e percezioni generali
44	Ulcera duodenale
45	Ipotensione
46	Insufficienza renale non specificata
47	Altra setticemia
48	Storia personale di altre malattie e condizioni
49	Insufficienza respiratoria. non altrove classificata
50	Esposizione a fattore non specificato
51	Altra artrosi
52	Epilessia
53	Osteoporosi senza frattura patologica
54	Frattura di femore
55	Frattura della colonna lombare e del bacino
56	Altri disturbi della secrezione interna pancreatica
57	Risultati anomali di studi funzionali
58	Insufficienza renale cronica
59	Ritenzione di urina
60	Cause sconosciute e non specificate di morbosità
61	Altri disturbi di reni e uretere. non altrove classificati
62	Incontinenza urinaria non specificata
63	Altre malattie degenerative del sistema nervoso. non altrove classificate
64	Condizione nosocomiale
65	Altri e non specificati traumi alla testa

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.1:** (segue) variabili utilizzate per la costruzione dell'indicatore HFRS (Gilbert et al., 2018).

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>
66	Sintomi e segni che coinvolgono lo stato emotivo
67	Attacchi ischemici transitori e sindromi correlate
68	Problemi legati alla dipendenza dal caregiver
69	Altri disturbi dei tessuti molli. non altrove classificati
70	Caduta che coinvolge il letto
71	Ferita aperta alla testa
72	Altre infezioni batteriche intestinali
73	Diarrea e gastroenterite di presunta origine infettiva
74	Polmonite. organismo non specificato
75	Pneumonite da solidi e liquidi
76	Disturbi del linguaggio. non altrove classificati
77	Carenza di vitamina D
78	Stato di apertura di un orificio artificiale
79	Gangrena. non altrove classificata
80	Sintomi e segni relativi all'assunzione di cibo e liquidi
81	Altra perdita uditiva
82	Caduta da e per scale e gradini
83	Caduta sullo stesso piano per scivolamento. inciampo e sbattimento
84	Tireotossicosi (ipertiroidismo)
85	Scoliosi
86	Disfagia
87	Dipendenza da macchine e dispositivi di supporto
88	Agente resistente alla penicillina e agli antibiotici correlati
89	Osteoporosi con frattura patologica
90	Altre malattie dell'apparato digerente
91	Infarto cerebrale
92	Calcolo di reni e uretere

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.1:** (segue) variabili utilizzate per la costruzione dell'indicatore HFRS (Gilbert et al., 2018).

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>
93	Disturbi mentali e comportamentali dovuti all'uso di alcol
94	Altri procedimenti medici come causa di reazione anomala del paziente
95	Anomalie del battito cardiaco
96	Infezione acuta delle basse vie respiratorie
97	Problemi legati alla difficoltà nella gestione della vita
98	Altri risultati anomali della chimica del sangue
99	Storia personale di fattori di rischio. non altrove classificati
100	Ferita aperta all'avambraccio
101	Episodio depressivo
102	Stenosi spinale (solo codice secondario)
103	Disturbi del metabolismo minerale
104	Poliartrite
105	Altre anemie
106	Altre infezioni locali della pelle e del tessuto sottocutaneo
107	Nausea e vomito
108	Altre gastroenteriti e coliti non infettive
109	Febbre di origine sconosciuta

**Tabella A.2:** Elenco dei determinanti di fragilità con frequenze assolute e prevalenze percentuali.

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>	<b>Frequenza assoluta</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
1	Frattura del collo del femore	1939	0.904
2	Alzheimer	688	0.321
3	Anemia	13674	6.378
4	Angina	927	0.432
5	Artropatie	10633	4.959
6	Asma	34103	15.906
7	Bronchiectasie	106	0.049
8	Bronchiti croniche	2460	1.147
9	Insufficienza cardiaca	5894	2.749
10	Cirrosi epatica e cirrosi biliare	606	0.283
11	Demenza	4671	2.179
12	Depressione	29359	13.693
13	Diabete	34024	15.869
14	Enfisema polmonare	54	0.025
15	Epilessia	9957	4.644
16	Fibrillazione atriale	19561	9.124
17	Gastroenterite	671	0.313
18	Glaucoma	13747	6.412
19	Malattie cerebrovascolari	9758	4.551
20	Infiammazione pelvica	126	0.059
21	Insufficienza renale	4267	1.990
22	Ipercolesterolemia e iperlipidemia	72717	33.916
23	Ipertensione	143552	66.955
24	Infarto del miocardio	1743	0.813

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.2:**(segue) elenco dei determinanti di fragilità.

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>	<b>Frequenza assoluta</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
25	Osteopatie	986	0.460
26	Malattia di Parkinson	4786	2.232
27	Pielonefrite	153	0.071
28	Malattie vascolari periferiche	320	0.149
29	Malattie della tiroide	16826	7.848
30	Trombosi venosa	2776	1.295
31	Ulcera peptica	6	0.003
32	Valvulopatie	5232	2.440
33	Cecità	584	0.272
34	Sordomutismo	196	0.091
35	Epatite cronica	320	0.149
36	Epatite virale	1666	0.777
37	Necrosi epatica acuta	13	0.006
38	Malattie epatiche alcoliche	480	0.224
39	Cancro (attivo)	12944	6.037
40	Cancro (Follow-Up)	6737	3.142
41	Coronaropatie	17131	7.990
42	Broncopenumopatia cronica ostruttiva (bpcO)	34917	16.286
43	Malattie croniche delle basse vie aeree	35603	16.606
44	Frattura generica	10926	5.096
45	Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	17408	8.119
46	Malattie del sangue e degli organi emopoietici	13993	6.527

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.2:**(segue) elenco dei determinanti di fragilità.

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>	<b>Frequenza assoluta</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
47	Malattie del sistema circolatorio	150284	70.095
48	Malattie infettive	5971	2.785
49	Disturbi psichici e comportamentali	34157	15.931
50	Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture	35816	16.705
51	Malattie del sistema nervoso	19914	9.288
52	Malattie del sistema respiratorio	40681	18.974
53	Malattie del sistema genito-urinario	33340	15.550
54	Malattie dell'apparato digerente	41822	19.506
55	Malattie endocrine	101344	47.268
56	Malattie degli organi di senso	19857	9.262
57	Neoplasie (attive)	17479	8.152
58	Neoplasie (Follow-Up)	5327	2.485
59	Disabilità	50268	23.446
60	Classi di età		
61	Sesso del soggetto		
62	Poliprescrizioni	197096	91.929
63	Numero di diversi tipi di farmaci prescritti	197096	91.929
64	Accesso al PS con codice verde	23632	11.022

**Continua nella pagina successiva**

**Tabella A.2:**(segue) elenco dei determinanti di fragilità.

<b>Numero progressivo</b>	<b>Variabile</b>	<b>Frequenza assoluta</b>	<b>Prevalenza (%)</b>
65	Accesso al PS con codice giallo	28246	13.174
66	Accesso al PS con codice rosso	2411	1.125
67	Accesso al PS con codice bianco	30026	14.005
68	Numero di accessi al PS	63276	29.513
69	Numero di ricoveri	52732	24.595
70	Numero di giorni con ricovero urgente		
71	Numero di giorni di ricovero (totali)		
72	Esenzioni per reddito	160176	74.957
73	Accesso ai servizi di psichiatria territoriale	5024	2.343
74	Valore dell'indice di Charlson considerando tutte le diagnosi presenti nella SDO		
75	Valore massimo dell'indice di Charlson tra tutti quelli calcolati per ogni ricovero		

Tabella A.3: Tabella degli Odds Ratio e rispettivi intervalli di confidenza.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza							
	OR	Upper	OR	Lower	OR	Lower	OR	Lower	OR	Lower	OR	Lower	Upper					
Età (classi)	30.09	27.04	33.58	15.13	12.89	17.85	27.35	20.18	38.01	2.82	2.69	2.95	14.68	13.33	16.17	47.59	36.64	63.11
Alzheimer	7.79	6.51	9.34	4.52	3.25	6.28	2.55	1.36	4.77	2.10	1.78	2.47	11.48	8.14	16.20	12.95	9.33	17.97
N° accessi al PS rosso	8.31	7.52	9.16	11.15	9.76	12.68	2.14	1.44	3.03	3.80	3.50	4.12	3.46	2.80	4.22	4.15	3.36	5.06
Disabilità	8.96	8.52	9.42	6.62	6.11	7.17	3.53	3.16	3.95	2.30	2.25	2.36	///	///	///	5.25	4.85	5.69
Bronchite	6.52	5.88	7.23	10.06	8.80	11.50	2.30	1.62	3.28	3.95	3.65	4.28	4.08	3.39	4.92	2.82	2.24	3.57
Demenza	5.89	5.44	6.39	5.16	4.54	5.87	2.97	2.35	3.75	1.97	1.84	2.10	8.71	7.72	9.83	///	///	///
Insufficienza cardiaca	7.34	6.85	7.86	7.25	6.53	8.06	2.76	2.22	3.44	4.10	3.89	4.32	4.51	4.02	5.06	2.74	2.34	3.21
Bronchiectasie	5.44	3.28	9.04	7.12	3.59	14.11	1.64	0.23	11.75	4.02	2.74	5.90	2.81	1.20	6.61	3.47	1.27	9.44
N° di ricoveri	6.58	6.14	7.03	5.09	4.54	5.70	1.89	1.51	2.34	5.30	5.08	5.54	3.38	3.07	3.71	1.94	1.65	2.27
Enfisema polmonare	6.80	3.51	13.20	9.58	4.10	22.41	1.00	1.00	1.00	3.89	2.27	6.65	0.96	0.13	7.13	1.60	0.22	11.55
N° accessi al PS totale	4.95	4.63	5.29	6.27	5.66	6.94	2.93	2.45	3.49	2.99	2.87	3.11	2.65	2.42	2.90	3.54	3.14	3.99
F. femore	4.22	3.70	4.82	3.68	2.96	4.58	5.52	4.22	7.21	1.98	1.79	2.18	4.49	3.51	5.74	3.34	2.60	4.27
N° farmaci (poliprescrizioni)	4.38	4.12	4.65	5.03	4.53	5.60	2.60	2.22	3.06	3.91	3.78	4.03	4.15	3.89	4.44	2.42	2.17	2.70
N° gruppo di farmaci	4.13	3.90	4.38	4.50	4.07	4.98	2.62	2.25	3.05	3.49	3.38	3.59	3.86	3.63	4.11	2.35	2.12	2.61
M. vascolare periferica (PVD)	4.71	3.46	6.41	4.86	3.05	7.73	2.74	1.13	6.64	4.63	3.72	5.77	2.07	1.00	4.28	1.90	0.90	4.03
Insufficienza renale	5.50	5.06	5.99	3.89	3.35	4.51	1.39	0.99	1.96	3.39	3.18	3.61	3.24	2.82	3.72	2.43	2.01	2.94
Necrosi epatica	4.83	1.07	21.79	///	///	///	1.00	1.00	1.00	2.16	0.66	7.01	6.18	1.36	33.28	1.00	1.00	1.00

Continua nella pagina successiva

Tabella A.3:(segue) tabella degli Odds Ratio e rispettivi intervalli di confidenza.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Lower	OR	Lower	OR	Lower	OR	Lower	OR	Upper
M. di parkinson	2.82	3.12	3.54	3.06	2.13	1.63	1.96	1.84	3.61	3.19	3.65	4.08
M. del sangue	4.37	4.13	3.12	2.82	2.21	1.88	2.47	2.38	2.77	2.56	2.33	2.99
Anemia	4.35	4.10	3.12	2.82	2.24	1.90	2.46	2.37	2.77	2.56	2.34	3.00
M. sistema nervoso	3.61	3.42	3.39	3.11	2.11	1.82	1.97	1.91	3.40	3.19	2.67	3.63
N° accessi al PS giallo	3.53	3.36	4.09	3.79	2.22	1.95	2.16	2.09	2.37	2.23	2.56	2.51
Disturbi psichici	2.96	2.82	2.82	2.61	2.61	2.32	1.63	1.58	2.42	2.29	4.45	2.56
Osteopatie	3.23	2.64	3.53	2.59	1.95	1.07	2.83	2.49	2.40	1.72	2.30	3.34
Depressione	2.49	2.37	2.56	2.35	2.72	2.40	1.59	1.55	2.38	2.25	4.09	2.52
Infarto del miocardio	3.51	3.02	3.51	2.78	1.50	0.90	2.94	2.66	2.18	1.74	1.74	2.72
Gastroenterite	3.21	2.51	3.48	2.40	1.29	0.54	2.13	1.80	2.48	1.76	2.54	3.49
M. infettive	3.81	3.51	3.16	2.75	1.23	0.90	2.28	2.16	1.76	1.53	2.41	2.01
N° accessi al PS verde	2.84	2.69	2.80	2.57	2.35	2.05	1.91	1.85	2.03	1.90	2.40	2.17
M. cerebrovascolari	2.76	2.56	3.10	2.77	1.73	1.40	1.97	1.89	2.24	2.03	2.38	2.47
Epatite alcolica	3.60	2.73	1.80	0.99	2.18	0.97	2.97	2.47	1.87	1.22	1.24	2.87
Frattura generica	2.19	2.03	1.91	1.68	3.77	3.24	1.57	1.50	1.78	1.61	2.29	1.96
Cirrosi	3.38	2.62	1.28	0.69	2.61	1.35	2.24	1.89	2.22	1.58	1.55	3.12
Fibrillazione atriale	2.73	2.58	2.62	2.38	1.72	1.47	2.05	1.98	2.15	2.01	1.90	2.30
Cancro attivo	3.77	3.54	1.76	1.56	1.06	0.84	2.85	2.74	2.51	2.33	1.02	2.71
Trombosi venosa	2.59	2.26	2.00	1.58	1.90	1.32	1.78	1.64	2.68	1.89	1.86	3.80

Continua nella pagina successiva

Tabella A.3:(segue) tabella degli Odds Ratio e rispettivi intervalli di confidenza.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper
M. sistema circolatorio	2.32	2.18	2.47	2.23	2.02	1.74	1.81	1.77	1.86	1.94	2.05	2.17
Epilessia	2.50	2.32	2.69	2.23	2.84	1.98	1.89	1.80	1.97	2.13	2.13	2.35
Cecità	2.50	1.87	3.34	1.31	3.56	1.61	1.39	1.14	1.69	1.77	1.77	2.69
M. sistema respiratorio	2.60	2.48	2.73	3.09	3.60	1.13	1.47	1.74	1.84	1.45	1.45	1.53
Pielonefrite	3.32	2.01	5.51	0.49	4.80	0.56	9.21	1.24	2.54	1.98	1.98	4.59
Neoplasie attive	3.24	3.07	3.43	1.52	1.90	0.92	1.36	2.39	2.56	2.22	2.22	2.37
Valvulopatie	2.14	1.92	2.38	2.16	2.98	1.39	2.41	1.89	2.14	1.75	1.75	2.00
Ipertensione	1.68	1.59	1.77	1.78	2.14	1.53	2.00	1.58	1.67	1.90	1.90	2.00
Ulcera peptica	///	///	///	///	///	///	///	0.44	13.25	///	///	///
Coronaropatie (cad)	2.12	1.99	2.26	1.85	2.29	0.94	1.39	1.91	2.05	1.55	1.55	1.68
Psichiatria	1.68	1.49	1.89	1.41	2.08	1.17	2.12	1.24	1.42	1.64	1.64	1.90
Reddito	1.48	1.39	1.56	1.61	1.97	1.43	1.92	1.13	1.19	2.12	2.12	2.26
Diabete	1.95	1.85	2.05	1.82	2.15	1.08	1.43	1.52	1.61	1.55	1.55	1.65
M. basse vie aeree	1.85	1.75	1.95	2.39	2.80	1.01	1.34	1.55	1.63	1.30	1.30	1.37
COPD	1.86	1.76	1.96	2.39	2.80	0.99	1.33	1.55	1.64	1.30	1.30	1.38
M. sistema osteomuscolare	1.44	1.36	1.52	1.40	1.67	1.84	2.36	1.46	1.54	1.46	1.46	1.55
M. apparato digerente	1.91	1.82	2.01	1.49	1.76	1.17	1.52	1.71	1.80	1.50	1.50	1.59
Asma	1.73	1.64	1.82	2.23	2.63	1.00	1.34	1.51	1.59	1.29	1.29	1.37
M. apparato genitourinari	2.01	1.91	2.12	1.66	1.98	0.72	1.00	1.87	1.97	1.37	1.37	1.45

Continua nella pagina successiva

Tabella A.3:(segue) tabella degli Odds Ratio e rispettivi intervalli di confidenza.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospitalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower
M. endocrine	1.42	1.36 1.49	1.53	1.42 1.65	1.12	1.00 1.25	1.49	1.46 1.52	1.40	1.33 1.46	1.24	1.15 1.34
N° accessi al PS bianco	1.20	1.12 1.27	1.39	1.26 1.53	1.29	1.11 1.49	1.41	1.37 1.45	1.37	1.29 1.45	1.36	1.22 1.50
Epatite cronica	0.77	0.40 1.49	1.46	0.65 3.28	1.63	0.52 5.09	1.70	1.33 2.19	0.87	0.44 1.69	1.07	0.40 2.86
Glaucoma	1.09	1.00 1.19	1.15	0.99 1.32	1.44	1.18 1.75	1.19	1.14 1.24	1.35	1.24 1.47	1.26	1.09 1.46
M. organi di senso	1.02	0.95 1.11	1.19	1.05 1.34	1.40	1.19 1.66	1.23	1.18 1.28	1.38	1.28 1.48	1.24	1.10 1.41
M. dell'occhio	1.07	0.98 1.16	1.16	1.02 1.32	1.40	1.17 1.67	1.23	1.19 1.28	1.36	1.26 1.47	1.23	1.08 1.41
Angina	0.95	0.67 1.35	1.78	1.15 2.75	0.56	0.18 1.73	2.15	1.87 2.48	1.41	1.03 1.94	0.53	0.24 1.19
Sordomutismo	1.43	0.76 2.70	1.19	0.38 3.72	0.88	0.12 6.30	1.21	0.85 1.71	1.30	0.66 2.54	1.32	0.42 4.13
Artropatie	0.85	0.76 0.95	1.08	0.92 1.28	1.33	1.06 1.66	1.53	1.46 1.60	1.43	1.30 1.57	0.99	0.83 1.19
Infiammazione pelvica	1.33	0.58 3.02	0.61	0.09 4.38	1.38	0.19 9.86	1.32	0.87 2.03	1.05	0.43 2.58	1.00	1.00 1.00
M. della tiroide	1.09	1.00 1.18	1.07	0.94 1.23	1.07	0.87 1.30	1.17	1.13 1.22	1.14	1.05 1.24	0.94	0.81 1.09
Epatite virale	1.13	0.89 1.44	1.07	0.71 1.62	0.83	0.41 1.66	1.34	1.19 1.51	1.07	0.83 1.38	0.96	0.61 1.51
Iperolesterolemia	0.81	0.77 0.85	0.99	0.92 1.08	0.84	0.74 0.95	1.24	1.21 1.27	1.21	1.15 1.27	0.88	0.81 0.96
Cancro follow-up	0.74	0.63 0.85	0.83	0.66 1.05	0.82	0.57 1.16	1.12	1.05 1.19	0.96	0.84 1.10	0.57	0.43 0.77
Neoplasie follow-up	0.66	0.56 0.79	0.76	0.58 1.00	0.58	0.36 0.92	1.14	1.06 1.22	0.93	0.80 1.08	0.56	0.40 0.78
sessu	0.98	0.94 1.03	0.93	0.87 1.01	2.51	2.20 2.87	0.79	0.77 0.81	1.20	1.15 1.26	1.29	1.19 1.39

**Tabella A.4:** Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte			Rosso			Femore			Ospedalizzazione			Disabilità			Demenza			
	Gini	Test	Clust	Gini	Test	Clust	Gini	Test	Clust	Gini	Test	Clust	Gini	Test	Clust	Gini	Test	Clust	
Classi di età	870.48	Alta	Alta	86.65	Alta	Alta	227.08	Alta	Alta	2103.74	Alta	Alta	194.5	Alta	Alta	724.55	Alta	Alta	
Alzheimer																			
Anemia	91.63	Bassa	Bassa	13.3	Bassa	Bassa	38.26	Bassa	Bassa	250.69	Bassa	Bassa	22.21	Bassa	Bassa	54.59	Bassa	Bassa	
Angina																			
Artropatie																			
Asma	88.36	Bassa	Bassa	13.77	Bassa	Bassa	28.74	Bassa	Bassa	302.53	Bassa	Bassa	24.75	Bassa	Bassa	70.61	Bassa	Bassa	
Malattie croniche																			
delle basse vie																			
aeree	76.22	Bassa	Bassa	10.24	Bassa	Bassa	18.01	Bassa	Bassa	197.29	Bassa	Bassa	23.84	Bassa	Bassa	55.33	Bassa	Bassa	
Malattie del																			
sangue e degli																			
organi	98.41	Bassa	Bassa	13.34	Bassa	Bassa	39.00	Bassa	Bassa	261.53	Bassa	Bassa	22.36	Bassa	Bassa	55.9	Bassa	Bassa	
emopoietici																			
Bronchiectasie																			
Bronchite	68.51	Bassa	Bassa	6.39	Bassa	Bassa	30.65	Bassa	Bassa	131.96	Bassa	Bassa	13.03	Bassa	Bassa	32.71	Bassa	Bassa	
Coronaropatie	160.13	Alta	Bassa	19.16	Alta	Bassa	59.41	Alta	Bassa	390.64	Alta	Bassa	43.45	Alta	Alta	94.54	Alta	Bassa	
Cancro (attivo)	108.36	Bassa	Bassa	10.99	Bassa	Bassa	33.55	Bassa	Bassa	319.61	Bassa	Bassa	24.44	Bassa	Bassa	60.79	Bassa	Bassa	
Cancro																			
(Follow-Up)																			
Malattie																			
cerebrovascolari																			
Charlson Index	134.47	Bassa	Bassa	18.48	Bassa	Bassa	50.87	Bassa	Bassa	363.55	Alta	Bassa	37.63	Bassa	Bassa	83.64	Bassa	Bassa	
SDO																			
Charlson Index																			
massimo																			

Continua nella pagina successiva

Tabella A.4: (segue) Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper
Cecità												
Malattie del sistema circolatorio	83.99	Bassa	11.84	Bassa	28.2	Bassa	259.39	Bassa	26.88	Bassa	58.49	Bassa
Cirrosi epatica e cirrosi biliare												
Broncopenumopatia cronica ostruttiva (bpco)	79.11	Bassa	11.36	Bassa	19.38	Bassa	206.57	Bassa	24.86	Bassa	56.36	Bassa
Demenza	98.9	Bassa	10.89	Bassa	31.02	Bassa	181.33	Bassa	///	///	90.09	Bassa
Depressione	129.32	Bassa	13.14	Bassa	47.49	Bassa	377.65	Alta	30.07	Bassa	69.56	Bassa
Diabete	185.18	Alta	26.7	Alta	66.89	Alta	514.07	Alta	53.24	Alta	122.36	Alta
Malattie dell'apparato digerente	216.49	Alta	32.98	Alta	81.33	Alta	599.03	Alta	64.66	Alta	154.98	Alta
Disabilità	350.32	Bassa	21.76	Alta	56.52	Bassa	609.31	Bassa	47.09	Bassa	///	///
Disturbi psichici e comportamentali	143.27	Bassa	13.22	Bassa	49.78	Alta	413.55	Alta	30.74	Bassa	79.56	Bassa
Numero di giorni di ricovero (totali)												
Malattie endocrine	181.89	Alta	29.93	Alta	57.3	Alta	449.75	Alta	60.36	Alta	111.03	Alta
Enfisema polmonare												

Continua nella pagina successiva

Tabella A.4: (segue) Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper
Malattie epatiche alcoliche	97.06	Bassa	12.82	Bassa	36.71	Bassa	263.1	Bassa	25.02	Bassa	51.87	Bassa
Epatite cronica	171.95	Alta	25.25	Alta	65.46	Alta	447.47	Alta	49.3	Alta	109	Alta
Epatite virale	108.36	Bassa	13.64	Bassa	39.3	Bassa	290.23	Bassa	32.67	Bassa	66.08	Bassa
Frattura del collo del femore	65.09	Bassa	10.81	Bassa	25.94	Bassa	230.22	Bassa	21.27	Bassa	55.88	Bassa
Fibrillazione atriale	117.21	Bassa	11.42	Bassa	39.88	Bassa	287.56	Bassa	29.35	Bassa	61.89	Bassa
Frattura generica												
Gastroenterite												
Glaucoma												
Malattie infettive												
Infiammazione pelvica												
Insufficienza cardiaca	159.21	Bassa	12.15	Bassa	45.61	Bassa	335.06	Bassa	25.76	Bassa	61.49	Bassa
Insufficienza renale	102.97	Bassa	9.11	Bassa	31.61	Bassa	204.25	Bassa	21.88	Bassa	47.05	Bassa
Ipercolesterolemia e iperlipidemia												
Iperensione	136.41	Alta	17.93	Alta	44.66	Alta	355.42	Alta	38.97	Alta	78.18	Bassa
Infarto del miocardio												

Continua nella pagina successiva

Tabella A.4: (segue) Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper
Malattie del sistema osteomuscolare e del tessuto connettivo e fratture	179.02	Alta	17.92	Bassa	63.34	Alta	499.96	Bassa	48.26	Alta	118.63	Bassa
Numero di accessi al PS	338.73	Alta	44.76	Alta	118.11	Alta	927.22	Alta	96.96	Alta	222.64	Alta
Accesso al PS con codice bianco												
Necrosi epatica acuta												
Neoplasie (attive)	110.37	Bassa	14.38	Bassa	43.03	Bassa	330.16	Bassa	30.93	Bassa	69.88	Bassa
Neoplasie (Follow-Up)												
Malattie del sistema nervoso	123.11	Bassa	15.02	Bassa	38.23	Bassa	359.33	Bassa	30.02	Bassa	85.56	Bassa
Poliprescrizioni	296.18	Alta	52.63	Alta	104.92	Alta	1092.65	Alta	104.47	Alta	224.13	Alta
Accesso al PS con codice giallo												
Numero di diversi tipi di farmaci prescritti	290.54	Alta	50.85	Alta	107.06	Alta	1043.28	Alta	104.27	Alta	231.2	Alta
Numero di ricoveri	287.34	Alta	43.32	Alta	98.69	Alta	1210.87	Alta	89.66	Alta	209.96	Alta

Continua nella pagina successiva

Tabella A.4: (segue) Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper	OR	Upper
Accesso al PS con codice rosso												
Accesso al PS con codice verde												
Malattie dell'occhio e degli annessi oculari	73.41	Bassa	11.7	Bassa	28.63	Bassa	267.51	Bassa	23.78	Bassa	63.74	Bassa
osteopatie park	74.78	Bassa	10.69	Bassa	30.89	Bassa	195.24	Bassa	19.84	Bassa	45.47	Bassa
Pielonefrite	69.23	Bassa	10.85	Bassa	25.49	Bassa	201.45	Bassa	24.29	Bassa	46.14	Bassa
psichiatria												
Malattie vascolari periferiche												
Esenzioni per reddito												
Malattie del sistema respiratorio	136.8	Bassa	17.13	Alta	33.72	Bassa	335.06	Bassa	38.61	Alta	86.69	Alta
Malattie degli organi di senso	82.95	Bassa	14.5	Bassa	33.07	Bassa	315.56	Alta	28.93	Bassa	74.14	Alta
senso	218.05	Alta	20.96	Alta	79.37	Alta	557.96	Alta	67.5	Alta	161.96	Alta
Sordomutismo												
Malattie della tiroide	119.37	Alta	16.19	Bassa	44.04	Alta	376.75	Alta	36.62	Bassa	90.28	Alta

Continua nella pagina successiva

Tabella A.4: (segue) Tabella riassuntiva della selezione delle variabili attraverso la cluster analysis e il test binomiale.

Variabili	Morte		Rosso		Femore		Ospedalizzazione		Disabilità		Demenza	
	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower	OR	Upper Lower
Trombosi venosa	65.91	Bassa	8.75	Bassa	21.8	Bassa	163.25	Bassa	16.86	Bassa	16.36	Bassa
Ulcera peptica		Bassa		Bassa		Bassa		Bassa		Bassa		Bassa
Numero di giorni con ricovero urgente												
Malattie del sistema genito-urinario	174.2	Alta			68.55	Alta	467.21	Alta	53.14	Alta	126.62	Alta
Valvulopatie	87.28	Bassa	12.59	Bassa	37.20	Bassa	266.28	Bassa	21.93	Bassa	59.91	Bassa

Tabella A.5: Analisi dei falsi negativi per l'outcome morte.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	1213.00	49.00	1874.00	367.00	3503.00	1.40	13.07	6.56	10.03	16.86	6.35	6.77
artropatie	1586.00	18.00	1053.00	74.00	2731.00	0.66	4.80	5.11	3.06	7.46	4.93	5.30
asma	5211.00	57.00	2793.00	400.00	8461.00	0.67	15.20	15.84	11.92	19.19	15.53	16.15
malattie croniche delle basse vie aeree	5363.00	58.00	2952.00	433.00	8806.00	0.66	15.47	16.48	12.16	19.47	16.17	16.80
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1254.00	52.00	1907.00	373.00	3586.00	1.45	13.87	6.71	10.73	17.73	6.50	6.93
bronchiti croniche	105.00	4.00	377.00	117.00	603.00	0.66	1.07	1.13	0.42	2.71	1.04	1.22
coronaropatie	2159.00	29.00	1793.00	249.00	4230.00	0.69	7.73	7.92	5.44	10.89	7.69	8.15
Cancro (attivo)	1745.00	88.00	1136.00	256.00	3225.00	2.73	23.47	6.04	19.46	28.01	5.84	6.24
malattie cerebrovascolari	1006.00	12.00	1310.00	180.00	2508.00	0.48	3.20	4.69	1.84	5.51	4.52	4.88
malattie del sistema circolatorio	24334.00	270.00	11385.00	1352.00	37341.00	0.72	72.00	69.90	67.25	76.30	69.51	70.28
bronicopneumopatia cronica ostruttiva (bpco)	5225.00	58.00	2916.00	428.00	8627.00	0.67	15.47	16.15	12.16	19.47	15.84	16.46
demenza	211.00	7.00	737.00	177.00	1132.00	0.62	1.87	2.12	0.91	3.80	2.00	2.24
depressione	3527.00	60.00	3354.00	496.00	7437.00	0.81	16.00	13.92	12.64	20.05	13.63	14.22
diabete	4717.00	82.00	3270.00	431.00	8500.00	0.96	21.87	15.91	17.98	26.32	15.60	16.22
malattie dell'apparato digerente	6126.00	86.00	3705.00	497.00	10414.00	0.83	22.93	19.49	18.97	27.45	19.16	19.83
disabilità	3505.00	113.00	7663.00	1277.00	12558.00	0.90	30.13	23.51	25.71	34.96	23.15	23.87
disturbi psichici e comportamentali	4048.00	85.00	3896.00	620.00	8649.00	0.98	22.67	16.19	18.72	27.17	15.88	16.50
malattie endocrine	16440.00	186.00	7791.00	890.00	25307.00	0.73	49.60	47.37	44.57	54.64	46.95	47.79
epilessia	1207.00	33.00	1085.00	167.00	2492.00	1.32	8.80	4.66	6.33	12.10	4.49	4.85
fibrillazione atriale	2065.00	34.00	2367.00	373.00	4839.00	0.70	9.07	9.06	6.56	12.40	8.82	9.30

Continua nella pagina successiva

Tabella A.5:(segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome morte.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
frattura generica	1120.00	9.00	1426.00	185.00	2740.00	0.33	2.40	5.13	1.27	4.50	4.95	5.32
glaucoma	2120.00	16.00	1181.00	117.00	3434.00	0.47	4.27	6.43	2.64	6.82	6.22	6.64
malattie infettive	625.00	13.00	700.00	155.00	1493.00	0.87	3.47	2.79	2.04	5.84	2.66	2.94
insufficienza cardiaca	218.00	7.00	946.00	260.00	1431.00	0.49	1.87	2.68	0.91	3.80	2.55	2.82
insufficienza renale	320.00	15.00	568.00	143.00	1046.00	1.43	4.00	1.96	2.44	6.49	1.84	2.08
ipertensione	23431.00	256.00	10753.00	1216.00	35656.00	0.72	68.27	66.74	63.39	72.77	66.34	67.14
malattie del sistema osteomuscolare	5078.00	43.00	3542.00	371.00	9034.00	0.48	11.47	16.91	8.63	15.09	16.59	17.23
neoplasie (attive)	2468.00	94.00	1503.00	307.00	4372.00	2.15	25.07	8.18	20.95	29.69	7.95	8.42
malattie del sistema nervoso	2046.00	58.00	2398.00	424.00	4926.00	1.18	15.47	9.22	12.16	19.47	8.98	9.47
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2715.00	19.00	1504.00	144.00	4382.00	0.43	5.07	8.20	3.27	7.78	7.97	8.44
malattia di Parkinson	486.00	15.00	571.00	86.00	1158.00	1.30	4.00	2.17	2.44	6.49	2.05	2.29
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	777.00	13.00	412.00	47.00	1249.00	1.04	3.47	2.34	2.04	5.84	2.21	2.47
malattie del sistema respiratorio	5745.00	74.00	3627.00	603.00	10049.00	0.74	19.73	18.81	16.02	24.06	18.48	19.14
malattie degli organi di senso	3114.00	21.00	1711.00	163.00	5009.00	0.42	5.60	9.38	3.69	8.41	9.13	9.63
malattie della tiroide	2890.00	22.00	1152.00	133.00	4197.00	0.52	5.87	7.86	3.91	8.72	7.63	8.09
trombosi venosa	260.00	8.00	384.00	59.00	711.00	1.13	2.13	1.33	1.08	4.15	1.24	1.43
malattie del sistema genito-urinario	4859.00	68.00	3008.00	438.00	8373.00	0.81	18.13	15.67	14.56	22.35	15.37	15.98
valvulopatie	600.00	11.00	528.00	70.00	1209.00	0.91	2.93	2.26	1.65	5.18	2.14	2.39

Tabella A.6: Analisi dei falsi negativi per l'outcome rottura del femore.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOverFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	1255,00	7,00	2212,00	29,00	3503,00	0,20	7,69	6,56	3,78	15,04	6,35	6,77
artropatie	1599,00	5,00	1115,00	12,00	2731,00	0,18	5,49	5,11	2,37	12,22	4,93	5,30
asma	5257,00	11,00	3155,00	38,00	8461,00	0,13	12,09	15,84	6,89	20,36	15,53	16,15
malattie croniche delle basse vie aeree	5410,00	11,00	3345,00	40,00	8806,00	0,12	12,09	16,48	6,89	20,36	16,17	16,80
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1299,00	7,00	2251,00	29,00	3586,00	0,20	7,69	6,71	3,78	15,04	6,50	6,93
bronchiti croniche	107,00	2,00	488,00	6,00	603,00	0,33	2,20	1,13	0,60	7,66	1,04	1,22
coronaropatie	2187,00	1,00	2022,00	20,00	4230,00	0,02	1,10	7,92	0,19	5,96	7,69	8,15
Cancro (attivo)	1828,00	5,00	1380,00	12,00	3225,00	0,16	5,49	6,04	2,37	12,22	5,84	6,24
malattie cerebrovascolari	1015,00	3,00	1476,00	14,00	2508,00	0,12	3,30	4,69	1,13	9,25	4,52	4,88
malattie del sistema circolatorio	24536,00	68,00	12553,00	184,00	37341,00	0,18	74,73	69,90	64,92	82,53	69,51	70,28
broncopenumopatia cronica ostruttiva (bpco)	5272,00	11,00	3305,00	39,00	8627,00	0,13	12,09	16,15	6,89	20,36	15,84	16,46
demenza	214,00	4,00	900,00	14,00	1132,00	0,35	4,40	2,12	1,72	10,76	2,00	2,24
depressione	3570,00	17,00	3777,00	73,00	7437,00	0,23	18,68	13,92	12,00	27,90	13,63	14,22
diabete	4788,00	11,00	3650,00	51,00	8500,00	0,13	12,09	15,91	6,89	20,36	15,60	16,22
malattie dell'apparato digerente	6197,00	15,00	4157,00	45,00	10414,00	0,14	16,48	19,49	10,25	25,43	19,16	19,83
disabilità	3601,00	17,00	8797,00	143,00	12558,00	0,14	18,68	23,51	12,00	27,90	23,15	23,87
disturbi psichici e comportamentali	4112,00	21,00	4437,00	79,00	8649,00	0,24	23,08	16,19	15,62	32,72	15,88	16,50
malattie endocrine	16581,00	45,00	8565,00	116,00	25307,00	0,18	49,45	47,37	39,41	59,54	46,95	47,79
epilessia	1231,00	9,00	1237,00	15,00	2492,00	0,36	9,89	4,66	5,29	17,74	4,49	4,85
fibrillazione atriale	2094,00	5,00	2702,00	38,00	4839,00	0,10	5,49	9,06	2,37	12,22	8,82	9,30

Continua nella pagina successiva

Tabella A.6.(segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome rottura del femore.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOverFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
frattura generica	1121.00	8.00	1577.00	34.00	2740.00	0.29	8.79	5.13	4.52	16.40	4.95	5.32
glaucoma	2130.00	6.00	1275.00	23.00	3434.00	0.17	6.59	6.43	3.06	13.65	6.22	6.64
malattie infettive	637.00	1.00	849.00	6.00	1493.00	0.07	1.10	2.79	0.19	5.96	2.66	2.94
insufficienza cardiaca	220.00	5.00	1186.00	20.00	1431.00	0.35	5.49	2.68	2.37	12.22	2.55	2.82
insufficienza renale	332.00	3.00	703.00	8.00	1046.00	0.29	3.30	1.96	1.13	9.25	1.84	2.08
ipertensione	23622.00	65.00	11798.00	171.00	35656.00	0.18	71.43	66.74	61.43	79.69	66.34	67.14
malattie del sistema osteomuscolare	5107.00	14.00	3852.00	61.00	9034.00	0.15	15.38	16.91	9.39	24.18	16.59	17.23
neoplasie (attive)	2553.00	9.00	1793.00	17.00	4372.00	0.21	9.89	8.18	5.29	17.74	7.95	8.42
malattie del sistema nervoso	2088.00	16.00	2787.00	35.00	4926.00	0.32	17.58	9.22	11.12	26.67	8.98	9.47
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2728.00	6.00	1620.00	28.00	4382.00	0.14	6.59	8.20	3.06	13.65	7.97	8.44
malattia di Parkinson	498.00	3.00	651.00	6.00	1158.00	0.26	3.30	2.17	1.13	9.25	2.05	2.29
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	786.00	4.00	454.00	5.00	1249.00	0.32	4.40	2.34	1.72	10.76	2.21	2.47
malattie del sistema respiratorio	5806.00	13.00	4178.00	52.00	10049.00	0.13	14.29	18.81	8.54	22.92	18.48	19.14
malattie degli organi di senso	3128.00	7.00	1846.00	28.00	5009.00	0.14	7.69	9.38	3.78	15.04	9.13	9.63
malattie della tiroide	2901.00	11.00	1266.00	19.00	4197.00	0.26	12.09	7.86	6.89	20.36	7.63	8.09
trombosi venosa	266.00	2.00	440.00	3.00	711.00	0.28	2.20	1.33	0.60	7.66	1.24	1.43
malattie del sistema genito-urinario	4919.00	8.00	3413.00	33.00	8373.00	0.10	8.79	15.67	4.52	16.40	15.37	15.98
valvulopatie	607.00	4.00	589.00	9.00	1209.00	0.33	4.40	2.26	1.72	10.76	2.14	2.39

**Tabella A.7: Analisi dei falsi negativi per l'outcome accesso al Pronto Soccorso con codice rosso.**

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%origa per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOwerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	1239.00	23.00	2126.00	115.00	3503.00	0.66	12.99	6.56	8.82	18.74	6.35	6.77
artropatie	1591.00	13.00	1095.00	32.00	2731.00	0.48	7.34	5.11	4.34	12.16	4.93	5.30
asma	5220.00	48.00	3031.00	162.00	8461.00	0.57	27.12	15.84	21.11	34.10	15.53	16.15
malattie croniche delle basse vie aeree	5372.00	49.00	3209.00	176.00	8806.00	0.56	27.68	16.48	21.62	34.70	16.17	16.80
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1282.00	24.00	2164.00	116.00	3586.00	0.67	13.56	6.71	9.28	19.38	6.50	6.93
bronchiti croniche	103.00	6.00	430.00	64.00	603.00	1.00	3.39	1.13	1.56	7.20	1.04	1.22
coronaropatie	2178.00	10.00	1962.00	80.00	4230.00	0.24	5.65	7.92	3.10	10.09	7.69	8.15
Cancro (attivo)	1807.00	26.00	1332.00	60.00	3225.00	0.81	14.69	6.04	10.23	20.65	5.84	6.24
malattie cerebrovascolari	1005.00	13.00	1418.00	72.00	2508.00	0.52	7.34	4.69	4.34	12.16	4.52	4.88
malattie del sistema circolatorio	24477.00	127.00	12277.00	460.00	37341.00	0.34	71.75	69.90	64.71	77.87	69.51	70.28
broncopneumopatia cronica ostruttiva (bpco)	5235.00	48.00	3170.00	174.00	8627.00	0.56	27.12	16.15	21.11	34.10	15.84	16.46
demenza	216.00	2.00	862.00	52.00	1132.00	0.18	1.13	2.12	0.31	4.03	2.00	2.24
depressione	3552.00	35.00	3665.00	185.00	7437.00	0.47	19.77	13.92	14.58	26.26	13.63	14.22
diabete	4764.00	35.00	3562.00	139.00	8500.00	0.41	19.77	15.91	14.58	26.26	15.60	16.22
malattie dell'apparato digerente	6172.00	40.00	4050.00	152.00	10414.00	0.38	22.60	19.49	17.06	29.30	19.16	19.83
disabilità	3564.00	54.00	8529.00	411.00	12558.00	0.43	30.51	23.51	24.20	37.65	23.15	23.87
disturbi psichici e comportamentali	4091.00	42.00	4312.00	204.00	8649.00	0.49	23.73	16.19	18.06	30.51	15.88	16.50
malattie endocrine	16537.00	89.00	8375.00	306.00	25307.00	0.35	50.28	47.37	42.99	57.56	46.95	47.79
epilessia	1224.00	16.00	1185.00	67.00	2492.00	0.64	9.04	4.66	5.64	14.18	4.49	4.85
fibrillazione atriale	2076.00	23.00	2615.00	125.00	4839.00	0.48	12.99	9.06	8.82	18.74	8.82	9.30

**Continua nella pagina successiva**

Tabella A.7: (segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome accesso al Pronto Soccorso con codice rosso.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%origa per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
frattura generica	1125.00	4.00	1550.00	61.00	2740.00	0.15	2.26	5.13	0.88	5.67	4.95	5.32
glaucoma	2128.00	8.00	1264.00	34.00	3434.00	0.23	4.52	6.43	2.31	8.66	6.22	6.64
malattie infettive	628.00	10.00	808.00	47.00	1493.00	0.67	5.65	2.79	3.10	10.09	2.66	2.94
insufficienza cardiaca	219.00	6.00	1110.00	96.00	1431.00	0.42	3.39	2.68	1.56	7.20	2.55	2.82
insufficienza renale	326.00	9.00	670.00	41.00	1046.00	0.86	5.08	1.96	2.70	9.38	1.84	2.08
ipertensione	23563.00	124.00	11547.00	422.00	35656.00	0.35	70.06	66.74	62.94	76.32	66.34	67.14
malattie del sistema osteomuscolare	5093.00	28.00	3767.00	146.00	9034.00	0.31	15.82	16.91	11.18	21.91	16.59	17.23
neoplasie (attive)	25333.00	29.00	1741.00	69.00	4372.00	0.66	16.38	8.18	11.66	22.54	7.95	8.42
malattie del sistema nervoso	2076.00	28.00	2675.00	147.00	4926.00	0.57	15.82	9.22	11.18	21.91	8.98	9.47
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2723.00	11.00	1598.00	50.00	4382.00	0.25	6.21	8.20	3.51	10.78	7.97	8.44
malattia di Parkinson	494.00	7.00	619.00	38.00	1158.00	0.60	3.95	2.17	1.93	7.94	2.05	2.29
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	780.00	10.00	445.00	14.00	1249.00	0.80	5.65	2.34	3.10	10.09	2.21	2.47
malattie del sistema respiratorio	5763.00	56.00	4002.00	228.00	10049.00	0.56	31.64	18.81	25.24	38.82	18.48	19.14
malattie degli organi di senso	3121.00	14.00	1812.00	62.00	5009.00	0.28	7.91	9.38	4.77	12.84	9.13	9.63
malattie della tiroide	2904.00	8.00	1238.00	47.00	4197.00	0.19	4.52	7.86	2.31	8.66	7.63	8.09
trombosi venosa	266.00	2.00	430.00	13.00	711.00	0.28	1.13	1.33	0.31	4.03	1.24	1.43
malattie del sistema genito-urinario	4893.00	34.00	3305.00	141.00	8373.00	0.41	19.21	15.67	14.08	25.64	15.37	15.98
valvulopatie	607.00	4.00	563.00	35.00	1209.00	0.33	2.26	2.26	0.88	5.67	2.14	2.39

Tabella A.8: Analisi dei falsi negativi per l'outcome ospedalizzazione.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	976.00	286.00	1424.00	817.00	3503.00	8.16	5.62	6.56	5.02	6.29	6.35	6.77
artropatie	1290.00	314.00	789.00	338.00	2731.00	11.50	6.17	5.11	5.54	6.87	4.93	5.30
asma	4377.00	891.00	2130.00	1063.00	8461.00	10.53	17.51	15.84	16.49	18.58	15.53	16.15
malattie croniche delle basse vie aeree	4502.00	919.00	2250.00	1135.00	8806.00	10.44	18.06	16.48	17.03	19.14	16.17	16.80
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1010.00	296.00	1444.00	836.00	3586.00	8.25	5.82	6.71	5.21	6.49	6.50	6.93
bronchiti croniche	78.00	31.00	246.00	248.00	603.00	5.14	0.61	1.13	0.43	0.86	1.04	1.22
coronaropatie	1766.00	422.00	1335.00	707.00	4230.00	9.98	8.29	7.92	7.57	9.08	7.69	8.15
Cancro (attivo)	1303.00	530.00	797.00	595.00	3225.00	16.43	10.42	6.04	9.61	11.29	5.84	6.24
malattie cerebrovascolari	820.00	198.00	995.00	495.00	2508.00	7.89	3.89	4.69	3.39	4.46	4.52	4.88
malattie del sistema circolatorio	20985.00	3619.00	9089.00	3648.00	37341.00	9.69	71.13	69.90	69.87	72.36	69.51	70.28
bronicopneumopatia cronica ostruttiva (bpco)	4381.00	902.00	2219.00	1125.00	8627.00	10.46	17.73	16.15	16.70	18.80	15.84	16.46
demenza	185.00	33.00	641.00	273.00	1132.00	2.92	0.65	2.12	0.46	0.91	2.00	2.24
depressione	3013.00	574.00	2705.00	1145.00	7437.00	7.72	11.28	13.92	10.44	12.18	13.63	14.22
diabete	4015.00	784.00	2516.00	1185.00	8500.00	9.22	15.41	15.91	14.44	16.43	15.60	16.22
malattie dell'apparato digerente	5071.00	1141.00	2821.00	1381.00	10414.00	10.96	22.43	19.49	21.30	23.59	19.16	19.83
disabilità	2947.00	671.00	6203.00	2737.00	12558.00	5.34	13.19	23.51	12.29	14.15	23.15	23.87
disturbi psichici e comportamentali	3464.00	669.00	3190.00	1326.00	8649.00	7.73	13.15	16.19	12.25	14.10	15.88	16.50
malattie endocrine	14126.00	2500.00	6086.00	2595.00	25307.00	9.88	49.14	47.37	47.76	50.51	46.95	47.79
epilessia	981.00	259.00	835.00	417.00	2492.00	10.39	5.09	4.66	4.52	5.73	4.49	4.85
fibrillazione atriale	1691.00	408.00	1762.00	978.00	4839.00	8.43	8.02	9.06	7.30	8.80	8.82	9.30

Continua nella pagina successiva

Tabella A.8:(segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome ospedalizzazione.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
frattura generica	955.00	174.00	1148.00	463.00	2740.00	6.35	3.42	5.13	2.95	3.96	4.95	5.32
glaucoma	1813.00	323.00	951.00	347.00	3434.00	9.41	6.35	6.43	5.71	7.05	6.22	6.64
malattie infettive	524.00	114.00	509.00	346.00	1493.00	7.64	2.24	2.79	1.87	2.68	2.66	2.94
insufficienza cardiaca	152.00	73.00	641.00	565.00	1431.00	5.10	1.43	2.68	1.14	1.80	2.55	2.82
insufficienza renale	232.00	103.00	390.00	321.00	1046.00	9.85	2.02	1.96	1.67	2.45	1.84	2.08
ipertensione	20205.00	3482.00	8566.00	3403.00	35656.00	9.77	68.44	66.74	67.14	69.70	66.34	67.14
malattie del sistema osteomuscolare	4270.00	851.00	2740.00	1173.00	9034.00	9.42	16.73	16.91	15.73	17.78	16.59	17.23
neoplasie (attive)	1915.00	647.00	1079.00	731.00	4372.00	14.80	12.72	8.18	11.83	13.66	7.95	8.42
malattie del sistema nervoso	1660.00	444.00	1919.00	903.00	4926.00	9.01	8.73	9.22	7.98	9.53	8.98	9.47
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2309.00	425.00	1199.00	449.00	4382.00	9.70	8.35	8.20	7.62	9.15	7.97	8.44
malattia di Parkinson	388.00	113.00	434.00	223.00	1158.00	9.76	2.22	2.17	1.85	2.66	2.05	2.29
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	679.00	111.00	331.00	128.00	1249.00	8.89	2.18	2.34	1.81	2.62	2.21	2.47
malattie del sistema respiratorio	4804.00	1015.00	2768.00	1462.00	10049.00	10.10	19.95	18.81	18.87	21.07	18.48	19.14
malattie degli organi di senso	2663.00	472.00	1364.00	510.00	5009.00	9.42	9.28	9.38	8.51	10.10	9.13	9.63
malattie della tiroide	2477.00	435.00	886.00	399.00	4197.00	10.36	8.55	7.86	7.81	9.35	7.63	8.09
trombosi venosa	215.00	53.00	308.00	135.00	711.00	7.45	1.04	1.33	0.80	1.36	1.24	1.43
malattie del sistema genito-urinario	3962.00	965.00	2245.00	1201.00	8373.00	11.53	18.97	15.67	17.91	20.07	15.37	15.98
valvulopatie	484.00	127.00	374.00	224.00	1209.00	10.50	2.50	2.26	2.10	2.96	2.14	2.39

Tabella A.9: Analisi dei falsi negativi per l'outcome insorgenza di demenza.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOverFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	1244.00	9.00	2007.00	58.00	3318.00	0.27	5.14	6.35	2.73	9.48	6.14	6.56
artropatie	1589.00	12.00	1057.00	23.00	2681.00	0.45	6.86	5.13	3.97	11.60	4.94	5.32
asma	5238.00	17.00	2936.00	108.00	8299.00	0.20	9.71	15.87	6.15	15.01	15.56	16.19
malattie croniche delle basse vie aeree	5389.00	18.00	3100.00	118.00	8625.00	0.21	10.29	16.49	6.61	15.67	16.18	16.81
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1287.00	10.00	2038.00	60.00	3395.00	0.29	5.71	6.49	3.13	10.20	6.28	6.71
bronchiti croniche	108.00	1.00	431.00	25.00	565.00	0.18	0.57	1.08	0.10	3.17	1.00	1.17
coronaropatie	2172.00	12.00	1889.00	55.00	4128.00	0.29	6.86	7.89	3.97	11.60	7.67	8.13
Cancro (attivo)	1815.00	16.00	1324.00	20.00	3175.00	0.50	9.14	6.07	5.71	14.33	5.87	6.28
malattie cerebrovascolari	995.00	9.00	1266.00	56.00	2326.00	0.39	5.14	4.45	2.73	9.48	4.27	4.63
malattie del sistema circolatorio	24349.00	124.00	11543.00	410.00	36426.00	0.34	70.86	69.66	63.73	77.08	69.26	70.05
broncopneumopatia cronica ostruttiva (bpco)	5253.00	17.00	3063.00	118.00	8451.00	0.20	9.71	16.16	6.15	15.01	15.85	16.48
depressione	3417.00	55.00	3126.00	179.00	6777.00	0.81	31.43	12.96	25.01	38.64	12.68	13.25
diabete	4756.00	25.00	3353.00	120.00	8254.00	0.30	14.29	15.78	9.87	20.24	15.47	16.10
malattie dell'apparato digerente	6153.00	27.00	3795.00	130.00	10105.00	0.27	15.43	19.32	10.83	21.52	18.99	19.67
disabilità	3509.00	30.00	7846.00	356.00	11741.00	0.26	17.14	22.45	12.28	23.42	22.10	22.81
disturbi psichici e comportamentali	3938.00	62.00	3654.00	217.00	7871.00	0.79	35.43	15.05	28.72	42.76	14.75	15.36
malattie endocrine	16447.00	89.00	7845.00	249.00	24630.00	0.36	50.86	47.10	43.51	58.17	46.67	47.53
epilessia	1215.00	8.00	1082.00	53.00	2358.00	0.34	4.57	4.51	2.33	8.76	4.33	4.69
fibrillazione atriale	2070.00	22.00	2489.00	81.00	4662.00	0.47	12.57	8.92	8.45	18.30	8.67	9.16
frattura generica	1115.00	8.00	1430.00	55.00	2608.00	0.31	4.57	4.99	2.33	8.76	4.80	5.18

Continua nella pagina successiva

Tabella A.9: (segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome insorgenza di demenza.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%origa per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LowerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
glaucoma	2112.00	11.00	1182.00	53.00	3358.00	0.33	6.29	6.42	3.55	10.90	6.21	6.64
malattie infettive	634.00	1.00	712.00	35.00	1382.00	0.07	0.57	2.64	0.10	3.17	2.51	2.78
insufficienza cardiaca	224.00	1.00	1057.00	35.00	1317.00	0.08	0.57	2.52	0.10	3.17	2.39	2.66
insufficienza renale	331.00	4.00	622.00	25.00	982.00	0.41	2.29	1.88	0.89	5.73	1.77	2.00
ipertensione	23446.00	118.00	10904.00	366.00	34834.00	0.34	67.43	66.62	60.18	73.93	66.21	67.02
malattie del sistema osteomuscolare	5074.00	26.00	3513.00	117.00	8730.00	0.30	14.86	16.70	10.35	20.88	16.38	17.02
neoplasie (attive)	2537.00	19.00	1709.00	38.00	4303.00	0.44	10.86	8.23	7.06	16.33	8.00	8.47
malattie del sistema nervoso	1865.00	21.00	1817.00	91.00	3794.00	0.55	12.00	7.26	7.98	17.65	7.04	7.48
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2705.00	14.00	1507.00	65.00	4291.00	0.33	8.00	8.21	4.83	12.98	7.97	8.44
malattia di Parkinson	473.00	12.00	526.00	28.00	1039.00	1.15	6.86	1.99	3.97	11.60	1.87	2.11
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	758.00	6.00	339.00	21.00	1124.00	0.53	3.43	2.15	1.58	7.28	2.03	2.28
malattie del sistema respiratorio	5780.00	22.00	3776.00	155.00	9733.00	0.23	12.57	18.61	8.45	18.30	18.28	18.95
malattie degli organi di senso	3105.00	15.00	1717.00	68.00	4905.00	0.31	8.57	9.38	5.26	13.66	9.13	9.63
malattie della tiroide	2876.00	20.00	1172.00	25.00	4093.00	0.49	11.43	7.83	7.52	16.99	7.60	8.06
trombosi venosa	264.00	2.00	402.00	15.00	683.00	0.29	1.14	1.31	0.31	4.07	1.21	1.41
malattie del sistema genito-urinario	4877.00	27.00	3055.00	104.00	8063.00	0.33	15.43	15.42	10.83	21.52	15.11	15.73
valvulopatie	607.00	2.00	545.00	24.00	1178.00	0.17	1.14	2.25	0.31	4.07	2.13	2.38

**Tabella A.10:** Analisi dei falsi negativi per l'outcome insorgenza di disabilità.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOverFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
anemia	981.00	67.00	510.00	123.00	1681.00	3.99	6.38	4.11	5.06	8.02	3.93	4.31
artropatie	1336.00	59.00	416.00	73.00	1884.00	3.13	5.62	4.61	4.38	7.18	4.41	4.82
asma	4504.00	154.00	972.00	172.00	5802.00	2.65	14.67	14.20	12.66	16.94	13.86	14.54
malattie croniche delle basse vie aeree	4628.00	158.00	1027.00	174.00	5987.00	2.64	15.05	14.65	13.01	17.34	14.31	15.00
malattie del sangue e degli organi emopoietici	1011.00	69.00	516.00	125.00	1721.00	4.01	6.57	4.21	5.23	8.23	4.02	4.41
bronchiti croniche	82.00	6.00	93.00	24.00	205.00	2.93	0.57	0.50	0.26	1.24	0.44	0.57
coronaropatie	1783.00	62.00	672.00	88.00	2605.00	2.38	5.90	6.37	4.63	7.50	6.14	6.62
Cancro (attivo)	1440.00	116.00	429.00	105.00	2090.00	5.55	11.05	5.11	9.29	13.09	4.91	5.33
malattie cerebrovascolari	775.00	36.00	369.00	89.00	1269.00	2.84	3.43	3.11	2.49	4.71	2.94	3.28
malattie del sistema circolatorio	21122.00	769.00	4242.00	721.00	26854.00	2.86	73.24	65.71	70.48	75.83	65.25	66.17
bronicopneumopatia cronica ostruttiva (bpco)	4508.00	154.00	1018.00	173.00	5853.00	2.63	14.67	14.32	12.66	16.94	13.99	14.67
demenza	110.00	29.00	119.00	57.00	315.00	9.21	2.76	0.77	1.93	3.94	0.69	0.86
depressione	2868.00	166.00	978.00	224.00	4236.00	3.92	15.81	10.37	13.73	18.14	10.07	10.67
diabete	4071.00	151.00	1242.00	190.00	5654.00	2.67	14.38	13.84	12.39	16.63	13.50	14.17
malattie dell'apparato digerente	5221.00	191.00	1259.00	223.00	6894.00	2.77	18.19	16.87	15.97	20.64	16.51	17.24
disturbi psichici e comportamentali	3219.00	184.00	1110.00	248.00	4761.00	3.86	17.52	11.65	15.34	19.94	11.34	11.97
malattie endocrine	14139.00	515.00	2860.00	448.00	17962.00	2.87	49.05	43.95	46.03	52.07	43.47	44.44
epilessia	868.00	52.00	277.00	57.00	1254.00	4.15	4.95	3.07	3.80	6.44	2.91	3.24
fibrillazione atriale	1773.00	89.00	793.00	181.00	2836.00	3.14	8.48	6.94	6.94	10.32	6.70	7.19
frattura generica	908.00	46.00	427.00	93.00	1474.00	3.12	4.38	3.61	3.30	5.79	3.43	3.79

Continua nella pagina successiva

Tabella A.10: (segue) analisi dei falsi negativi per l'outcome insorgenza di disabilità.

Variable	VN	FN	FP	VP	Totale	%riga per FN	%colonna per FN	Prevalenza	LOWerFN	UpperFN	Lower_P	Upper_P
glaucoma	1836.00	69.00	442.00	81.00	2428.00	2.84	6.57	5.94	5.23	8.23	5.72	6.17
malattie infettive	534.00	20.00	149.00	29.00	732.00	2.73	1.90	1.79	1.24	2.92	1.67	1.92
insufficienza cardiaca	167.00	19.00	235.00	63.00	484.00	3.93	1.81	1.18	1.16	2.81	1.08	1.29
insufficienza renale	236.00	22.00	136.00	35.00	429.00	5.13	2.10	1.05	1.39	3.15	0.96	1.15
ipertensione	20419.00	747.00	4092.00	685.00	25943.00	2.88	71.14	63.48	68.33	73.80	63.02	63.95
malattie del sistema osteomuscolare	4292.00	180.00	1207.00	224.00	5903.00	3.05	17.14	14.45	14.98	19.54	14.11	14.79
neoplasie (attive)	2059.00	138.00	559.00	124.00	2880.00	4.79	13.14	7.05	11.23	15.32	6.80	7.30
malattie del sistema nervoso	1445.00	134.00	544.00	154.00	2277.00	5.88	12.76	5.57	10.88	14.92	5.35	5.80
malattie dell'occhio e degli annessi oculari	2342.00	88.00	576.00	104.00	3110.00	2.83	8.38	7.61	6.85	10.21	7.36	7.87
malattia di Parkinson	345.00	48.00	117.00	32.00	542.00	8.86	4.57	1.33	3.47	6.01	1.22	1.44
accesso ai servizi di psichiatria territoriale	558.00	22.00	94.00	17.00	691.00	3.18	2.10	1.69	1.39	3.15	1.57	1.82
malattie del sistema respiratorio	4930.00	169.00	1193.00	209.00	6501.00	2.60	16.10	15.91	14.00	18.44	15.56	16.27
malattie degli organi di senso	2685.00	105.00	676.00	118.00	3584.00	2.93	10.00	8.77	8.33	11.96	8.50	9.05
malattie della tiroide	2430.00	116.00	341.00	60.00	2947.00	3.94	11.05	7.21	9.29	13.09	6.96	7.47
trombosi venosa	46.00	1.00	20.00	9.00	76.00	1.32	0.10	0.19	0.02	0.54	0.15	0.23
malattie del sistema genito-urinario	4256.00	148.00	1127.00	183.00	5714.00	2.59	14.10	13.98	12.12	16.33	13.65	14.32
valvulopatie	512.00	23.00	179.00	41.00	755.00	3.05	2.19	1.85	1.46	3.27	1.72	1.98

