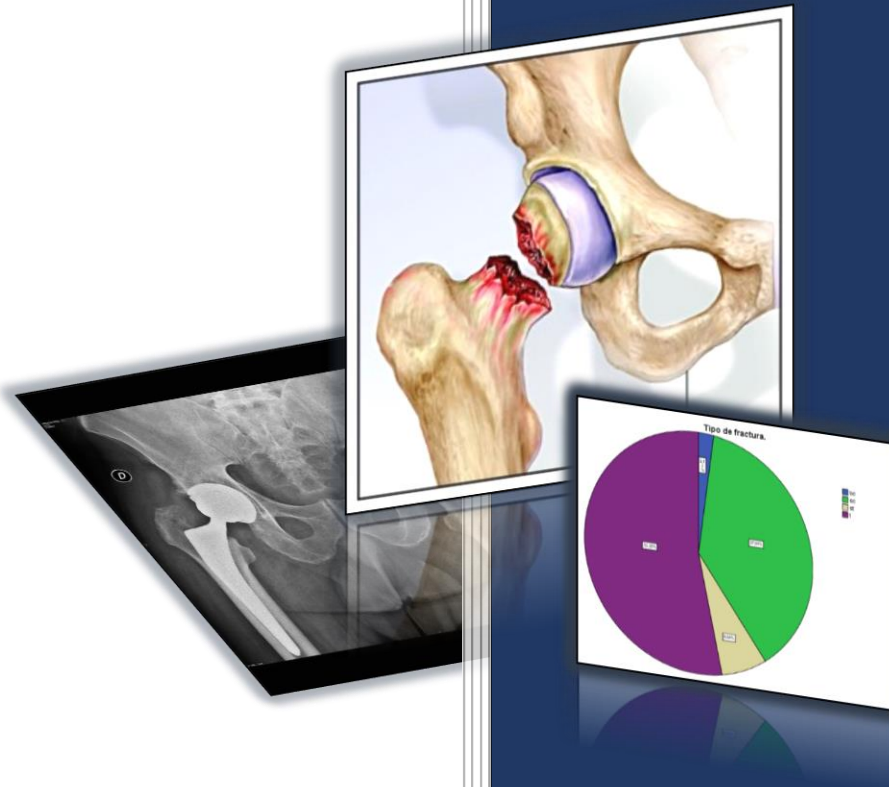


TFG

Grado en Medicina

Antiagregantes y fractura de cadera

- Antiplatelets and hip fracture -



Universidad Zaragoza



Hospital
Clínico
Universitario
Lozano Blesa

Antonio Jesús Villalba Saorín

Tutor: Jesús Gómez Vallejo

Índice

• <u>Resumen y Palabras Clave:</u>	pg. 03
• <u>Introducción:</u>	pg. 04
1- Morbimortalidad por fractura de cadera	pg. 04
2- Factores que aumentan la mortalidad	pg. 05
3- Inflamación y mortalidad	pg. 09
4- ¿Podrían los antiagregantes descender la mortalidad por fractura de cadera?	pg. 11
• <u>Material y métodos:</u>	pg. 12
1- Diseño de población y muestra	pg. 12
2- Variables recogidas	pg. 12
3- Parámetros analizados	pg. 12
4- Anonimización de los datos	pg. 13
5- Análisis estadístico	pg. 13
• <u>Resultados:</u>	pg.14
1. Descripción de la muestra	pg. 14
2. Análisis estadístico del consumo de antiagregante	pg. 19
• <u>Discusión:</u>	pg. 22
1. Tamaño muestral y tiempo de observación	pg. 22
2. Parámetros demográficos, y relativos a la fractura	pg. 22
3. Demora quirúrgica con antiagregantes	pg. 22
4. Mortalidad y antiagregación	pg. 23
5. Aplicación de los resultados	pg. 25
• <u>Conclusión:</u>	pg. 26
• <u>Anexos:</u>	pg. 27
• <u>Agradecimientos:</u>	pg. 30
• <u>Bibliografía:</u>	pg. 31

Resumen

Fundamento y objetivo: El propósito de nuestro estudio ha sido comprobar si la terapia antiagregante de cualquier tipo, disminuye de forma significativa la mortalidad de los pacientes que sufren una fractura de cadera, en base a una reducción de la inflamación producida por la lesión.

Pacientes y objetivo: Se ha realizado un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo, en el que hemos incluido a todos los pacientes tratados en nuestro hospital en el año 2016. Se obtuvieron un total de 422 pacientes, que dividimos en dos grupos en función de si estuvieron o no antiagregados tras la fractura, para analizar su mortalidad intrahospitalaria, al mes, a los 12 meses y a los 40 meses.

Resultados: El tratamiento con antiagregantes redujo la mortalidad de forma significativa en el mes tras la fractura ($p=0.047$), posteriormente, las diferencias no fueron significativas, con tendencia a igualarse entre las mortalidades de ambos grupos.

Conclusiones: Creemos que la reducción de la mortalidad a corto plazo puede haberse producido por al efecto antiinflamatorio de los antiagregantes. Es necesario realizar un estudio más potente, que confirme nuestros resultados, y que nos permita conocer si estaría indicado tratar a todos los pacientes con fractura de cadera con antiagregantes.

PALABRAS CLAVE: Fractura de cadera; Antiagregantes; Mortalidad; Inflamación

Abstract

Background and objective: The purpose of our study was to check whether antiplatelet therapy of any kind significantly decreases the mortality of patients who have suffered a hip fracture, based on a reduction in inflammation caused by the fracture.

Patients and objectives: An observational, longitudinal and retrospective study has been carried out, in which we have included all the patients treated in our hospital, in the year 2016, a total of 422 patients, who were divided into two groups, depending on whether they were antiaggregates. After the fracture, to analyze their intrahospital mortality, month, at 12 months and at 40 months.

Results: Antiplatelet therapy reduced mortality significantly in the month after fracture ($p = 0.047$), then the differences were not significant, with a tendency to match the mortalities of both groups.

Conclusions: We believe that reducing short-term mortality may have resulted from the anti-inflammatory effect of antiplatelets. It is necessary to carry out a more potent study, to confirm our results, and to let us know if it would be indicated to treat all patients with hip fractures with antiplatelets.

KEYWORDS: Hip fracture; Antiaggregants; Mortality; Inflammation

Introducción

1- Morbimortalidad por fractura de cadera:

Actualmente, la fractura de cadera en el contexto de pacientes ancianos constituye un problema progresivamente creciente para los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología, dada su elevada incidencia mundial, y su aumento, en especial en nuestro medio, causado por el envejecimiento paulatino de la sociedad europea y a el incremento de su esperanza de vida ^{1,2}.

En torno al 18.2% de la población europea es mayor de 65 años, y se espera que en los próximos 10 años aumente hasta un 27.8% ¹. En concreto, en España, en el año 2017 teníamos una población de 9 millones de personas mayores de 65 años, un 19.4% de la población, y la ONU calcula que en el año 2.050 el 36.3% de la población tendrá más de 65 años (fig.1), y será el tercer país más viejo del mundo, solo por detrás de Japón y Corea del Sur ³.

El envejecimiento poblacional se asocia directamente al aumento de morbilidad asociada a la edad, y con respecto al tejido óseo, con el paso de los años se producen cambios en su composición, disminuyendo la densidad mineral ósea, y alterándose también su microestructura, lo que favorece la aparición de fracturas por fragilidad. Esto ocurre a partir de los 50 años en una de cada tres mujeres y a uno de cada cinco hombres. A ese estado de fragilidad ósea se le denomina Osteoporosis ⁴.

En España, aproximadamente 2.8 millones de personas padecen Osteoporosis y la incidencia de fractura de cadera por fragilidad en 2017 fue de 330.000 fracturas, lo cual se tradujo en un gasto sanitario estimado de más de 4.200 millones de euros según datos de la IOF (International osteoporosis foundation). Además, aunque en el análisis de la incidencia de fracturas de cadera por grupos de edad se mantiene estable, e incluso se observa una tendencia a la baja en ciertas edades, las fracturas de cadera continúan aumentando en números absolutos, a causa del incremento general de la esperanza de vida comentado anteriormente, estimándose un gasto de 5.500 millones EUR para 2030 ^{5,6}.

Al margen del enorme gasto que conlleva, las fracturas de cadera suponen un gran problema para los enfermos, ya que un alto porcentaje asociará complicaciones posteriores a corto o largo plazo, por ejemplo, se estima que en torno al 35% tendrán complicaciones intrahospitalarias. Además, la mortalidad en el año siguiente de la fractura es muy elevada, en torno a un tercio de los pacientes que han sufrido una fractura fallecen en ese periodo de tiempo ^{1,4}. Otro problema añadido es la recidiva, tras una fractura de este tipo, los pacientes son cinco veces más propensos a sufrir una segunda fractura en el plazo de dos años ⁵.

La carga de las fracturas por fragilidad en España, en términos de AVAD (años de vida ajustados por discapacidad), es similar a la de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y supera la del accidente cerebrovascular isquémico ⁴. De dichas fracturas, la fractura de cadera es la que mayor mortalidad provoca (fig.2) ⁷.

Revisando las cifras de mortalidad tras fractura de cadera en la literatura, encontramos diferencias entre la evolución de la mortalidad en fase aguda y la evolución de la mortalidad a medio-largo plazo:

La tasa de mortalidad durante la fase hospitalaria aguda ha ido decreciendo con el tiempo, actualmente, podemos afirmar que se encuentran entre el 4.5% y el 7% de los pacientes, y más en concreto, en nuestro país, la tasa de mortalidad hospitalaria está entre el 5-8% ^{4,8}, mientras que, en los años 50 y 60 los estudios presentaban una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 25% ^{9,10}. A este descenso han contribuido sobre todo los avances quirúrgicos y anestésicos introducidos en el tratamiento de la fractura de cadera, por ejemplo, la implantación de profilaxis antitrombótica y antibiótica ⁴.

Presentamos algunas tasas de mortalidad en fase hospitalaria aguda en pacientes con fractura de cadera publicadas en los últimos 5 años:

Estudio	Tasa de mortalidad intrahospitalaria	N.º de pacientes
Sánchez-Hdez. et al. ¹¹	4.6 %	216
Belmont et al. ¹²	4.5 %	9286
Frost et al. ¹³	6 %	1504
Alzahrani et al. ¹⁴	5 %	2178
Chatterton et al. ¹⁵	6.5 %	4426
Johansen et al. ¹⁶	5.2 %	1050
Tarrant et al. ¹⁷	4.6 %	437
Mesa-Lampré et al. ¹⁸	6.9 %	494

En cambio, tras el alta hospitalaria, la tasa de mortalidad no ha disminuido en los últimos tiempos, actualmente existe una tasa de mortalidad entre el 6% y el 12% durante el mes posterior y entre el 17% y el 33% al cabo del primer año^{4,8,19}, datos equiparables a los publicados desde los años 60, ²⁰. Aunque estos resultados, de nuevo, hay que analizarlos en el contexto del envejecimiento poblacional, ya que ahora se tratan las fracturas de pacientes más ancianos que antes ⁶, y si a pesar de ello la mortalidad se ha mantenido estable, podemos concluir que se han conseguido cifras de mortalidad similares a las que anteriormente tenía una población más joven.

2- Factores que aumentan la mortalidad.

Según la bibliografía consultada, no existe pleno consenso sobre cuáles son los factores que aumentan la mortalidad en las fracturas de cadera, y en qué grado afecta cada uno de ellos.

La mayoría de estos pacientes son personas ancianas, con comorbilidades previas a la fractura, polimedicadas, con un estilo de vida sedentario y demencia. Todos ellos factores de mal pronóstico para la población general, que afectan también al pronóstico de esta patología. A continuación, se exponen algunos de los factores estudiados por diversos autores:

EDAD:

La edad avanzada se relaciona de forma muy significativa con una mayor mortalidad, a mayor edad mayor es el riesgo de fallecer tras una fractura de cadera, siendo la edad el factor que se asocia con un mayor riesgo ⁴.

En la bibliografía publicada recientemente podemos observar que se demuestran elevados OR para la edad: (Sanz-Reig J et al. ⁸, OR 6.3 en pacientes > 90 años; Frost et al. ¹³, OR = 8,7 en pacientes > 90 años; Chatterton et al. ¹⁵, publicaron 4.1 OR en pacientes > 91 años ¹⁵; y Loreto et al. ²² reportó 8.3 O en pacientes > 90 años.)

Aunque la tasa de mortalidad absoluta incrementa con la edad, el riesgo relativo de mortalidad disminuye conforme aumenta la edad, pasando de un riesgo relativo de 8,4 en los más jóvenes de 70 años, a un 2,1 en los pacientes de 76 años o más. Este descenso es relativo, y se debe a que al aumentar la edad también es mayor la mortalidad por otras causas ²³.

En España, al igual que en el resto del mundo, la edad media de presentación ha aumentado en las últimas décadas, y actualmente se encuentra en torno a los 85 años ⁴, lo que conlleva que cada vez las fracturas sean más mortales.

GÉNERO:

A pesar de que tres de cada cuatro fracturas de cadera se producen en mujeres², el sexo masculino es un claro factor de mal pronóstico, sin que se conozca la razón, con un OR que varía entre 2,0 y 2,6 según el estudio (Chatterton et al. ¹⁵ OR = 2.0; Belmont et al. ¹² OR = 2,3; Frost et al. ¹³ OR= 2,4 y para Sanz-Reig J. ⁸ OR = 2.6). Además, según Holt G et al ²², los hombres tenían menos probabilidades de regresar a su hogar o de movilizarse de forma independiente en el seguimiento de 120 días y la mortalidad a los 30 y 120 días fue mayor en los hombres en el estudio multivariante.

La diferente mortalidad según sexos puede deberse a un peor estado de salud previo en los hombres, como sugiere el estudio de González et al. ²³, en el que se comparó las puntuaciones de los pacientes con fractura de cadera en la escala ASA de riesgo anestésico, en función de su sexo, comprobándose que los hombres tenían una mayor proporción de casos clasificados como grado III o mayor, con respecto a las mujeres ²³.

En España, la mortalidad durante la hospitalización en los varones es casi del doble que en las mujeres (8,9 frente al 4,8%), dato similar al de otros países desarrollados ^{21,24}.

TIPO DE FRACTURA:

En general, el tipo de fractura más común es la trocantérea, que abarca en torno al 50 % de las fracturas, y le siguen en frecuencia las subcapitales, que alcanzan casi el 45% de los casos ^{4, 25}. Pero en la bibliografía no existe consenso sobre si el tipo de fractura influye en el riesgo de mortalidad de los pacientes.

En 2008, Piirtola M. et al. ⁷, afirmaron que ningún tipo de fracturas de cadera presentaba un exceso de mortalidad respecto a las otras, tanto en hombres como en mujeres.

Unos años más tarde, en 2015, Chatterton et al.¹⁵ mostraron asociación entre la fractura intracapsular y la mortalidad hospitalaria en el análisis univariado con 1.4 OR, pero esta importancia no se reprodujo en el análisis multivariable.

En el reciente estudio publicado en 2018 por Sanz-Reig J et al.⁸, se niega la asociación entre el tipo de fractura de cadera y la mortalidad.

PATOLOGÍA PREVIA:

Los estudios que han analizado la influencia de las patologías concomitantes y la situación funcional previa del paciente concluyen que la presencia de comorbilidades y el mal estado de salud son predictores negativos para la supervivencia después de una fractura de cadera^{4,8,12,13,15,19,22,23,26,27}.

El estrés agudo e intenso que supone una fractura y la posterior intervención quirúrgica puede desencadenar tanto la exacerbación de enfermedades previas como la aparición de complicaciones, siendo las enfermedades cardiovasculares las más frecuentes en los pacientes con fractura de cadera, seguidas de EPOC, insuficiencia renal, demencia, anemia y malnutrición,⁴.

Respecto a comorbilidades, no existe consenso sobre cuál se asocia a un peor pronóstico, aunque podemos señalar que la demencia ha demostrado una fuerte asociación a la mortalidad en varios estudios, por ejemplo, para Frost et al.¹³, (24% versus 14%; $p = 0,008$), y más en concreto la demencia tipo Alzheimer para Tolppanen AM et al.²⁸, pero en otros estudios no queda clara dicha asociación⁸.

Para Blanco N. et al.⁴, padecer una enfermedad cardiovascular es el factor más influyente en la mortalidad, en cambio, según Belmont PJ. et al.¹² estar en tratamiento con diálisis era el predictor de mortalidad más importante de su análisis, con un aumento de esta de más de seis veces en paciente dializados, frente a los que no la recibían.

Existen índices de comorbilidad diseñados para predecir la mortalidad de un paciente a largo plazo en función de las comorbilidades. Un ejemplo, uno de estos índices es la escala de comorbilidad de Charlson (ICC), que predice el riesgo de fallecer en % en función de la cantidad de enfermedades que presenta un paciente y su gravedad²⁹. Los estudios de Bülow E. et al.²⁶, (fig.4) y de Neuhaus et al.²⁷, asociaron una mayor puntuación puntuaciones en la escala de ICC con una mayor mortalidad postoperatoria en fracturas de cadera.

Otra forma de valorar la morbilidad de los pacientes es la clasificación ASA de riesgo quirúrgico. Está demostrado mal pronóstico vital en pacientes clasificados como ASA grado III y IV.^{4,21}

En 2008, la universidad de Nottingham, en relación con los datos obtenidos de su estudio^{30,31}, creó un score para calcular el riesgo de mortalidad a los 30 días en pacientes con fractura de cadera, y la llamaron "NHFS -The Nottingham Hip Fracture Score" (fig.5). Dicha escala predice el riesgo de mortalidad con un 44.2% de sensibilidad y un 80.8% de especificidad³⁰, en función de los siguientes factores: edad, sexo, número de comorbilidades >2, puntuación en test Mini-Mental, hemoglobinemias, institucionalización previa y presencia de patología maligna.

Más recientemente, en 2018, Sanz-Reig J. ⁸, tras un análisis multivariante en pacientes con fractura de cadera, han creado una fórmula (fig.6)., con la que se puede predecir el riesgo de mortalidad en estos pacientes, en función de su edad y de las siguientes las siguientes comorbilidades: insuficiencia cardíaca congestiva, asma, enfermedad reumatológica, cáncer de pulmón y no tomar medicamentos antiagregantes. Como la fórmula no era muy práctica, también elaboraron un sencillo Score, en función de los mismos parámetros (fig. 7 y 8).

La escala de Sanz-Reig J. ⁸ presenta mayor especificidad, mayor valor predictivo positivo y mayor valor predictivo negativo que la NHFS, así como un menor AUC en la Curva de ROC (0.77 frente a 0.8) ⁸.

DEMORA QUIRÚRGICA:

Durante las últimas dos décadas, ha existido una gran controversia con respecto a cuál es el momento oportuno para la cirugía en fracturas de cadera. Hay artículos que relacionan el retraso quirúrgico con un peor pronóstico vital mientras que otros no aseguran esta relación e incluso desaconsejan realizarla en las primeras 24 horas ^{4,8,12,15}.

Resultan especialmente curiosos los resultados de Moran CG et al. ³², que observaron que el retraso en la cirugía no aumentó la mortalidad a corto plazo, pero si lo hizo significativamente a largo plazo.

Un metaanálisis de Simunovic et al. ³³ en 2010, indica que la base de la evidencia actual es realizar la cirugía entre las primeras 24-72 horas, ya que en ese periodo se reduce la mortalidad (RR = 0.85) y disminuyen las complicaciones postoperatorias como la neumonía.

En España, la media de tiempo ingreso-intervención se sitúa alrededor de los 3 días, pero hasta el 25% de los pacientes son intervenidos después del sexto día ³⁴.

El tratamiento antiagregante, por lo general, suele retrasar la cirugía, ya que implica un mayor riesgo de sangrados quirúrgicos ³⁵. Algunos artículos hablan de una demora adicional de hasta 7 días por esta razón, y además coinciden en que dicho retraso ha sido un factor predictivo independiente de mortalidad ³⁶.

Respecto al tiempo de demora quirúrgica en los pacientes que reciben antiagregación, la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR) publicó la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo Perioperatorio de Antiagregantes Plaquetarios en Cirugía no Cardíaca, en la cual recomendaban suspender la AAS entre 2 y 5 días y el Clopidogrel entre 3 y 7 días en el manejo perioperatorio en cirugía no cardíaca ³⁷.

OTROS:

Se reporta mayor mortalidad en pacientes con fractura de cadera no tratados mediante cirugía, (66% frente al 7.7%, con un OR de 23.8) ⁸, aunque dicho dato debe de estar fuertemente influenciado por la mala condición de salud de los pacientes que se decide no operar.

3- Inflamación y mortalidad. Teoría inflamatoria

Según publicaciones recientes, la inflamación es una de las causas más importantes de muchas enfermedades relacionadas con la edad. En concreto, la elevación crónica de factores o agentes inflamatorios ha demostrado tener asociación con enfermedades como demencia, Párkinson, arterosclerosis, diabetes II y sarcopenia. También con un aumento de la mortalidad ^{38,39,40}.

Entre los agentes inflamatorios, se incluyen una gran variedad de moléculas (prostaglandinas, leucotrienos, PCR, TNF- α , factores de la coagulación, linfocitos, etc.). Son moléculas necesarias para nuestro organismo, que sirven para protegernos de las enfermedades infecciosas.

Por contraposición, tenemos agentes antiinflamatorios (entre los que destaca el Cortisol) que nos generan una mayor susceptibilidad a estas enfermedades.

Paradójicamente, los agentes inflamatorios nos aportan una mayor susceptibilidad a enfermedades basadas en la inflamación y acortan la vida a largo plazo, mientras que los agentes antiinflamatorios se asocian con una mayor longevidad. En nuestro organismo existe un equilibrio entre los agentes inflamatorios y los antiinflamatorios (fig. 9) ³⁹.

En pacientes ancianos con comorbilidades asociadas, que como hemos visto anteriormente, es la principal población que sufre fracturas de cadera, se produce un estado de inflamación crónico, que expone a las células a una situación continua de estrés y daño, y esto genera senescencia celular ⁴¹.

Las células senescentes también secretan numerosas citoquinas proinflamatorias, conocidas como SASP (Senescence Associated to Secretory Phenotype), que a su vez impulsan el envejecimiento de otras células y la aparición de nuevas patologías asociadas, entrando así en un “bucle” que disminuye su esperanza de vida de estos pacientes ^{39,40,41,40,42}.

No hay estudios que demuestren que un solo factor inflamatorio, de forma individual, sea el causante del aumento de la mortalidad, aunque sí que se han realizado estudios de factores inflamatorios específicos, usados como marcador de la actividad inflamatoria en pacientes ancianos y con comorbilidades:

- Puzianowska M. et al. ⁴³, en 2016, estudiaron la IL-6 y la PCR en pacientes ancianos, clasificados en dos grupos según su estado de salud, y observaron, tras un análisis multivariante, que los niveles de estas dos moléculas en plasma eran significativamente menores en los pacientes con buena salud.

Además, en ambos grupos se demostró un peor rendimiento físico y mental en los sujetos con niveles más altos de IL-6 y PCR (medidos mediante puntuación ADL y mini mental score). Respecto a la supervivencia fue más prolongada en los pacientes con concentraciones más bajas de IL-6 y PCR (fig.10)

- Duggal N, et al. ⁴⁴, observaron que los pacientes que sufren depresión tras una fractura de cadera presentan una alteración en el fenotipo de sus células T y un aumento en la producción de citocinas, por lo que sugieren que el tratamiento de la depresión en estos pacientes puede mejorar su inmunidad y alargar su supervivencia.

- En el estudio de Giannoudis P. et al ⁴⁵, con pacientes con fractura de fémur, se determinó que los niveles séricos elevados de IL-6 pueden ser predictivos de futuras complicaciones para el paciente, de la misma forma que lo puede ser el diagnóstico de SIRS (Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica). Además, señalan, que cuando los niveles de IL- 6 en plasma son superiores a 200pg/dl, ya se puede establecer el diagnóstico de SIRS, sin necesidad de más datos.

Respecto a los linfocitos, que también son reactantes de fase aguda, se ha observado un aumento en la mortalidad y en el número de complicaciones posteriores, en los pacientes que presentan niveles alejados de la normalidad, tanto por exceso como por defecto ⁴.

Todos estos cambios negativos, debidos a la inflamación crónica, se conocen como Teoría Inflamatoria, y pueden ser también son aplicables a los pacientes con fractura de cadera, ya que sufren un proceso inflamatorio agudo asociado a la fractura y a la intervención quirúrgica. Además, se ha demostrado que presentan una inflamación subaguda persistente posterior, que se refleja en un aumento significativo de diferentes factores inflamatorios: Recuento de IL-6 y leucocitos elevado en el periodo postoperatorio de tres semanas (Sedlar M. et al. ⁴⁶); TNF- α , IL-6 e IL-10 aumentados durante los 6 y 12 meses posteriores a la cirugía (Sun T. et al. ⁴⁷); Incremento del NLR (ratio neutrófilos-linfocitos) al año de la cirugía (Temiz A. et al. ⁴⁸). Todos ellos coinciden en asociar el estado inflamatorio con una menor supervivencia y un peor estado de salud, sugiriendo que los marcadores de inflamación estudiados pueden servir para predecir el pronóstico de los pacientes intervenidos de fractura de cadera ^{46,47,48}.

Sabemos que existe interacción entre los marcadores inflamatorios y los de coagulación. Las citoquinas inflamatorias estimulan la liberación de factores procoagulantes como el dímero D, en una amplia gama de tipos de células, y el aumento de estas citoquinas puede explicar la activación asociada de la coagulación, además, el aumento de la coagulación y la actividad de fibrinólisis, a su vez, favorece, el aumento de la inflamación ^{42,49}.

Los cambios relacionados con la edad en los marcadores de coagulación se producen antes que otros biomarcadores del envejecimiento y, por lo tanto, se ha argumentado que podrían ser predictores tempranos de deterioro funcional en personas de edad avanzada ³⁹.

Existen estudios que demuestran que los aumentos en plasma de dímero D y de IL-6 se relacionan directamente con un aumento de la morbilidad y la mortalidad ^{43,49,50}.

Además, tanto las vías inflamatorias como las vías de coagulación son cada vez más activas con el avance de la edad y también, en mayor medida, en aquellas personas que presentan un mal estado de salud ⁴⁹.

4- ¿Podrían los antiagregantes descender la mortalidad por fractura de cadera?

Hemos encontrado literatura que sugiere que el tratamiento con fármacos antiagregantes podrían disminuir los marcadores de inflamación. Dicho efecto es ampliamente conocido en el caso de la AAS, ya que se conoce que a nivel molecular inhibe a la enzima COX-2 en la producción de las prostaglandinas proinflamatorias ⁵¹, pero, además, existen estudios recientes que afirman que el resto de los antiagregantes también presenta influencia sobre la inflamación.

Un claro ejemplo, es el estudio “Disperse-2”, realizado por Husted et al. ⁵², donde 990 personas fueron tratadas durante 4 semanas con diferentes antiagregantes (AAS, Clopidogrel y Ticagrelor), y se demostró una disminución significativa en sus niveles de biomarcadores inflamatorios (PCR, IL-6 y Mieloperoxidasa).

En otro estudio más específico, para el Clopidogrel, realizado por Angiolillo et al. ⁵³, se probó su influencia sobre los biomarcadores inflamatorios y plaquetarios al retirarlo del tratamiento de pacientes tratados de forma crónica con él. Dichos pacientes experimentaron efectos proinflamatorios y protrombóticos significativos ($p < 0.0001$) tras de la retirada del Clopidogrel. Por el contrario, un estudio más pequeño realizado por Kuzniatsova et al. ⁵⁴, no encontró diferencias significativas sobre marcadores inflamatorios en pacientes a los que también se les retiró el Clopidogrel de su tratamiento habitual.

No existe mucha bibliografía que evalúe el efecto de la terapia con antiagregantes en el caso específico de los pacientes que han sufrido fractura de cadera, los trabajos que han abordado este tema, lo han hecho de forma indirecta y muy limitada. Además, entre ellos existe cierta controversia, algunos sugieren que la terapia con antiagregantes podría disminuir la mortalidad ⁴, otros no han encontrado diferencias significativas ⁵⁵, y para otros, la antiagregación podría aumentar la mortalidad ³⁵.

Es por ello, que hemos diseñado este estudio, para analizar el efecto producido por los fármacos antiagregantes sobre nuestros pacientes, conocer si han mejorado su supervivencia, y en dicho caso, comenzar a plantear la introducción de terapia antiagregante sistemática en el tratamiento de estas fracturas.

Material y métodos

1. DISEÑO DE POBLACIÓN Y MUESTRA:

Hemos realizado un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo. Para ello, hemos seleccionado una muestra poblacional de pacientes y hemos analizado su evolución en el tiempo.

La información fue recogida de la base de datos del hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, referencia del área III de Zaragoza, con una población de 293.892 habitantes, que presenta una tasa de incidencia de fracturas de cadera aproximada de 143,93 por cada 100.000 habitantes/año.

El criterio de inclusión en nuestro estudio ha sido: Ingreso en el servicio de traumatología del HCU Lozano Blesa con diagnóstico de fractura de cadera de cualquier tipo, en cualquiera de sus diagnósticos asociados, durante el año 2016.

Se excluyeron aquellos pacientes con edad menor de 65 años, los que habían sufrido una fractura de alta energía, y aquellos a los que no se les pudo realizar el seguimiento hasta el final de nuestro estudio por pertenecer a otro Comunidad Autónoma o por haber desaparecido de la base de datos.

El periodo observado ha sido de 40 meses, y ha comprendido desde que sufrieron el evento de inclusión en nuestro estudio, hasta el 1 de mayo de 2019.

En total, se incluyeron inicialmente 492 pacientes en nuestra muestra, pero tras aplicar los criterios de exclusión, el tamaño muestral quedó reducido a 422 pacientes.

2. VARIABLES RECOGIDAS

De todos los pacientes incluidos en el estudio se recogieron su edad, su sexo, el tipo de fractura sufrida, la demora quirúrgica, el tipo de intervención quirúrgica a la que fueron sometidos, tipo de tratamiento antiagregante y/o anticoagulante tras la fractura en el caso que emplearon, y, por último, la fecha de defunción de aquellos pacientes que fallecieron durante el periodo de observación.

La toma de antiagregantes ha sido el criterio empleado para dividir nuestra muestra en dos grupos.

3. PARÁMETROS ANALIZADOS:

Los principales parámetros estudiados han sido mortalidad y supervivencia, en diferentes periodos de seguimiento tras sufrir la fractura: intrahospitalario, en el primer mes, a los 12 meses y al finalizar nuestro estudio el 1 de mayo de 2019, transcurridos 40 meses.

El resto de las variables recogidas se cuantificaron, para comparar a nuestra muestra con los datos bibliográficos previos, pero no han influido en el análisis estadístico de nuestro trabajo.

4. ANONIMIZACIÓN DE LOS DATOS:

La información necesaria para realizar el estudio ha sido obtenida de las historias clínicas de los pacientes incluidos en la muestra, pero de acuerdo con los criterios éticos marcados por el Comité de Ética en Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), no he tenido acceso directo a la información personal de los pacientes.

Las historias fueron revisadas por el tutor del trabajo, quien posteriormente elaboró una tabla anónima, que incluía el número de historia clínica de cada paciente asociado únicamente con los datos relevantes para el estudio, para que yo pudiera trabajar con ese material a pesar de no tener acceso directo a las historias.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Las variables cualitativas se presentaron tabuladas con el valor absoluto y relativo (%), y las variables cuantitativas se describieron mediante parámetros estándares tales como, media y desviación típica.

Se realizó el análisis estadístico mediante el programa estadístico IBM- SPSS

En la comparación de las variables cualitativas en relación a la variable dicotómica mortalidad/no mortalidad y a la variable antiagregación/no antiagregación, fue empleado la prueba de Chi cuadrado, y para las variables cuantitativas, en relación con la demora quirúrgica, se utilizó el test de la T de Student.

Además, se llevó a cabo un análisis de supervivencia en cada uno de los grupos formados, y en todos los periodos de observación estipulados, mediante tablas de Kaplan-Meier.

Los resultados se consideraban estadísticamente significativos cuando el P-valor resultante del contraste de hipótesis era inferior a 0,05.

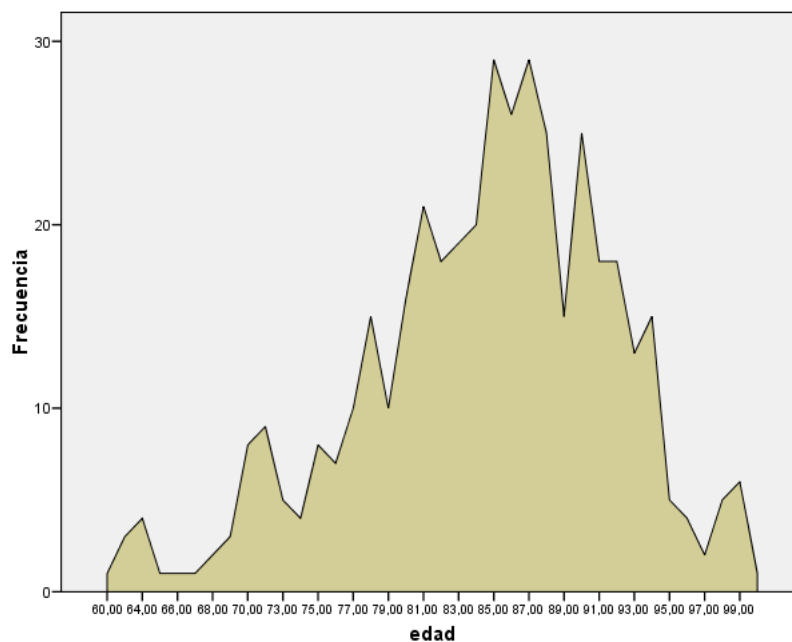
Resultados

1. Descripción de la muestra:

Parámetros demográficos

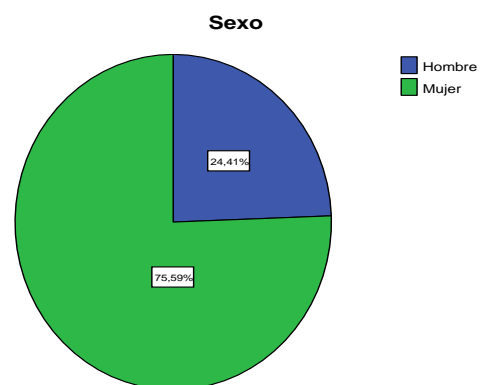
✚ **Edad:** Nuestra muestra presentaba una edad media de 84.5 y dos modas en 85 y 87 años.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Edad	422	60,00	102,00	84,4834	7,41882



✚ **Sexo:** Las fracturas de cadera han sido tres veces más frecuentes en mujeres que en hombres, de los 422 pacientes de la muestra, 319 eran mujeres.

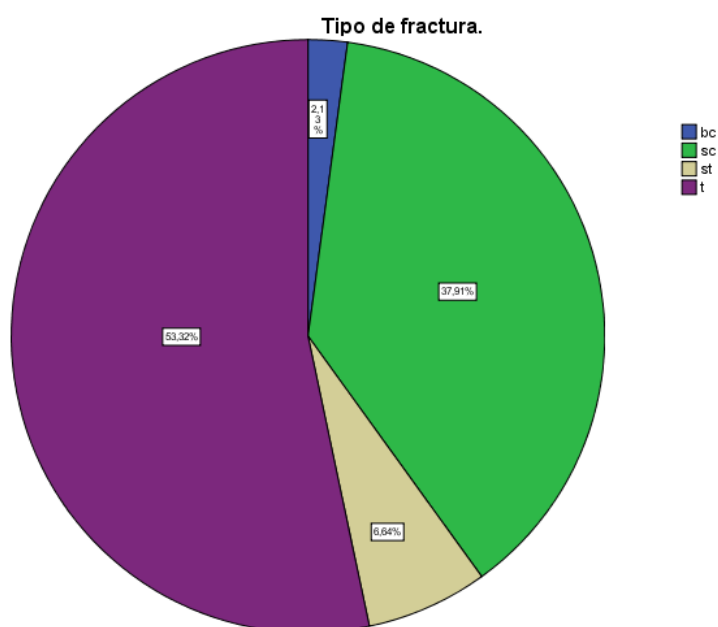
	Frecuencia	Porcentaje
♂	103	24,4
♀	319	75,6
Total	422	100,0



Tipo de fractura:

Con respecto al tipo de fractura de fémur, las más frecuentes en nuestra muestra estudiada fueron las fracturas Trocantéreas (T), con 225 casos y las Subcapitales (SC) con 160 casos. El resto de los tipos de fractura tuvieron una incidencia mucho menor, 28 Subtrocantéreas (ST) y 9 Basicervicales (BC).

	Frecuencia	Porcentaje
BC	9	2.1 %
SC	160	37,9 %
ST	28	6,6 %
T	225	53,3 %
Total	422	100,0



Demora quirúrgica:

La demora quirúrgica entre que se produjo la fractura y se intervino, para nuestra muestra, fue de 4.8 días de media.

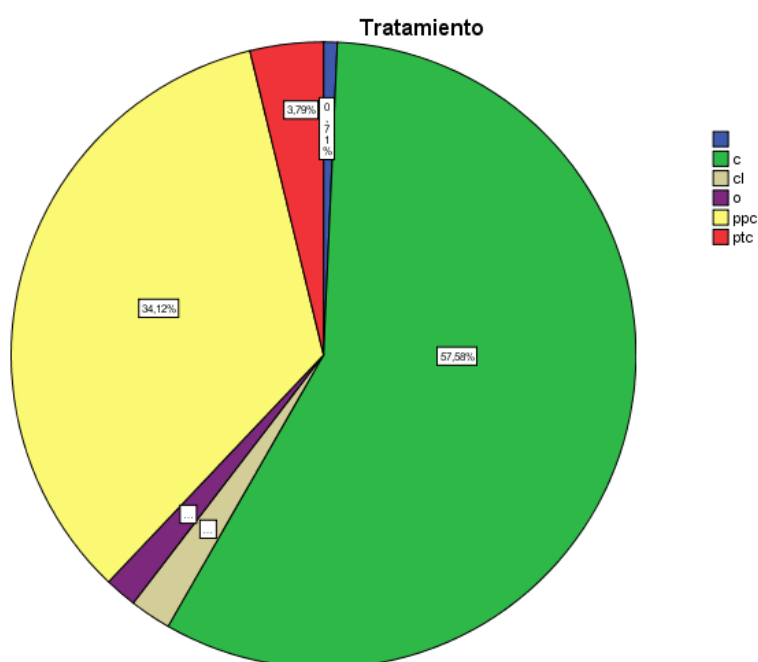
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típica
Demora quirúrgica	406	0	27.00	4.8374	3.43593

Tipo de tratamiento quirúrgico:

El tipo de tratamiento empleado ha estado muy relacionado con el tipo de fractura producido, por ellos que los datos son casi superponibles. El más usado ha sido la osteosíntesis, la cual hemos clasificado en función del material empleado. En más del 90% de las osteosíntesis, en concreto en 243 pacientes, se utilizó un clavo endomedular Gamma 3. Para el resto de las osteosíntesis, en 9 se empleó un clavo largo y en 7 placas.

Para menos del 40% de los casos, el tratamiento elegido fue implantar una prótesis de cadera, de las cuales la más empleada fue la parcial (PPC), en 144 ocasiones, y solamente 16 pacientes se trataron con una prótesis total de cadera (PTC).

	Frecuencia	Porcentaje
Clavo Gamma 3	243	57,6 %
Clavo Largo	9	2,1 %
Placas	7	1,7 %
PPC	144	34,1 %
PTC	16	3,8 %
Sin tto	3	0,71 %
Total	422	100,0



Tratamiento con antiagregantes:

Respecto al tratamiento con antiagregantes, de todos los pacientes incluidos en la muestra, 116 estuvieron antiagregados durante el periodo de observación, lo que supone un 27.5% de la muestra. El tipo de antiagregante empleado ha sido AAS en más del 80% de los casos, y en el resto Clopidogrel, por lo que hemos decidido estudiar la mortalidad en antiagregantes en su conjunto, para mantener un apropiado tamaño muestral.

	Frecuencia	%
AAS	97	23
Clopidogrel	21	5
Antiagregantes (total)	116	27,5
NO antiagregantes	306	72,5
Total	422	100,0

La demora quirúrgica desde la fractura en el caso de los pacientes antiagregados fue de 5.17 días de media, mientras que para los pacientes no antiagregados de 4.71 días de media. Las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas al compararlas con el test T de student.

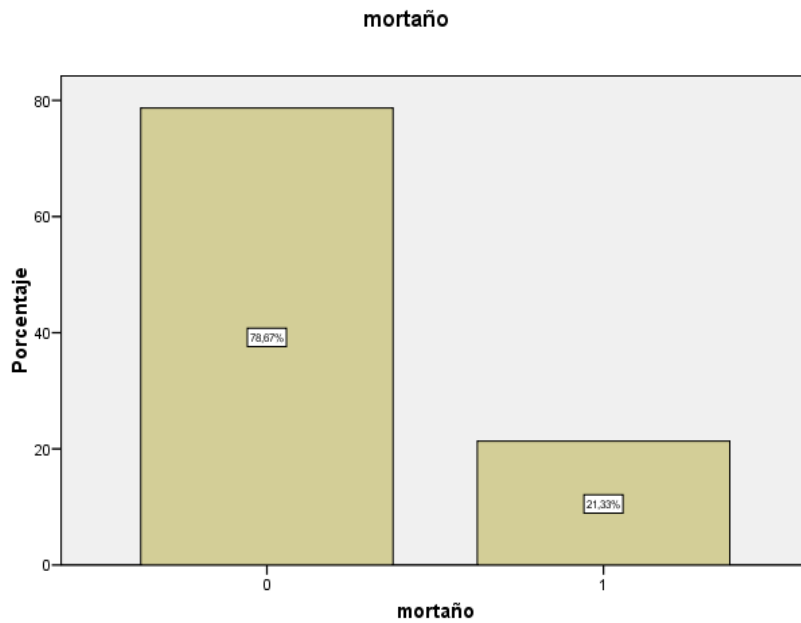
	N	Media	Desv. típica	Erro tip. De la media
Antiagregados	115	5.1652	3.6945	0.3445
No antiagregados	291	4.7079	3.3260	0.1950

Mortalidad:

Durante el periodo intrahospitalario, fallecieron 16 pacientes, lo que supone un 3.8 % de nuestra muestra. Continuando con el estudio, vemos que, durante el primer mes, la cifra ascendió hasta los 27 pacientes, un 9.6% de la muestra, a los 12 meses ya alcanzaba los 90 pacientes, es decir un 21.3% de la muestra, y al finalizar nuestro estudio, la mortalidad total ha sido de 165 pacientes, un 39.1% de los 422 intervenidos.

En la siguiente tabla se resume la mortalidad obtenida:

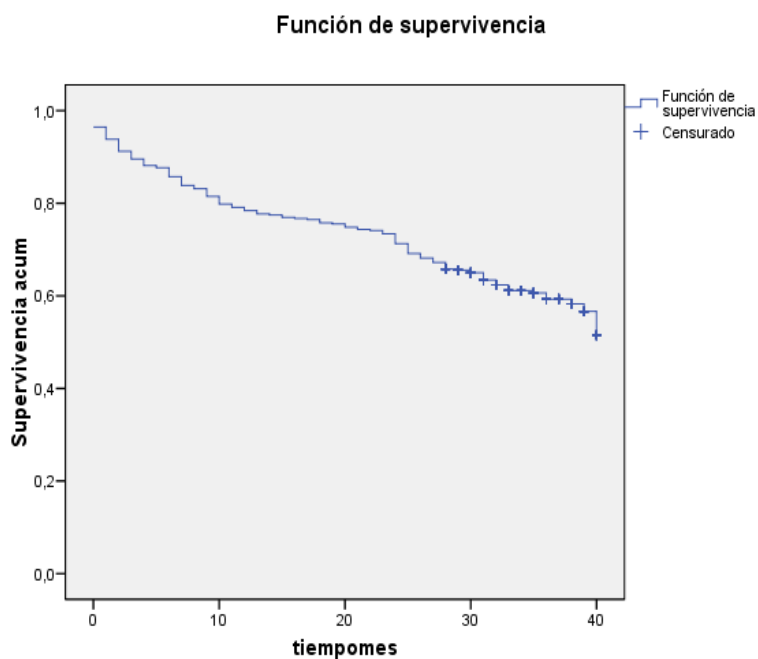
Mortalidad	Frecuencia	Frecuencia acumulada	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Intrahospitalaria	16	16	3.8 %	3.8 %
1 mes	9	27	5.8 %	9.6%
12 meses	63	90	11.7 %	21.3%
Término	75	165	17.8 %	39.1%

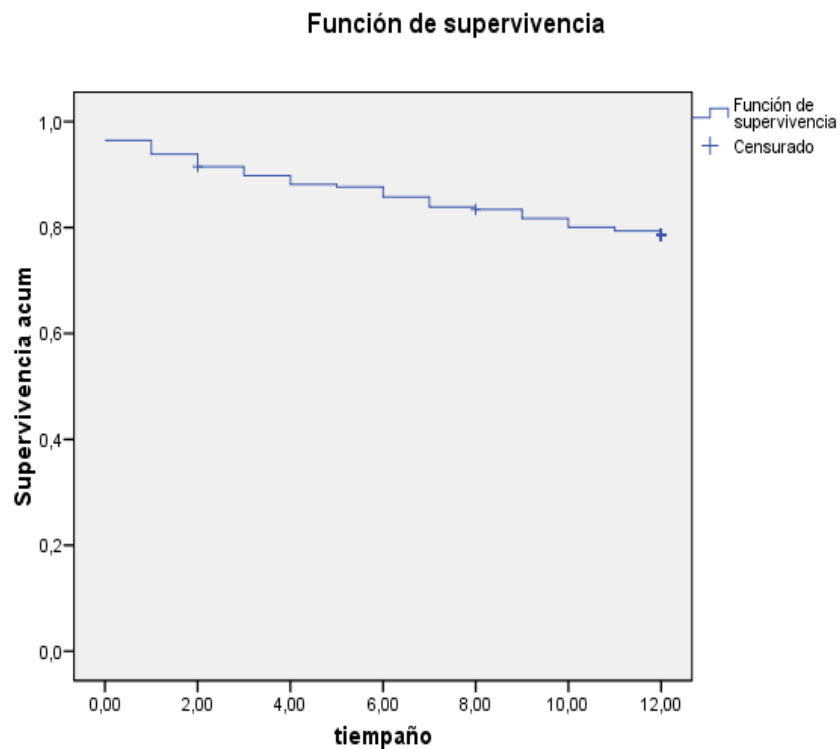


Supervivencia.

En las siguientes gráficas de Kaplan Meier se puede observar cómo ha evolucionado la supervivencia en los pacientes de la muestra a lo largo del periodo de observación.

Destaca que, durante los 40 meses observados, la supervivencia ha disminuido siguiendo un ritmo no homogéneo, en los primeros meses se produce un rápido descenso en la supervivencia, más o menos constante, pero en torno al mes 12, se disminuye la mortalidad, hasta alcanzar los meses 23-24, que vuelve a disminuir la supervivencia más rápidamente.

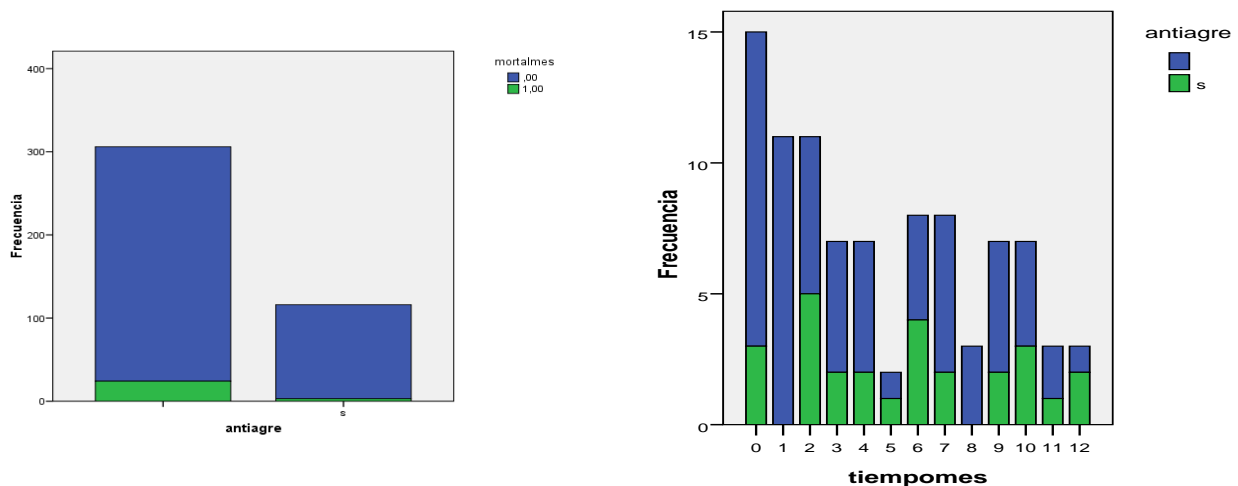




2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DEL CONSUMO DE ANTIAGREGANTES

Pacientes antiagregados:

El análisis de la relación entre consumir antiagregantes de cualquier tipo y la mortalidad reflejó diferencias significativas en el test de χ^2 ($p=0,048$) durante el periodo del primer mes postoperatorio a favor de los pacientes antiagregados, mientras que no se encontraron diferencias significativas en el resto de los periodos observados.

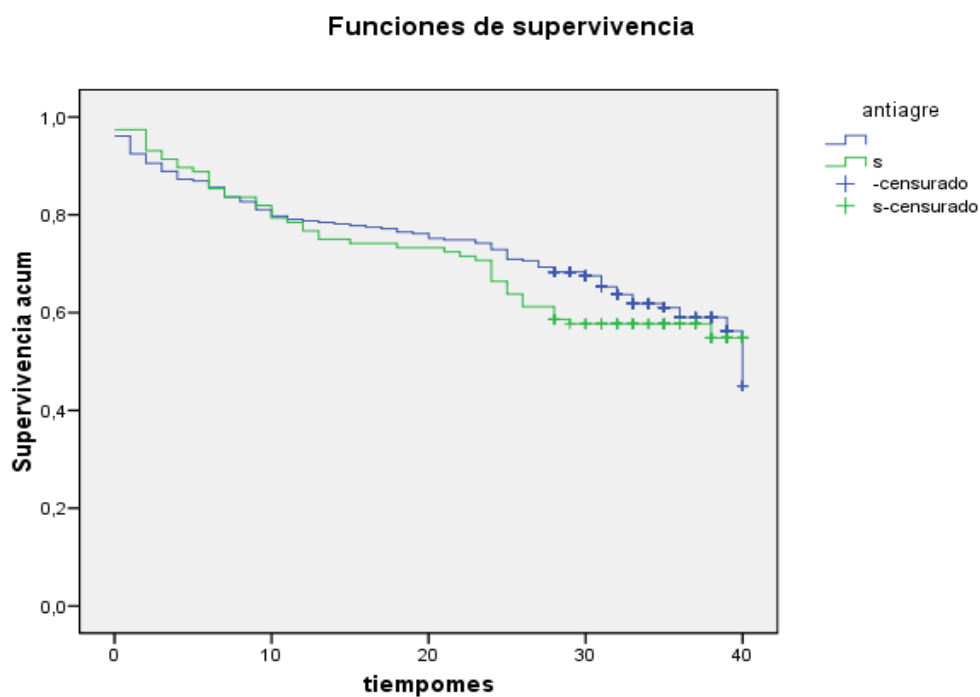


En la siguiente tabla de contingencias se expresa la mortalidad en el primer mes, en los pacientes que recibieron tratamiento antiagregante frente a los que no. En ella podemos observar que la proporción de fallecimientos es mayor en los pacientes no antiagregados.

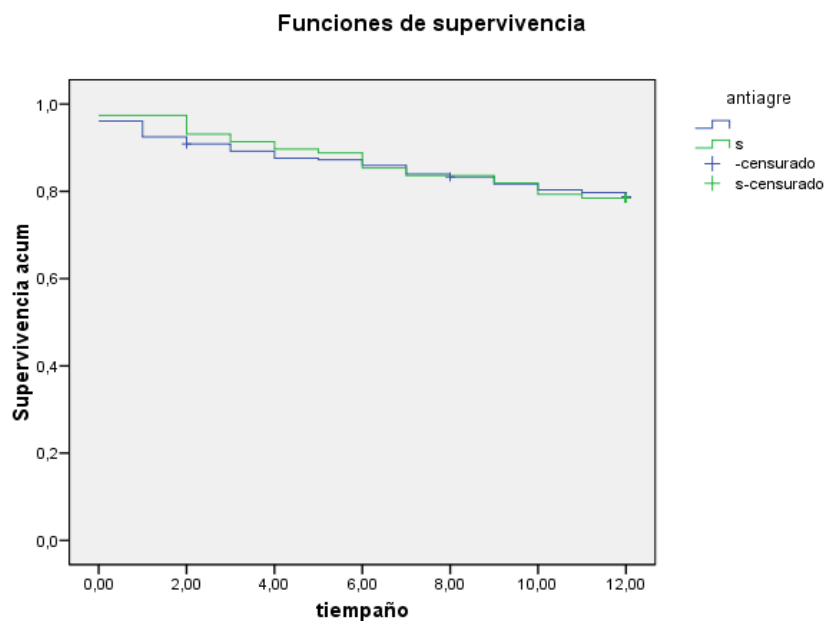
	No antiagregados	Si antiagregados	Total
Vivos	282	113	395
Fallecidos	24	3	27
Total	306	116	422

Estudio de supervivencia a fin de estudio:

En la siguiente gráfica se han superpuesto las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, de los dos grupos analizados, en función del consumo de antiagregantes:



Destaca un aumento inicial de la supervivencia en el grupo de pacientes antiagregados, con respecto al grupo control, que como hemos comentado, es significativo en el primer mes, pero posteriormente tiende a igualarse las dos curvas en torno a los 8-10 meses de observación. Durante los meses siguientes, la supervivencia en el grupo que usaba antiagregantes es inferior al que no, pero de nuevo, ambas curvas tienden a igualarse hacia el final de nuestro estudio, siendo prácticamente iguales a partir del mes 36.



Comparamos la media de mortalidad en ambos grupos mediante un test T de student, obteniendo un resultado de 25 meses para ambos grupos.

Discusión

TAMAÑO MUESTRAL Y PERIODO DE OBSERVACIÓN

El número de pacientes incluidos en este estudio ha estado determinado por la propia incidencia de fractura de cadera en nuestro medio, ya que hemos incluido a todos los pacientes tratados en nuestro hospital durante un año que cumplían los criterios de inclusión. Eso nos ha llevado a disponer de una muestra de pacientes mayor que en la mayoría de los estudios previos. Si comparamos nuestra muestra de 422 pacientes con la de otras publicaciones, observamos como existen artículos con grupos de estudio más amplios, pero por lo general, no se incluyen tantos como en el nuestro.

El impacto de la fractura de cadera sobre la mortalidad del paciente no se limita al momento de la fractura, la mayoría de los estudios hablan de su influencia al año, o incluso en los dos o tres años siguientes a la fractura. Por ello, hemos seleccionado un periodo de observación amplio, de 40 meses, para abarcar la influencia total que ejerce la fractura de cadera sobre la supervivencia de los pacientes.

PARÁMETROS DEMOGRÁFICOS Y RELATIVOS A LA FRACTURA

Nuestra muestra ha presentado una edad media de años 84.5 años, similar a la que se presenta actualmente en España y en el resto de los países desarrollados ⁴. Y respecto al género, el 75.6 % de las fracturas las han sufrido mujeres, también resultados parecidos a los presentados en estudios previos ^{2,4}.

El tipo de fractura que han presentado los pacientes de nuestra muestra y el tratamiento quirúrgico que recibieron, ambos parámetros muy relacionados entre sí, son igualmente parecidos a los resultados de la literatura ^{4,25}, siendo lo más frecuente, las fracturas trocantéreas y el tratamiento con clavo tipo gamma, que han supuesto respectivamente, el 53% de las fracturas y el 57% de los tratamientos ofrecidos.

La mencionada similitud con respecto a la bibliografía publicada de estos cuatro aspectos (edad, sexo, tipo de fractura y tratamiento) nos sugiere que los resultados obtenidos no van a estar influidos por ellos, y serán similares a los estudios similares realizados en otros territorios.

DEMORA QUIRÚRGICA CON ANTIAGREGACIÓN

En nuestro estudio, el tiempo de demora quirúrgica tras la fractura, ha sido de 4.8 días. Y El tiempo de demora ha sido mayor en el grupo de pacientes antiagregados que en el grupo que no, 5.16 días frente a 4.70 días, aunque las diferencias han resultado ser no significativas al aplicar la prueba de T de Student.

Hemos encontrado en la literatura evidencias de que en los pacientes antiagregados, se retrasa la cirugía ³⁵. En nuestro estudio, la diferencia no ha sido significativa, pero valoramos la posibilidad de que este factor influya sobre nuestros resultados, y pensamos que se debería estudiar con mayor profundidad, mediante un estudio específico que se centre en el papel de los antiagregantes sobre la demora quirúrgica.

MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA

Los pacientes de nuestra muestra, en conjunto, han presentado una mortalidad intrahospitalaria menor de la esperada, alcanzando solamente un 3.8% de los pacientes, mientras que las cifras publicadas en la bibliografía consultada sitúan la mortalidad intrahospitalaria en nuestro país, entre el 4.5 y el 7% de los pacientes ^{4,8}. No encontramos ninguna razón demográfica, ni con respecto a los aspectos propios de la fractura o del tipo de tratamiento proporcionado (tiempo de demora quirúrgica, prótesis empleada, etc.) que justifiquen dicha disminución, aunque no hemos realizado ninguna prueba estadística para comprobar si se trata de una reducción de mortalidad significativa, ya que ese no era el objetivo de nuestro estudio.

En los periodos de observación posteriores, la mortalidad se ha situado dentro de los intervalos esperables, no obstante, es importante mencionar que dichos intervalos eran muy amplios. En la bibliografía consultada, encontrábamos una mortalidad al mes comprendida entre el 6 y el 12% de los pacientes, al año entre el 17 y el 33%, y a los 36 meses del 40% a ^{4,16, 35}. Mientras que, en nuestro estudio, los resultados han sido: al mes, una mortalidad del 9.6%, al año un 21.3% y a los 40 meses del 39% de los pacientes.

La toma de antiagregantes, en los pacientes de nuestro estudio, ha demostrado disminuir la mortalidad de forma significativa ($p=0,048$) al mes de la fractura, aunque dicha significación no se mantuvo en el tiempo, por lo que podemos afirmar, que, en nuestros pacientes, el estado de antiagregación redujo su mortalidad solamente de forma aguada.

En la literatura, como ya hemos mencionado, se establece cierta controversia con respecto al efecto de los fármacos antiagregantes sobre la supervivencia de los pacientes con fractura de cadera, puesto que autores como Agudo et al. ³⁵, datan de una mayor mortalidad a los pacientes que consumen antiagregantes mientras que otros como Wordsworth et al. ⁵⁵ no han encontrado diferencias significativas, y para otros como Blanco et al. se ha presentado una menor mortalidad en los pacientes antiagregados de su estudio. Por ello, vamos a hacer un análisis de los artículos citados, para poderlos compararlos con nuestro estudio, y elaborar una hipótesis que nuestros resultados obtenidos y los de la literatura.

En el estudio de Agudo et al. ³⁵, se estudió una muestra más pequeña que la nuestra (133), y durante un periodo de observación exclusivo de un año. Concluyeron que sus pacientes antiagregados mostraban una mortalidad significativamente mayor respecto a los que no recibieron antiagregación, aunque aclaran que dichos pacientes presentaban una edad media, número de comorbilidades, grado ASA, demora quirúrgica y número de días estancia hospitalaria mayores que los no antiagregados. En nuestro caso, la edad media y el tiempo de demora quirúrgica no han sido significativamente mayores en los pacientes antiagregados, lo cual puede

justificar que los resultados hayan sido diferentes a los de Agudo et al. ³⁵, mientras que el número de comorbilidades o el grado ASA, no han sido estudiados en nuestra muestra.

Wordsworth et al. ⁵⁵, no encontraron diferencias significativas en mortalidad entre los pacientes antiagregados y los que no, al año de seguimiento, igual que ocurre en nuestro estudio. Es importante destacar que ellos trabajaron con una muestra mucho mayor a la nuestra (1225 pacientes, y que la antiagregación fue realizada exclusivamente con Clopidogrel, lo cual difiere de nuestro estudio, donde la AAS fue el antiagregante más usado, y apenas contábamos con un 5% de pacientes antiagregados con Clopidogrel.

Para Blanca et al. ⁴, la asociación entre el consumo de antiagregantes y la mortalidad resultó menor, aunque no de forma significativa, tanto a los tres meses, como al año. Dichos resultados los justifican por el efecto agudo antiinflamatorio y antitrombótico de los antiagregantes, así como porque recibieron un seguimiento más estrecho por el hecho de estar antiagregados. Cabe destacar que su muestra presentó una distribución muy similar a la nuestra, aunque con un número de pacientes menor (284).

Si analizamos de forma conjunta nuestros resultados y los de la literatura, podemos observar, que, a partir del año de seguimiento, la mortalidad y la supervivencia de los pacientes antiagregados y de los que no lo están, tienden a igualarse, no mostrándose diferencias significativas en general. No obstante, el estado de salud de uno y otro grupo es un factor muy importante, que aumenta la mortalidad del grupo antiagregado, ya que, por lo general, los pacientes que precisan de antiagregación suelen gozar de menor salud. Por ello, es posible que, en nuestra muestra de pacientes, la presencia de comorbilidad también sea un factor de confusión, que aumente la mortalidad del grupo de pacientes antiagregado, porque dichos pacientes han estado antiagregados a lo largo de nuestro estudio por otros problemas de salud independientes a la fractura de cadera.

Respecto a la fase aguda de recuperación de la fractura de cadera, recordemos que, en nuestro estudio, hemos obtenido un aumento significativo ($p=0,047$) en la supervivencia de los pacientes que recibían antiagregación. No hemos encontrado literatura que se oponga a dicho resultado, posiblemente porque pocos estudios han valorado la mortalidad en un periodo de tiempo tan corto, pero nosotros pensamos que puede ser un hallazgo interesante, ya que en ese periodo es cuando se produce una mayor incidencia de fallecimientos.

Creemos que nuestros resultados son coherentes con la reciente teoría inflamatoria que cada vez más estudios empiezan a valorar como un claro determinante de mortalidad. Para entenderlo, tenemos que ver el fenómeno de la fractura de cadera como un evento que altera la salud de los pacientes de forma radical, generando entre otros muchos factores de riesgo vital, un estado inflamatorio generalizado, que con el paso del tiempo disminuye, hasta volver al estado de salud basal previo al evento de cada paciente.

Recientemente han surgido bastantes estudios que muestran que el estado inflamatorio generalizado aumenta la mortalidad de los pacientes, y como sabemos, los antiagregantes, en especial la aspirina, presentan un efecto antiinflamatorio que puede ser beneficioso para disminuir la mortalidad en el momento agudo. Además, la antiagregación también tiene un efecto directo antitrombótico, que evitaría la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera, y que por ello están expuestos a un mayor riesgo de dichos eventos.

APLICACIÓN DE LOS RESULTADOS

Tras los resultados obtenidos en este estudio, pensamos que la antiagregación y la antiinflamación pueden ser herramientas atractivas para el tratamiento precoz de la fractura de cadera, pudiendo plantearse en un futuro, la posibilidad de incorporar el tratamiento antiagregante de forma sistemática a los pacientes atendidos con diagnóstico de fractura de cadera, para reducir su mortalidad durante el primer mes.

Nosotros opinamos que este estudio no es lo suficientemente potente como para llevar a cabo dicha actuación, ya que somos conscientes de sus limitaciones, pero pensamos que puede orientar hacia la realización de estudios posteriores, que analicen el tema con una mayor evidencia. A continuación, exponemos nuestras limitaciones y como podrían superarse en estudios posteriores:

- Hemos analizado únicamente dos variables, mortalidad y antiagregación. El siguiente paso sería realizar un estudio multivariable, en el que se tuviesen más factores en cuenta para el análisis, como la edad, la demora quirúrgica, o las comorbilidades asociadas de cada paciente.
- Respecto a nuestra muestra, su tamaño ha sido aceptable (422 pacientes), aunque se ha limitado a nuestra área de salud. Esto nos ha condicionado, por ejemplo, a la hora de analizar los diferentes tipos de antiagregantes por separado, ya que, en nuestro medio el uso de AAS está mucho más extendido, y por ello, no hemos dispuesto de suficiente información del resto de antiagregantes. Para estudios posteriores, disponer de una muestra más grande y representativa mejoraría la evidencia de los resultados.
- Todos nuestros pacientes que tomaron antiagregación lo hicieron por otra causa, implicando por lo tanto un peor estado de salud, lo que nos puede llevar a cometer el sesgo de Berkson. Nosotros no hemos podido antiagregar a pacientes que no tuviesen ese tratamiento de base por dos razones, el carácter retrospectivo de nuestro estudio, y la ética, ya que la antiagregación conlleva importantes riesgos como el de sangrado digestivo.

Conclusión

El objetivo de nuestro estudio ha sido averiguar si los pacientes que consumen antiagregantes tras sufrir una fractura de cadera tienen una menor mortalidad que los que no están antiagregados.

Una vez realizado, sacamos las siguientes conclusiones:

En primer lugar, es importante destacar que, de la muestra, solamente tomaron antiagregantes un 27.3 % del total, siendo la AAS el fármaco usado en el 80% de los casos.

No se han detectado diferencias cualitativas entre nuestra muestra y la literatura, y tampoco se encontraron diferencias significativas en cuanto al tiempo de demora quirúrgica entre ambos grupos.

Se ha demostrado una reducción significativa ($p = 0.047$) en la mortalidad tras el primer mes de observación, en los pacientes antiagregados, con respecto al grupo control. Creemos que este resultado se justifica mediante la teoría inflamatoria, ya que en la literatura se habla del efecto antiinflamatorio de los antiagregantes.

La mortalidad durante el resto de los períodos observados no ha presentado diferencias significativas entre el grupo de pacientes antiagregados y el de pacientes que no lo estaban. Estos resultados pensamos que han podido estar condicionados por el estado de salud de los pacientes que recibían antiagregación, ya que lo hacían por problemas de salud ajenos al estudio.

Pensamos que nuestros resultados no son aplicables a la práctica clínica de forma directa. Son necesarios otros estudios posteriores con mayor potencia, que demuestren que no han sido influidos por ningún otro factor.

Por último, creemos que la antiagregación y la antiinflamación conforman una línea de investigación interesante para el futuro, que puede ayudar a reducir la elevada mortalidad que presentan los pacientes con fractura de cadera.

Anexos

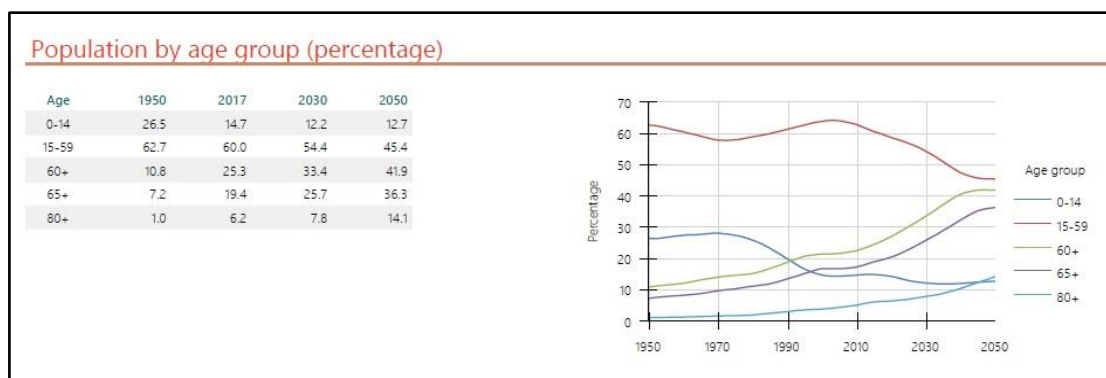


FIG.1 POBLACIÓN ESPAÑOLA SEGÚN SU GRUPO DE EDAD %, EN 2017 Y SU PREVISIÓN HASTA 2050 SEGÚN LA ONU



FIG.2

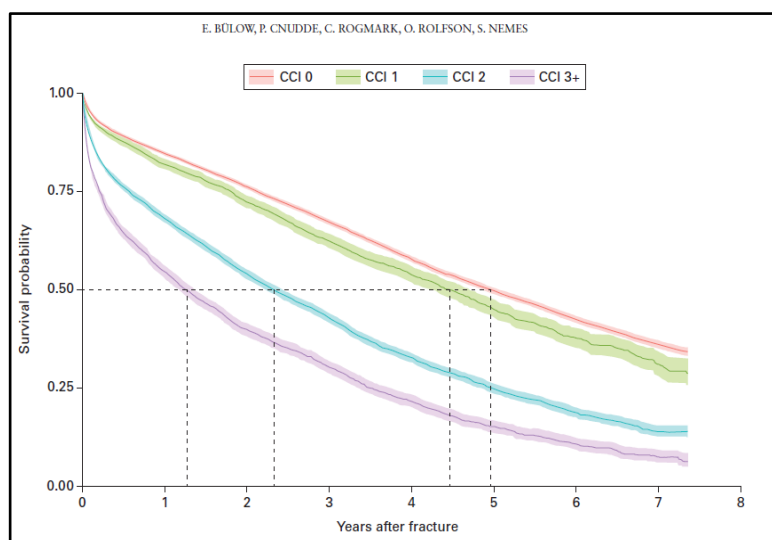


FIG. 3: KAPLAN-MEIER SURVIVAL CURVES STRATIFIED BY THE

NOTTINGHAM HIP FRACTURE SCORE		
Variable	Value	Points
Age	66–85 yr	3
	≥ 86 yr	0
Sex	Male	0
Admission Hb	≤ 10 g dl ⁻¹	1
Admission MMTS	≤ 6 out of 10	1
Living in an institution	Yes	1
Number of co-morbidities	≥ 2	1
Malignancy	Yes	0
TOTAL		7

PREDICTED 30 DAY MORTALITY = 100/ [1+e ^{(4.718-(NHFS/2))}] = 100/ [1+e ^{(4.718-(7/2))}] = 23%		
--	--	--

FIG. 4

$$p(\text{in-hospital mortality}) = \frac{1}{1 + e^{(9.7 - 1.19 \cdot \text{Age}(85-89) - 1.84 \cdot \text{Age}(= < 90) - 0.97 \cdot \text{sex}(M) - 1.9 \cdot \text{CHF}(\text{Yes}) - 4.7 \cdot A(\text{Yes}) - 4.5 \cdot \text{RD}(\text{Yes}) - 4.1 \cdot \text{LC}(\text{Yes}) - 4.76 \cdot \text{AM}(\text{No}))}}$$

FIG. 5

Risk score of in-hospital mortality after hip fracture.	
Variables	Points
Age	
60-69	0
70-79	2
80-89	4
90-99	6
100-109	8
Sex	
Female	0
Male	1
Congestive heart failure	
No	0
Yes	2
Asthma	
No	0
Yes	6
Rheumatologic disease	
No	0
Yes	6
Lung cancer	
No	0
Yes	6
Anti-aggregant medication	
Yes	0
No	7

FIG. 6

Risk score and the incidence of estimated death.	
Point total	Estimate of risk (%)
≤10	≤1
11	2.2
12	4.6
13	9.4
14	18.3
15	32.6
16	51.1
17	69.3
18	83.0
19	91.3
≥20	>95.5

FIG. 7

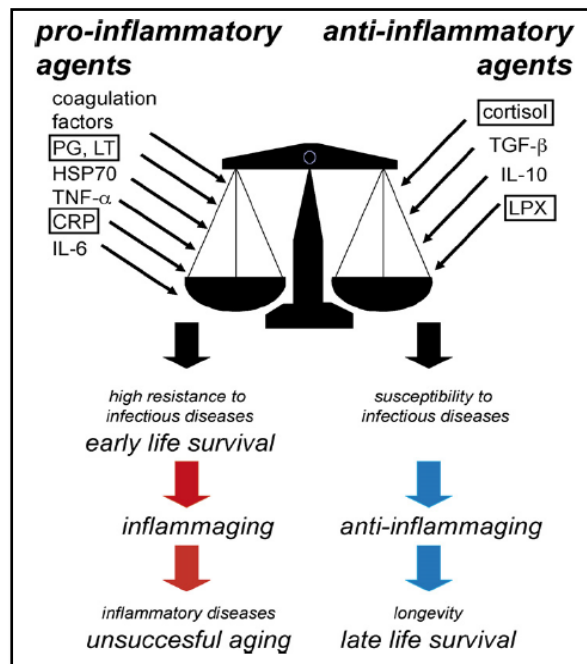


FIG. 8

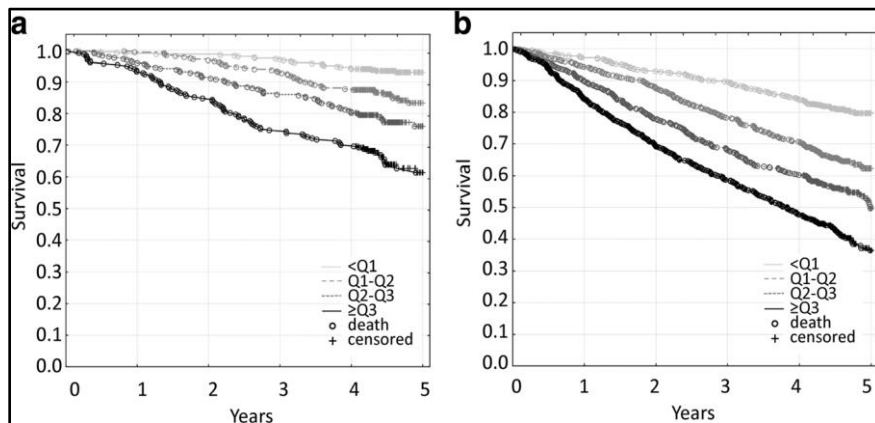


FIG. 9. CURVAS DE SUPERVIVENCIA DE KAPLAN-MEIER EN AMBOS GRUPOS DE

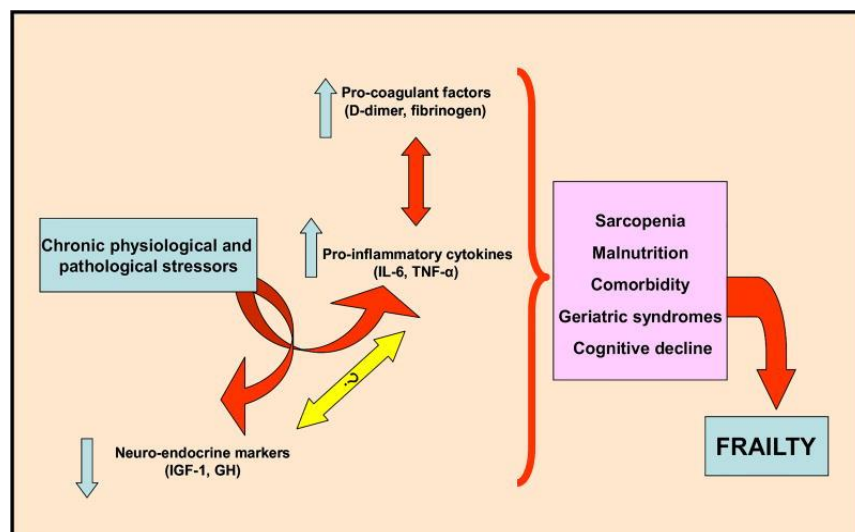


FIG. 10

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a Jesús Gómez la infinita ayuda que me ha prestado durante estos meses, sin la cual no habría sido posible realizar este trabajo. Desde el primer momento hasta el último día, me ha contagiado su alegría y su ilusión por trabajar en este estudio, haciendo del trabajo un hobby. Creo que ha sido una suerte poder trabajar con él y espero que éste sea el primero de muchos proyectos juntos.

También me gustaría dar las gracias a mi familia por apoyarme en este TFG. En especial a mi madre porque de ella he aprendido, y aprendo, a trabajar día a día por las metas que me planteo.

Bibliografía

1. Blanco N, Llorens M, Seral et al. Preoperative intravenous iron as a strategy for blood saving in surgery for hip fracture. *Med Clin (Barc)*.2013; 141(9):371-5.
2. Roche JJ, Wenn RT, Sahota O, et al. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people. Prospective observational cohort study. *BMJ*. 2005;331(7529):1374–6.
3. United Nations Organization. *Profiles of Ageing* [Internet]. Nueva York: ONU; 2017 [revised ene 2019; citado 22 ene 2019]. Available from: <https://population.un.org/ProfilesOfAgeing2017/index.html>
4. Blanco N. Factores de riesgo de mortalidad y recuperación funcional en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera. [Doctoral tesis] Universidad de Zaragoza; 2016. 338 p.
5. Cooper C. Guía para mejorar la atención a las fracturas por fragilidad en España. [clinical guide]International Osteoporosis Foundation.2018 Available from: [http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report SPAIN DIGITAL SP.pdf](http://share.iofbonehealth.org/EU-6-Material/Reports/IOF%20Report%20SPAIN%20DIGITAL%20SP.pdf):
6. Etxebarria-Foronda I, Arrospide A, Soto-Gordoa et al. Regional variability in changes in the incidence of hip fracture in the Spanish population (2000--2012). *Osteoporos Int*.2015; 5:1491–7.
7. Piirtola M, Vahlberg T, Löppönen M, et al. Fractures as predictors of excess mortality in the aged - A population-based study with a 12 year follow up. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(11):747–55.
8. Sanz-Reig J, Salvador Marín J, Ferrández Martínez J, et al. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. *Chinese J Traumatol*. 2018;21(3):163–9.
9. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. *J Bone Joint Surg*. 1987; 69(9):1335-1340.
10. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, et al. Survival experience of aged hip fracture patients. *Am J Public Health*. 1989; 79(3):274-278.
11. Sanchez-Hernandez N, Sáez-Lopez P, Paniagua-Tejo S, et al. Results following the implementation of a clinical pathway in the process of care to elderly patients with

osteoporotic hip fracture in a second level hospital. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2016; 60:1-11.

12. Belmont PJ, Garcia EJ, Romano D, et al. Risk factors for complications and in-hospital mortality following hip fractures: A study using the National Trauma Data Bank. *Arch Orthop Trauma Surg* 2014; 134(5):597–604.
13. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, et al. Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone*. 2011; 3(49):553–8.
14. Alzahrani K, Rajiv Gandhi, Aileen Davis, et al. In-hospital mortality following hip fracture care in southern Ontario. *Assoc médicale Can*. 2010; 53(5):294–8.
15. Chatterton BD, Moores TS, Ahmad S, et al. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture. *Bone Jt J*. 2015;97–B:246–51.
16. Johansen A, Mansor M, Beck S, et al. Outcome following hip fracture: postdischarge residence and long-term mortality. *Age Ageing*. 2010; 39:653-6.
17. Tarrant SM, Hardy BM, Byth PL, et al. Preventable mortality in geriatric hip fracture inpatients. *Bone Jt J*. 2014; 96-B:1178-84.
18. Mesa-Lampre MP, Canales-Cortes V, Castro-Vilela ME, et al. Initial experiences of an orthogeriatric unit. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015; 59:429-38.
19. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res*. 2005; 20(3):494–500.
20. Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, et al. Mortality following hip fracture: Trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*. 2008; 39(10):1157–63.
21. Loreto M, Jiménez AB, Rodríguez P, et al. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone*. 2008;42(2):278–85
22. Holt G, Smith R, Duncan K, et al. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture: evidence from the scottish hip fracture audit. *Bone Joint J*. 2008; 90–B (4):480–3.
23. González-Montalvo JI, Alarcón T, Hormigo Sánchez AI. ¿Por Qué Fallecen Los Pacientes Con Fractura De Cadera? *Med Clin (Barc)*. 2011;137(8):355–60.
24. Hindmarsh DM, Hayen A, Finch CF, et al. Relative survival after hospitalisation for hip fracture in older people in New South Wales, Australia. *Osteoporos Int*. 2009; 20(2):221–9.

25. Paksima N, Koval KJ, Aharanoff G, et al. Predictors of Mortality after Hip Fracture. A 10-Year Prospective study. *Bull NYU Hospital J Dis.* 2008; 66(2):111-7.
26. Bülow E, Cnudde P, Rogmark C, Rolfson O, Nemes S. Low predictive power of comorbidity indices identified for mortality after acute arthroplasty surgery undertaken for femoral neck fracture. *Bone Joint J.* 2019;101-B (1):104-12.
27. Neuhaus V, King J, Hageman MG, et al. Charlson comorbidity indices and in-hospital deaths in patients with hip fractures trauma. *Clin Orthop Relat Res.* 2013; 471(5):1712-9.
28. Tolppanen AM, Taipale H, Tanskanen A, et al. Comparison of predictors of hip fracture and mortality after hip fracture in community dwellers with and without Alzheimer's disease. Exposure matched cohort study. *BMC Geriatr.* 2016;16(1):1-11.
29. Charlson M, Pompei P, Ales KL, et al. New method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987; 40:373-83.
30. Maxwell MJ, Moran CG, Moppett IK. Development and validation of a preoperative scoring system to predict 30-day mortality in patients undergoing hip fracture surgery. *Br J Anaesth.* 2008; 101(4):511-7.
31. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, et al.. Nottingham Hip Fracture Score as a predictor of one-year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. *Br J Anaesth.* 2011; 106(4):501-4.
32. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: Is delay before surgery important? *J Bone Jt Surg - Ser A.* 2005;87(3):483-9.
33. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: Systematic review and meta-analysis. *Cmaj.* 2010; 182(15):1609-16
34. Avellana Zaragoza JA, Ferrández Portal L, et al. Anciano afecto de fractura de cadera. [clinical guide] Sociedad Española de Geriatria y Gerontología and Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Madrid: Elsevier. 2007. Available from: https://www.segg.es/media/descargas/Acreditacion%20de%20Calidad%20SEGG/Residencias/guia_fractura_cadera.pdf
35. Agudo M, Sanz-Reig J, Alcalá-Santaella R. Antiagregación en pacientes con fractura subcapital desplazada de fémur tratados con prótesis parcial cementada. Estudio de complicaciones y mortalidad. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol.* 2015; 59(2):104-11.

36. Maheshwari R, Acharya M, Monda M, et al. Factors Influencing Mortality in Patients on Antiplatelet Agents Presenting with Proximal Femoral Fractures. *J Orthop Surg*. 2016; 19(3):314–6.
37. Sierra P, Gómez-Luque A, Castillo J, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo perioperatorio de antiagregantes plaquetarios en cirugía no cardíaca [clinical guide] Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011; 58(1): S1-16.
38. Fulop T, Witkowski JM, Olivieri F, et al. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol Sevier*. 2018; 40:17–35.
39. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (Inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *Journals Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(S1):S4–9.
40. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev*. 2007;128(1):92–105.
41. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. *Bone*. 2019; 121(1):121–33.
42. Sanada F, Taniyama Y, Muratsu J, et al. Source of Chronic Inflammation in Aging. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5(2):1–5.
43. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarz M, Wieczorowska-Tobis K, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study. *Immun Ageing*. 2016;13(21):1–12.
44. Duggal N, Upton J, Phillips AC, et al. Depressive symptoms post hip fracture in older adults are associated with phenotypic and functional alterations in T cells. *Immun Ageing*. 2014;11(1):1–16.
45. Giannoudis P V., Harwood PJ, Loughenbury P, et al. Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: Can an IL-6 cut off predict a SIRS state? *J Trauma - Inj Infect Crit Care*. 2008;65(3):646–52.
46. Sedlár M, Kvasnicka J, Krska Z. et al. Early and subacute inflammatory response and long-term survival after hip trauma and surgery. *Arch. Geront. Geriatr*. 2015; 60:431–436
47. Sun T, Wang X, Liu Z, Chen X, Zhang J. Plasma concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury*. 2011; 42:707–13.

48. Temiz A, Ersözlü S. Admission neutrophil to lymphocyte ratio and postoperative mortality in elderly patients with hip fracture. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2019; 25(1):71-74.
49. Kanapuru, B., Ershler, W. B. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *The Am J Med.* 2009; 122(7), 605-13.
50. Wannamethee SG, Whincup PH, Lennon L, et al. Associations between fibrin D-dimer, markers of inflammation, incident self-reported mobility limitation, and all-cause mortality in older men. *J Am Geriatr Soc.* 2014; 62(12):2357–62.
51. Herová M, Schmid M, Gemperle C, et al. Low dose aspirin is associated with plasma chemerin levels and may reduce adipose tissue inflammation. *Atherosclerosis.* 2015;235(2):256–62
52. Husted S, Storey RF, Harrington RA, et al. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Clin Cardiol.* 2010; 33(4):206–12.
53. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Mar.* 2006; 55(3)780-784;
54. Kuzniatsova N, Balakrishnan B, Lip GY, et al. No effect of clopidogrel activity or cessation on vascular function or markers of inflammation. *Inter J angiology.* 2012; 21(4)195-200.
55. Wordsworth DR, Halsey T, Griffiths R, et al. Clopidogrel has no effect on mortality from hip fracture. *Injury.* 2013; 44(6):743-6.