

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

**Fracturas de cadera: impacto de la cirugía acelerada en pacientes con
lesión miocárdica concomitante y análisis prospectivo comparativo de
la cohorte española con la cohorte no-española.**

Subestudios del ensayo clínico aleatorizado HIP ATTACK-1

Tesis Doctoral presentada para obtener el título de Doctor

Ernesto M. Guerra Farfán

TUTOR:

Joan Minguell Monyart, MD PhD

DIRECTORES:

Joan Minguell Monyart, MD PhD

Mohit Bhandari, MD PHD MRSC

Programa de Doctorat en Cirurgia y Ciències Morfològiques

Departament de Cirurgia. Facultat de medicina.

BARCELONA, 2025

AGRADECIMIENTOS

A mis queridos padres y a mi hermano Humberto. A toda mi familia de Ecuador y de Barcelona. Para Esther, Maria y Júlia por su gran amor y por permitirme conseguir objetivos quitándoles horas que les pertenecen.

Reconocimiento

Muy sinceros agradecimientos al servicio de ortopedia y traumatología del hospital Vall d'Hebron por haberme permitido formar profesionalmente.

Inicialmente, en el 2014, se consideró que el estudio HIP ATTAC-1 era totalmente imposible realizar en nuestro hospital por todo lo que este implicaba, especialmente por intentar operar las fracturas de cadera antes de las 6 horas después del diagnóstico. Era un inmenso reto, no solo organizativo. Hubo muchas dudas y puntos de vista diversos. Afortunadamente tuvimos el apoyo incondicional de dirección, de jefes de servicios y de adjuntos de traumatología, ortogeriatría, anestesia, rehabilitación, de enfermería, de fisioterapeutas, de residentes de trauma y en especial de la Unidad de Traumáticos dirigida en ese momento por Vicente Molero. Conseguimos ser el mayor centro reclutador, 300 pacientes, de todo el mundo. Hecho que ha sido muy reconocido. A todos ellos muchísimas gracias por haber logrado que este estudio publicado en la revista The Lancet, que ha sido citado más de 300 veces y que será un antes y un después en el tratamiento de las fracturas de cadera, haya sido posible, y consecuentemente los artículos que son la base de esta tesis doctoral.

Agradezco al grupo de investigación de la Universidad de McMaster, epicentro de la cirugía basada en la evidencia, liderados por M. Bhandari, PJ Devereaux y Flavia Borges por permitirnos participar en este y en múltiples previos y futuros proyectos de investigación que ayudaran a mejorar las estrategias de tratamiento de importantes problemas de salud en el mundo. Esta línea de colaboración y el grado implicación con esta Universidad la debemos de mantener y más aún reforzar.

Profundo agradecimiento a nuestra coordinadora de investigación Yaiza Garcia, ya que, sin su motivación, ayuda e incondicional apoyo, esta tesis no se hubiera podido realizar.

LISTADO DE ABREVIATURAS

AKI: Acute kidney injury
CABG: Coronary artery bypass graft
CAM: Confusion Assessment Method
CI: Confidence interval
CRF: Case Report Form
cTn: Troponina cardíaca
DMC: Data Monitoring Committee
DVT: Deep venous thrombosis
EAC: Event Adjudication Committee
ECA: Ensayo Clínico Aleatorizado
ECG: Electrocardiogram
ED: Emergency Department
eGFR: Estimated glomerular filtration rate
ER: Emergency Room
HIP ATTACK: HIP fracture Accelerated care and TreaTment trACK
HR: Hazard ratio
ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
INR: International normalized ratio
IV: Intravenous
IEC: Independent Ethics Committee
IRB: Institutional Review Board
IWRS: Interactive Web Randomization System
NRS: Numerical Rating Scale
NSTEMI: Non-ST elevation myocardial infarction
MINS: Myocardial injury in non-cardiac surgery
OR: Odds ratio
PCI: Percutaneous coronary intervention
PE: Pulmonary embolism
PHRI: Population Health Research Institute
PI: Principal investigator
RCT: Randomized controlled trial
RNFC: Registro Nacional de Fracturas de Cadera
RR: Relative risk
SD: Standard deviation
SAE: Serious adverse events
STEMI: ST elevation myocardial infarction
URL: Upper reference limit
VTE: Venous thromboembolism

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	4
SUMMARY	6
1. INTRODUCCIÓN	8
1.1 Impacto mundial de las fracturas de cadera	9
1.2 Impacto social y en el sistema de salud español de las fracturas de cadera	10
1.3 Importancia de la cirugía rápida después del diagnóstico de fractura de cadera	12
1.4 Impacto de la lesión miocárdica aguda en el resultado de la fractura de cadera	14
1.5 Reseña global del estudio HIP ATTACK-1	18
2. HIPÓTESIS	21
3. OBJETIVOS	23
4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES	25
4.1 Artículo 1	26
4.2 Artículo 2	37
5. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS	46
5.1 Lesión miocárdica en pacientes con fracturas de cadera	47
5.2 Comparación entre la cohorte española y la cohorte no-española del estudio HIP ATTACK-1: mortalidad y complicaciones severas	47
5.3 Comparación entre la cohorte española y la cohorte no-española del estudio HIP ATTACK-1: plazos quirúrgicos en pacientes con fractura de cadera	48
6. RESUMEN GLOBAL DE DISCUSIÓN	49
7. CONCLUSIONES	53
8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	55
8.1 Preguntas importantes a resolver con futuras líneas de investigación	57
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	58
10. ANEXOS	67
10.1 Artículo 1. Material Suplementario	68
10.2 Artículo 2. Material Suplementario	84
10.3 Artículo “HIP ATTACK Investigators (2020). Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. Lancet (London, England), 395(10225), 698–708. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30058-1 ”	102
10.4 Recomendaciones con evidencia científica actual a seguir en el manejo rutinario de las fracturas de cadera	113

RESUMEN:

Introducción

Esta tesis está basada en 2 sub-análisis del ECA internacional titulado *HIP fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track (HIP ATTACK)* [ClinicalTrials.gov ID NCT02027896], que reclutó 2970 pacientes con fractura de cadera para evaluar si la cirugía acelerada podía reducir la mortalidad y las complicaciones mayores.

El primer artículo es el titulado “Myocardial Injury in Patients with Hip Fracture: A HIP ATTACK Randomized Trial Substudy”. Se trata de un análisis post-hoc de 1392 pacientes con fractura de cadera, a los cuales se les realizó una medición de los niveles del biomarcador de daño miocárdico troponina en el momento del ingreso hospitalario.

El segundo es el titulado “Mortality, perioperative complications and surgical timelines in hip fracture patients: Comparison of the Spanish with the non-Spanish Cohort of the HIP ATTACK-1 trial”. Se realiza un análisis de los tiempos quirúrgicos y los resultados de mortalidad y complicaciones perioperatorias de la cohorte española (534 pacientes), comparándolos con la cohorte completa de 2436 pacientes no-españoles.

Justificación científica

En el mundo más de 1.5 millones de fracturas de cadera se producen al año. La mortalidad intra-hospitalaria es del 3-5%, alrededor del 10% a los 30 días, entre 10%-20% a los 90 días y supera el 30% al año en algunos países. Esta tendencia no ha variado en años. De los pacientes que sobreviven muchos presentan discapacidad. Los años vividos con discapacidad por fracturas de cadera en todo el mundo en 2019 se estimaron en 2.9 millones. Urge un cambio de estrategias del tratamiento de estas fracturas. Desafortunadamente los datos de España no son muy alentadores.

Hipótesis y Objetivos

Hipotetizamos que la cirugía acelerada es superior al tratamiento estándar en los pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica concomitante; y que la mortalidad y las complicaciones perioperatorias severas en los pacientes españoles con fractura de cadera son equiparables a los obtenidos en la cohorte de pacientes no-españoles del ECA HIP ATTACK-1.

Los objetivos incluyen evaluar los resultados de la cirugía acelerada en pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica concomitante; los resultados de los pacientes de la cohorte española y su comparativa con la cohorte no-española, así como los plazos quirúrgicos de estas fracturas.

Diseño del Estudio

- Intervención: Sub-análisis prospectivos de un ECA
- Tiempo: Prospectivo
- Comparación: Comparativo
- Laboratorio: No involucra experimentación de laboratorio con animales o cadáveres
- Registro Internacional de Estudio: ClinicalTrials.gov ID NCT02027896
- Tamaño de la muestra:
 - Primer artículo: 322 vs 1070 pacientes
 - Segundo artículo: 524 vs 2436 pacientes
- Único centro/Multicéntrico: Multicéntrico internacional

Resultados

El primer estudio revela que los pacientes con lesión miocárdica tuvieron menor riesgo de mortalidad con cirugía acelerada (10%) que los pacientes que recibieron tratamiento estándar (23%).

El segundo estudio revela que la mortalidad en la cohorte española (12.9%) es superior a la de los pacientes no-españoles (9.2%). Las principales complicaciones severas de la cohorte española son lesión miocárdica (35.4%), infección sin sepsis (16.1%) y delirium (15.7%); las cuales son significativamente mayor que en la cohorte no-española (29.2 %; 11.9 % y 9.2 %, respectivamente). En el grupo estándar, el 68.8% de los pacientes españoles fueron operados dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la fractura de cadera, comparado con el 82.1% de los casos en la cohorte no-española.

Conclusiones

Las fracturas de cadera con lesión miocárdica concomitante no son infrecuentes y empeora el pronóstico vital de los pacientes. La cirugía acelerada disminuye significativamente el riesgo de mortalidad y de complicaciones perioperatorias severas en estos pacientes. La determinación rutinaria de troponinas en el preoperatorio es crucial para descartar lesión miocárdica concomitante.

La población española con fracturas de cadera presenta mayor riesgo de mortalidad y de complicaciones severas, siendo la lesión miocárdica la complicación más frecuente, comparadas con la cohorte no-española. Los pacientes españoles presentaban mayor fragilidad y número de comorbilidades en el momento del diagnóstico de la fractura de cadera. En España, un elevado porcentaje de pacientes con fractura de cadera no se operan de manera temprana.

SUMMARY:

Introduction

This thesis is based on 2 sub-analyses of the international RCT titulado *HIP fracture Accelerated Surgical Treatment And Care track (HIP ATTACK)* [ClinicalTrials.gov ID NCT02027896], which enrolled 2970 hip fracture patients to evaluate whether accelerated surgery could reduce mortality and major complications.

The first article is entitled “Myocardial Injury in Patients with Hip Fracture: A HIP ATTACK Randomized Trial Substudy”. This is a post-hoc analysis of 1392 hip fracture patients who had a measurement of levels of the myocardial injury biomarker troponin at the time of hospital admission.

The second is entitled “Mortality, perioperative complications and surgical timelines in hip fracture patients: Comparison of the Spanish with the non-Spanish Cohort of the HIP ATTACK-1 trial”. This study analyzes the surgical times and the results of mortality and perioperative complications of the Spanish cohort (534 patients), comparing them with the complete cohort of 2436 non-Spanish patients.

Scientific justification

Worldwide more than 1.5 million hip fractures occur per year. In-hospital mortality is 3-5%, about 10% at 30 days, about 10%-20% at 90 days and exceeds 30% per year in some countries. This trend has not changed for years. Of those who survive, many are disabled. The years lived with disability due to hip fractures worldwide in 2019 was estimated at 2.9 million. A change in treatment strategies for these fractures is urgently needed. Unfortunately, the data from Spain are not very encouraging.

Hypothesis and Objectives

We hypothesize that accelerated surgery is superior to standard treatment in patients with hip fracture and concomitant myocardial injury; and that mortality and severe perioperative complications in Spanish hip fracture patients are comparable to those obtained in the cohort of non-Spanish patients from the RCT HIP ATTACK-1.

The objectives include evaluating the results of accelerated surgery in patients with hip fracture and concomitant myocardial injury; the results of patients in the Spanish cohort and their comparison with the non-Spanish cohort, as well as the surgical timing of these fractures.

Study Design

- Intervention: Prospective sub-analyses of a RCT
- Time: Prospective
- Comparison: Comparative
- Laboratory: Do not involve laboratory experimentation with animals or cadavers.
- International Study Registration: ClinicalTrials.gov ID NCT02027896
- Sample size:
 - First article: 322 vs 1070 patients
 - Second article: 524 vs 2436 patients
- Single center/Multicenter: Multicenter international

Results

The first study shows that patients with myocardial injury had a lower risk of mortality with accelerated surgery (10%) than patients who received standard treatment (23%).

The second study found that mortality in the Spanish cohort (12.9%) was higher than in non-Spanish patients (9.2%). The main serious complications in the Spanish cohort are myocardial injury (35.4%), infection without sepsis (16.1%) and delirium (15.7%); which are significantly higher than in the non-Spanish cohort (29.2 %; 11.9 % and 9.2 %, respectively).

Conclusions

Hip fractures with concomitant myocardial injury are not uncommon and worsen the vital prognosis of patients. Accelerated surgery significantly decreases the risk of mortality and severe perioperative complications in these patients. Routine preoperative troponin measurement is crucial to discard concomitant myocardial injury.

The Spanish population with hip fractures had a higher risk of mortality and severe complications, being myocardial injury the most frequent complication, compared to the non-Spanish cohort. The Spanish patients were more frail and had a greater number of comorbidities at the time of hip fracture diagnosis. In Spain, a high percentage of patients with hip fracture are not operated on early.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Impacto mundial de las fracturas de cadera

Las fracturas de cadera son frecuentes y devastadoras. Están asociadas a una elevada mortalidad, complicaciones severas y discapacidad, y representan una carga económica importante para los sistemas sanitarios [1]. En 1990 se estimó en 1,3 millones el número anual de fracturas de cadera [2]. Proyecciones indican que su número excederá los 7 millones en los próximos 30 años [3]. Anualmente, 4,5 millones sufren discapacidad por fracturas de cadera y se prevé que esta cifra aumente a los 21 millones en los próximos 40 años [4].

La mortalidad al mes de la fractura de cadera se aproxima al 10% y del 10%-20% a los 90 días [5]. De los pacientes que sobrevivan, el 11% estarán postrados en cama, el 16% permanecerán en una residencia y un 80% usaran un andador para deambular después de la cirugía [5,6]. La tasa de mortalidad al año supera el 20% en países de altos ingresos económicos y el 30% en algunos países en desarrollo [5,7]. Es muy probable que este escenario empeore por el envejecimiento de la población mundial en el futuro. A pesar de los avances en el tratamiento quirúrgico, los resultados funcionales han disminuido, posiblemente secundario al envejecimiento poblacional [5].

En 2019, el número de fracturas de cadera aumentó a 14,2 millones, con una incidencia del 182,5 por 100.000 individuos, lo que representó un 92,7% respecto a 1990 [7]. El impacto de las fracturas de cadera sobre la sociedad se ha evaluado principalmente en función a la tasa de mortalidad [8], pero este enfoque es deficiente. Un método más adecuado para evaluar este impacto consiste en cuantificar los años vividos con discapacidad, con dependencia y sin llegar a realizar la actividad previa [9]. En el 2019 los años vividos con discapacidad por fracturas de cadera en el mundo se estimaron en 2,9 millones (95% UI 2,0 a 4,0 millones), lo que supone un aumento del 61,6% respecto a 1990 [10]. En Europa, en la actualidad las fracturas de cadera representan una pérdida de años por discapacidad (más de 7200 años de vida ajustada por discapacidad), superior que la mayoría de cánceres [11]. Para el 2040, el coste sanitario anual se estima en 9.800 millones de dólares en Estados Unidos y en 650 millones en Canadá [12].

La incidencia mundial y los años vividos con discapacidad después de una fractura de cadera continua en aumento. Los países con nivel sociodemográfico más alto y en latitudes mayores tienen una incidencia mayor, pero con una discapacidad más baja [10]. Debido a que tres cuartas partes de la población mundial vive en Asia, se prevé que en los próximos años los países asiáticos contribuyan en mayor medida al conjunto de fracturas de cadera. Se considera que, en 2050, más del 50% de todas las fracturas osteoporóticas se producirán en Asia [13].

Con una mayor concienciación sobre la prevención y tratamiento de la osteoporosis, prevención de caídas, excelencia en ejecución y en realización de intervención quirúrgica de manera temprana, mejoría del tratamiento perioperatorio y mayor respaldo de los sistemas sanitarios se podrá lograr disminuir el inaceptable elevado índice de mortalidad,

de complicaciones perioperatorias severas, y el elevado número de discapacidad que las fracturas de cadera producen en el mundo.

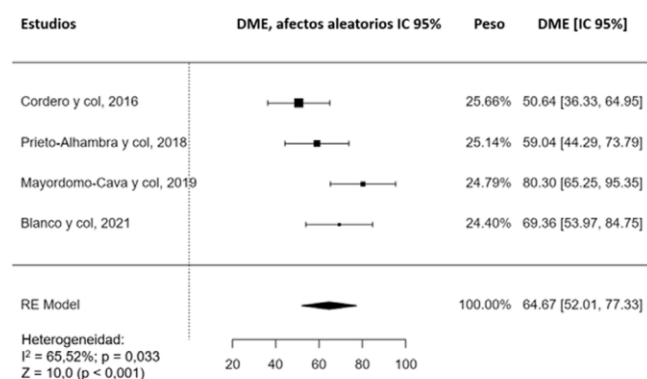
1.2 Impacto social y en el sistema de salud español de las fracturas de cadera

Las guías clínicas internacionales, revisiones sistemáticas y meta análisis, y el ministerio de sanidad de España recomiendan operar las fracturas de cadera dentro de las primeras 48 horas [6, 14-16]. El Registro Nacional de Fracturas de Cadera (RNFC) recomienda que al menos el 63% de estas sean operadas dentro de las 48 horas [5]. Una guía clínica del manejo de fracturas de cadera de la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda aconseja operar a los pacientes en las primeras 36 horas desde la fractura [17]. El estudio HIP ATTACK demuestra que la cirugía acelerada (dentro de las 6 horas del diagnóstico) no perjudica a los pacientes, siquiera a los que padecían enfermedades agudas y reporta ventajas [18]. A pesar de esto, según registros locales publicados, desafortunadamente en España el porcentaje de pacientes con fractura de cadera operados dentro de las primeras 48 horas es menor del 50%.

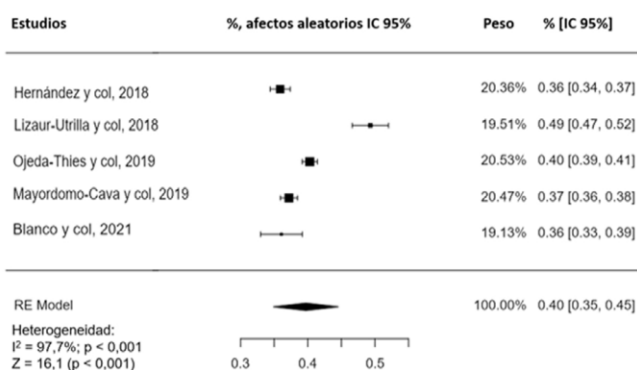
En España se producen entre 40.000 y 50.000 fracturas de caderas al año, con un coste de aproximadamente 1.591 millones de Euros y una pérdida de 7218 años de vida ajustados por calidad [11,19-20]. Por su alta incidencia y el elevado crecimiento de la población anciana, la fractura de cadera es uno de los más grandes y desafiantes problemas de salud y de más rápido crecimiento [21], especialmente entre la población de mayor de 80 años [7]. España es en la actualidad uno de los países con mayor esperanza de vida, se considera que superará los 85 años para ambos sexos en el 2040 [22]. En este contexto, es cada vez más importante mejorar la atención de la fractura de cadera

Una revisión sistemática y meta-análisis reciente incluye 13 estudios de cohortes españolas y evalúa 55.680 pacientes con fracturas de cadera (Figura 1) [23]. Reporta que el tiempo medio de espera para la cirugía fue de 64.7 horas (IC 95%: 52,01 – 77,33; $p < 0,001$). Únicamente el 40% se operaron dentro de las primeras 48 horas y el 18% dentro de las 24 horas (IC 95%: 0,35 - 0,45; $p < 0,001$). La complicación más frecuente fue el delirium. El índice de mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y al año fue de 4%, 5% y 18% respectivamente. Concluye que en España 1 de cada 5 pacientes con fractura de cadera muere al año [23]. Como sucede en muchas series, se cree que las complicaciones cardiovasculares fueron mal definidas e infra registradas.

a. Diagrama de bosque del tiempo de espera entre la fractura de cadera y la cirugía.



b. Diagrama de bosque de pacientes operados en menos de 48 horas.



c. Diagrama de bosque del tiempo de hospitalización de los pacientes.

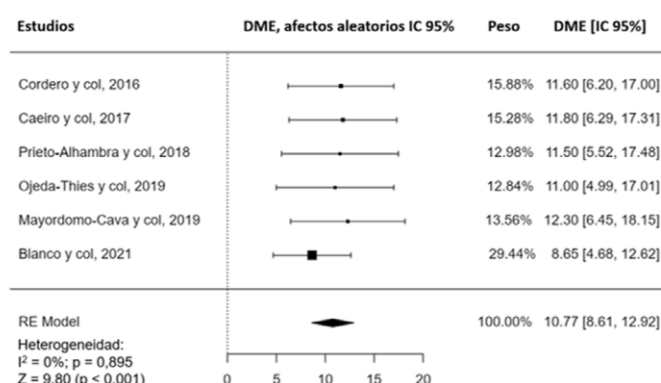


Figura 1. a) Diagrama de bosque del tiempo de espera entre la fractura de cadera y la cirugía; b) Diagrama de bosque de pacientes operados en menos de 48 horas; c) Diagrama de bosque del tiempo de hospitalización de los pacientes. DME: Desviación media estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; %: porcentaje.

Una política importante sería estandarizar a nivel estatal, emulando al sistema sanitario de Gran Bretaña, muchos parámetros importantes en la estrategia del tratamiento de estas fracturas, incluyendo el tiempo en que se deben operar para disminuir mortalidad y complicaciones severas. No obstante, éste es un reto difícil, ya que la autonomía en la gestión de gran parte de las competencias de salud depende de cada comunidad autónoma [24, 25]. Un estudio del RNFC, que incluye datos 13,839 pacientes de 15 comunidades reporta que existen diferencias significativas entre regiones en relación al retraso de la cirugía (media de 70,7 horas), tipo de anestesia, movilización temprana y destino al alta [24]. Otra gran limitación es el hecho de que sólo el 25% de los hospitales españoles participa en el RNFC [265], lo que dificulta disponer de información de resultados concretos y también adoptar estrategias conjuntas para disminuir la carga de este creciente problema para el sistema de sanitario.

1.3 Importancia de la cirugía rápida después del diagnóstico de fractura de cadera

Las fracturas de cadera se producen principalmente en pacientes ancianos, comúnmente con un elevado número de comorbilidades, polimedicados, así como frecuentemente con enfermedades agudas que pueden precipitar sufrir la fractura de cadera. Estos pacientes están expuestos al dolor severo, sangrado, inflamación e inmovilización además de efectos protrombóticos, catabólicos y de estrés [27-34]. Esta situación puede dar lugar a complicaciones clínicas severas como infarto agudo de miocardio, neumonía o tromboembolismo venoso. La reparación de la fractura de cadera podría detener esta importante cascada que genera severas alteraciones fisiológicas. Tradicionalmente, la tendencia ha sido la optimización de las condiciones agudas concomitantes a una fractura de cadera con el fin de evitar complicaciones postoperatorias. La falta de recursos hospitalarios, así como otras prioridades asistenciales hacia cirugías electivas también han resultado en la demora quirúrgica de este tipo de fracturas.

Actualmente disponemos de diversas guías clínicas para el manejo perioperatorio de los pacientes con una fractura de cadera por fragilidad. No obstante, hoy en día, continúa existiendo el debate en torno al momento ideal en el que la fractura de cadera debe ser operada. Se ha establecido que una cirugía temprana es beneficiosa para el paciente, pero también hay incertezas en la definición de cirugía temprana: 24, 48 o 72 horas desde la fractura hasta la cirugía. Un tiempo superior a 72 horas se ha establecido como inaceptable [35]. Estudios observacionales concluyen que la cirugía temprana disminuye la mortalidad y las complicaciones [6,36]. Estudios observacionales con riesgo ajustado revelan que la cirugía precoz, por debajo de las 12 horas, está asociada a menor riesgo de mortalidad [37-39]. Revisiones sistemáticas [40,41] y la mayoría de guías clínicas [42,43] han considerado que la cirugía debe ser realizada dentro de las primeras 48 horas, aunque otras consideran que debe producirse dentro de las 24 horas [44]. Los estudios observacionales en los que se basan estas recomendaciones tienen riesgo de confusión residual. La recomendación en Reino Unido es de 36 horas como tiempo límite desde la fractura hasta la cirugía basados en la Guía Clínica de Anestesia del 2011, ya que se considera que este lapso de tiempo es suficiente para corregir cualquier condición médica aguda modificable [45]. Pero la realidad actual es que la proporción de hospitales que se adhieren a esta recomendación varía entre el 14% y 95% [46].

Simunovic M et al., establecieron en su metaanálisis del 2010 que independientemente del momento de la cirugía (<24, <48, <72 horas) la cirugía temprana está asociada a un riesgo significativamente menor de mortalidad (RR 0.81, 95% CI, 0.68–0.96, $p = 0.01$) (Figura 2) [6]. Pincus D et al. en un estudio retrospectivo de cohortes poblacional reportó que el riesgo de mortalidad (6.5% vs 5.8%. % absolute RD, 0.79; 95% CI, 0.23-1.35) y complicaciones (12.2% vs 10.1%; % absolute RD, 2.16; 95% CI, 1.43-2.89) era significativamente mayor a los 30 días, cuando la cirugía se llevaba a cabo superadas las

24 horas desde la llegada del paciente a urgencias y el diagnóstico de la fractura de cadera [36].

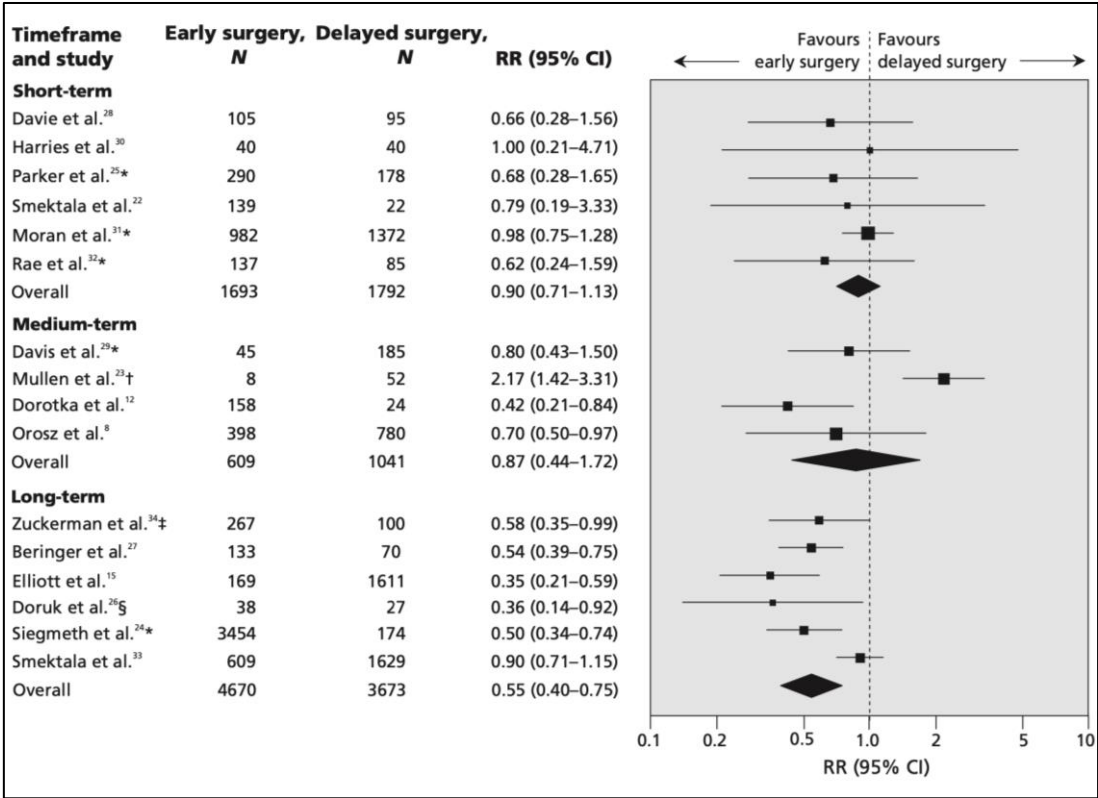


Figura 2: Análisis estratificado por el momento de la muerte. Diagrama de bosque de riesgos relativos no ajustados para el efecto de la cirugía temprana comparada con la cirugía tardía para la fractura de cadera en la mortalidad por todas las causas evaluada en el hospital o a los 30 días (a corto plazo), a los tres a seis meses (a medio plazo) o al año (a largo plazo) (modelo de efectos aleatorios basado en el método de la varianza inversa). Los estudios utilizaron un punto de corte para el retraso de 24 horas, salvo que se indique lo contrario. *Estudio utilizó un punto de corte de 48 horas para el retraso. †Datos basados en pacientes que presentaban enfermedad médica en combinación con fractura de cadera. El estudio utilizó un límite de 72 horas para el retraso. §El estudio utilizó un límite de 5 días para el retraso. IC = intervalo de confianza, RR = riesgo relativo.

El hecho de estandarizar las guías clínicas del año 2011 ha dado lugar a avances significativos en el manejo de las fracturas de cadera en el Reino Unido con una reducción de la mortalidad, de la estancia hospitalaria, del tiempo de evaluación por unidades de ortogeriatría, del momento de la cirugía y de la movilización postoperatoria del paciente. Esto ha representado una reducción relativa de la carga económica al National Health Service (NHS), de la carga personal a los pacientes, familiares y cuidadores [47].

La Asociación Británica e Irlandesa de Anestesia publicó en el año 2021 la actualización de la guía clínica del manejo de las fracturas de cadera. Entre sus recomendaciones indica que los anestesistas deberían facilitar la cirugía dentro de las primeras 36 horas de la fractura, que la anestesia y la cirugía deben ser realizadas por personal experimentado, que los anestesistas son cruciales en la preparación del quirófano y en el manejo del dolor

con el objetivo de iniciar una movilización temprana y que todos los anestesistas en formación deben recibir un entrenamiento específico en el cuidado perioperatorio del paciente con fractura de cadera [17]. En Inglaterra y Gales la incorporación de nuevos conocimientos a la práctica clínica ha contribuido en la disminución de la mortalidad a los 30 días después de una fractura de cadera de 10,9 % en el 2007 a 6,1% en el 2018 [48].

El estudio controlado aleatorizado (ECA) multicéntrico internacional titulado *HIP ATTACK* publicado en la revista científica *The Lancet* en el año 2020 [49] reportó que la cirugía acelerada (realizada dentro de las primeras 6 horas desde el diagnóstico de la fractura de cadera) no disminuyó el riesgo de mortalidad ni de complicaciones mayores no mortales (infarto de miocardio, ictus, tromboembolismo venoso, sepsis, neumonía, hemorragias potencialmente mortales y sangrados mayores) a los 90 días post-aleatorización en 1487 pacientes con fracturas de cadera cuando se los comparó con 1483 pacientes que recibieron el tratamiento estándar (tiempo medio del diagnóstico a la cirugía de 24 horas). Se demostró que la cirugía acelerada es segura aún en pacientes con afecciones médica agudas. Cabe destacar que este ECA demostró la disminución significativa del riesgo de padecer una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes como es el delirium (9% vs. 12%, HR 0.72 (95%CI 0.58–0.92), $p = 0.0089$), así como una disminución en el porcentaje de infecciones urinarias, el dolor moderado severo en los días 4-7 después de la aleatorización, disminuyó el tiempo de estancia hospitalaria y mejoró la velocidad de movilización post-cirugía. Estos datos son alentadores y clínicamente importantes para los pacientes, pero se reconoce que la implicación en materia de recursos para la implantación de la cirugía acelerada, por sus beneficios, tiene que ser bien calculada antes de que sea adoptada de manera rutinaria.

Por lo tanto, el hecho de retardar la cirugía para estabilizar u optimizar al paciente debe ser equilibrada con los riesgos que representan un encamamiento prolongado, mayor dolor, persistencia del estado inflamatorio, mayor riesgo de delirium y prolongación de la estancia hospitalaria. Estudios adicionales son necesarios para definir cuál es el momento ideal de la cirugía, pero estos datos indican que la mejor estrategia podría ser estabilizar y optimizar al paciente tan pronto como sea posible para realizar la cirugía [50]. Aunque en la actualidad se considera a la cirugía temprana un importante marcador asistencial de calidad en todo el mundo, su aplicación en la práctica clínica habitual aún es deficiente.

1.4 Impacto de la lesión miocárdica aguda en los resultados de la fractura de cadera

Alrededor de 1 millón de pacientes mueren anualmente en el mundo durante los 30 días del postoperatorio de una cirugía no cardíaca [51,52]. La isquemia miocárdica es una causa frecuente [53, 54]

La lesión miocárdica después de la cirugía no cardíaca (MINS) se define como “una medición postoperatoria elevada de troponina considerada como resultado de isquemia miocárdica (es decir, sin evidencia de una etiología no isquémica), durante o dentro de los 30 días posteriores a una cirugía no cardíaca, y sin el requisito de una característica isquémica (por ejemplo, síntoma isquémico, hallazgo electrocardiográfico isquémico)” [55]. A diferencia del MINS, la cuarta definición universal de infarto agudo de miocardio (IAM) indica la presencia de daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o caída de los valores de troponina cardíaca (cTn) con al menos 1 valor por encima del límite superior de referencia del percentil 99 y al menos 1 de las siguientes condiciones: síntomas de isquemia miocárdica, cambios isquémicos nuevos en el ECG, aparición de ondas Q patológicas, evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica o identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia (no en los IM tipos 2 o 3) (Figura 3) [56].

Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction
Criteria for myocardial injury
The term myocardial injury should be used when there is evidence of elevated cardiac troponin values (cTn) with at least 1 value above the 99th percentile upper reference limit (URL). The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.
Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI)
<p>The term acute myocardial infarction should be used when there is acute myocardial injury with clinical evidence of acute myocardial ischemia and with detection of a rise and/or fall of cTn values with at least 1 value above the 99th percentile URL and at least 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Symptoms of myocardial ischemia; • New ischemic ECG changes; • Development of pathological Q waves; • Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischemic etiology; • Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for types 2 or 3 MIs). <p>Postmortem demonstration of acute atherothrombosis in the artery supplying the infarcted myocardium meets criteria for <i>type 1 MI</i>. Evidence of an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute atherothrombosis meets criteria for <i>type 2 MI</i>. Cardiac death in patients with symptoms suggestive of myocardial ischemia and presumed new ischemic ECG changes before cTn values become available or abnormal meets criteria for <i>type 3 MI</i>.</p>
Criteria for coronary procedure-related myocardial infarction (types 4 and 5 MI)
<p>Percutaneous coronary intervention (PCI)-related MI is termed <i>type 4a MI</i>.</p> <p>Coronary artery bypass grafting (CABG)-related MI is termed <i>type 5 MI</i>.</p> <p>Coronary procedure-related MI ≤48 hours after the index procedure is arbitrarily defined by an elevation of cTn values >5 times for <i>type 4a MI</i> and >10 times for <i>type 5 MI</i> of the 99th percentile URL in patients with normal baseline values. Patients with elevated preprocedural cTn values, in whom the preprocedural cTn level are stable (≤20% variation) or falling, must meet the criteria for a >5 or >10 fold increase and manifest a change from the baseline value of >20%. In addition with at least 1 of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • New ischemic ECG changes (this criterion is related to <i>type 4a MI</i> only); • Development of new pathological Q waves; • Imaging evidence of loss of viable myocardium that is presumed to be new and in a pattern consistent with an ischemic etiology; • Angiographic findings consistent with a procedural flow-limiting complication such as coronary dissection, occlusion of a major epicardial artery or graft, side-branch occlusion-thrombus, disruption of collateral flow or distal embolization. <p>Isolated development of new pathological Q waves meets the <i>type 4a MI</i> or <i>type 5 MI</i> criteria with either revascularization procedure if cTn values are elevated and rising but less than the prespecified thresholds for PCI and CABG.</p> <p>Other types of 4 MI include <i>type 4b MI</i> stent thrombosis and <i>type 4c MI</i> restenosis that both meet <i>type 1 MI</i> criteria.</p> <p>Postmortem demonstration of a procedure-related thrombus meets the <i>type 4a MI</i> criteria or <i>type 4b MI</i> criteria if associated with a stent.</p>
Criteria for prior or silent/unrecognized myocardial infarction
<p>Any 1 of the following criteria meets the diagnosis for prior or silent/unrecognized MI:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abnormal Q waves with or without symptoms in the absence of nonischemic causes. • Imaging evidence of loss of viable myocardium in a pattern consistent with ischemic etiology. • Patho-anatomical findings of a prior MI.

CABG indicates coronary artery bypass grafting; cTn, cardiac troponin; ECG, electrocardiogram; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention; URL, upper reference limit.

Figura 3. Cuarta definición universal de infarto de miocardio (2018)

Diferenciar el MINS de un IAM permite evitar dejar pasar por alto una complicación perioperatoria de mal pronóstico. En la actualidad, la cuarta definición universal de Infarto del Miocardio distingue la lesión miocárdica del infarto de miocardio [56].

La troponina cardíaca I (cTnI) y la troponina cardíaca T (cTnT) son los biomarcadores establecidos del daño del miocito cardíaco y son los biomarcadores recomendados para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio (MI). Las concentraciones séricas de cTnI y de cTnT de personas sanas varían entre 1 ng/L y 50 ng/L. Las concentraciones séricas basales de troponinas dependen del sistema utilizado y de factores como el sexo y la edad [57]. Se considera que las concentraciones basales de cTnT en personas sanas se deben a la liberación constante de troponinas por parte de los cardiocitos vivos [58] o de la necrosis o apoptosis de las células en proceso de renovación normal del tejido cardíaco [59]. Además de la liberación de troponinas de células muertas, éstas también pueden ser liberadas a la sangre a partir de miositos vivos en lesiones miocárdicas (lo que se considera una lesión reversible) [60, 61].

Aparte del infarto de miocardio, existen otras condiciones en las que la troponinas pueden estar elevadas: fibrilación auricular, embolia pulmonar, fallo cardíaco agudo o crónico, endocarditis, miocarditis, trauma cardíaco (cirugía o accidente) y enfermedad coronaria crónica estable (Figura 4) [62].

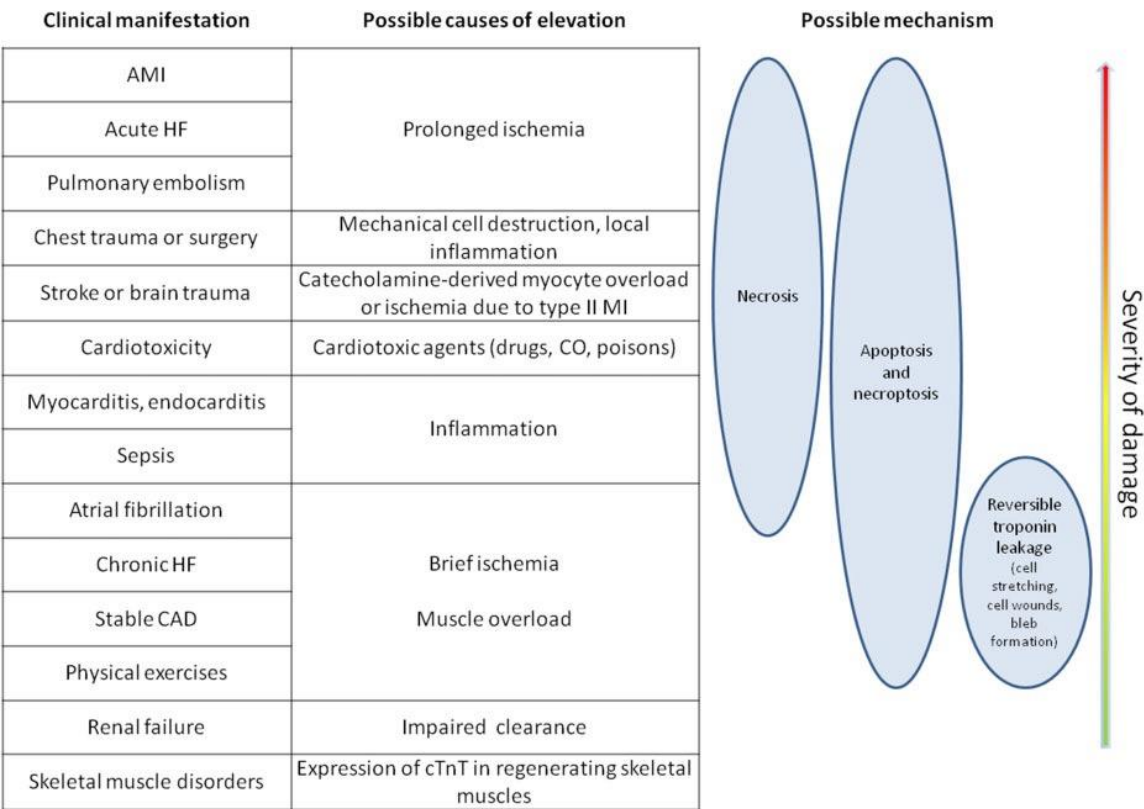


Figura 4. Posibles escenarios en los que la troponina cardíaca (cTn) pueden ser liberadas en la sangre de pacientes. AMI, acute myocardial infarction; CAD, coronary artery disease; HF, heart failure.

En relación al pronóstico, MINS es un factor independiente de mortalidad a los 30 días (cociente de riesgo ajustado, 3.87; 95% CI, 2.96–5.08) y tiene el mayor riesgo atribuible a la población (34.0%, 95% CI, 26.6–41.5) en complicaciones perioperatorias [64].

The Vascular events In noncardiac Surgery patients cohort evaluation (VISION) es un estudio de cohortes de 15.056 pacientes que evalúa las complicaciones después de la cirugía no cardíaca. En este estudio el 8% de los pacientes presentó un MINS y sólo el 15,8% presentó un síntoma isquémico. Concluye que entre los adultos después de una cirugía no cardíaca el MINS es frecuente, que representa un riesgo sustancial de mortalidad ya que 1 de cada 10 pacientes con MINS muere en los 30 días postoperatorios y que si no se monitoriza el marcador troponina en el postoperatorio existirá un fallo de diagnóstico del MINS en un 80% [63]. Una recomendación importante de este estudio es la monitorización perioperatoria de la medición de troponina en pacientes de elevado riesgo sometidos a una cirugía no cardíaca. Además, un subanálisis de coste-consecuencia de este estudio VISION comparó el impacto de monitorizar de manera rutinaria la troponina T frente a la atención estándar (medición de la troponina T solo en casos de síntomas isquémicos) en la incidencia de la detección de MINS concluyendo que los costes son moderados y que la monitorización de manera rutinaria de la troponina T parece atractiva sobre todo en pacientes de alto riesgo de MINS [64].

MINS en cirugía ortopédica

La evidencia científica al respecto del MINS en cirugía ortopédica es muy escasa. En un reciente subestudio de la base de datos del estudio VISION, se analizaron 3.092 pacientes que habían sido tratados con cirugías ortopédicas mayor. Se estudiaron la frecuencia de MINS, la mortalidad a los 30 días en pacientes con y sin MINS y el probable porcentaje de MINS que pasaron desapercibidos sin diagnosticar debido a la falta de monitorización de troponinas postoperatorias por la ausencia de síntomas isquémicos. La frecuencia de MINS fue del 11.9% (1 de cada 8 pacientes), los pacientes con o sin MINS presentaron un porcentaje de mortalidad a los 30 días del 1.0% y 9.8% respectivamente (odds ratio [OR], 11.28; 95% intervalo de confianza [CI], 6.72 to 18.92) (Figura 5) [65]. La tasa mortalidad aumentó para los pacientes con MINS que presentaron características de isquemia (es decir, síntomas o evidencia de isquemia en electrocardiografía o en imagen) (OR, 18.25; 95% CI, 10.06 to 33.10) comparándolos con los que no presentaron características de isquemia (OR, 7.35; 95% CI, 3.37 to 16.01). La proporción de pacientes con MINS que no presentaron síntomas y que hubieran pasados desapercibidos si no se hubieran monitorizado las troponinas fue del 81.3% (95% CI, 76.3% to 85.4%).

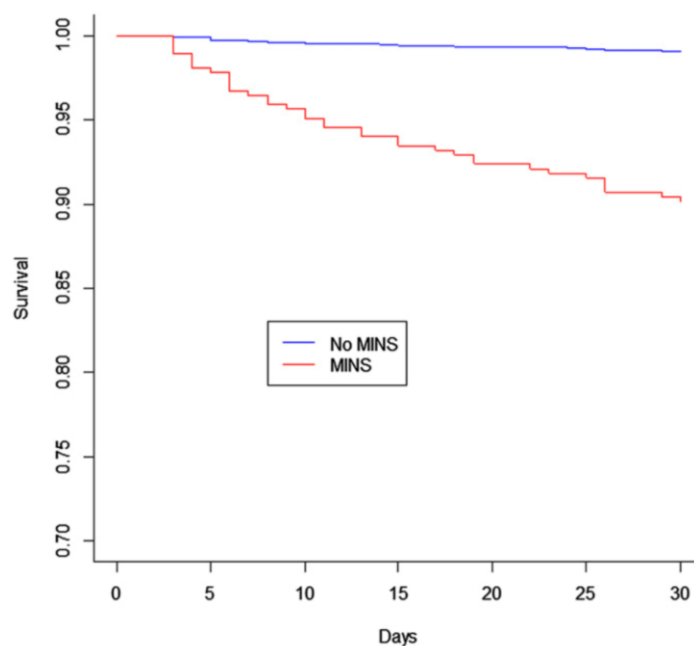


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier para mortalidad en un plazo de 30 días en pacientes ortopédicos con y sin MINS. $P < 0.001$ en la prueba de log-rank comparando pacientes con MINS y sin MINS.

Un estudio reciente titulado *Management of Myocardial Injury After Noncardiac Surgery* (MANAGE) estableció un probable tratamiento para el MINS [66]. Se aleatorizaron 1754 pacientes con MINS que recibieron Dabigatran (110 mg 2 veces al día) o un placebo. Los objetivos primarios fueron muertes de causa vascular, infarto de miocardio, ictus, trombosis arterial periférica, amputación o TVP. Estos objetivos primarios ocurrieron en un 11 % de pacientes tratados con dabigatran y en un 15% en pacientes tratados con placebo (HR 0.72, 95% CI 0.55-0.93; $p=0.0115$).

No obstante, la evidencia científica específica en relación a los pacientes con una fractura de cadera que sufren lesiones miocárdicas agudas antes de la intervención quirúrgica y al MINS en fracturas de cadera por fragilidad es, hasta la fecha, inexistente.

1.5 Reseña global del estudio HIP ATTACK-1

HIP ATTACK-1 (HIP Fracture Accelerated Surgical TreatTment And Care track) es un ensayo aleatorizado, controlado, iniciado por el investigador. Con el objetivo de diseñar y realizar un ensayo aleatorizado a gran escala que pretende influir en la estrategia de tratamiento actual de un importante problema de salud como el estudio HIP ATTACK-1, éste fue precedido de:

1. Una revisión sistemática y meta-análisis. 16 estudios observacionales cumplieron los criterios de inclusión. Se incluyeron 13.478 pacientes. Concluyó que independientemente de la fecha límite de retraso de la cirugía (24, 48 o 72 horas), la cirugía temprana estuvo asociada a un significativo menor riesgo de mortalidad (RR 0.81, 95% IC 0.68–0.96, $p = 0.01$), además menor posibilidad de neumonía y de úlceras de decúbito [6].
2. Un estudio piloto aleatorizado (Hip Fracture Accelerated Surgical Treatment and Care Track [HIP ATTACK] Trial – Feasibility Pilot; ClinicalTrials.gov NCT01344343) con el objetivo principal de determinar la viabilidad del estudio definitivo. Incluyó 60 pacientes. Éste reportó que la tasa de complicaciones perioperatorias mayores fue del 30% en la cirugía acelerada (≤ 6 horas tras el ingreso hospitalario) y 47% con el tratamiento estándar (promedio de 24,2 horas tras el ingreso) (HR 0,60; IC 95%, 0,26 a 1,39; $p = 0,20$). Concluyó que el estudio a gran escala era viable [67].
3. Publicación del protocolo del estudio definitivo en una revista de elevado impacto científico [68].

HIP ATTACK-1 es el primer gran ensayo clínico aleatorizado internacional cuyo objetivo fue determinar si una cirugía acelerada (dentro de las 6 horas entre el diagnóstico y la cirugía) en comparación con la atención estándar (cirugía dentro del tiempo habitual del centro reclutador) mejoraba los resultados clínicos en pacientes con fractura de cadera. 2970 pacientes de 69 centros de 17 países participaron en el estudio. Los objetivos co-primarios fueron mortalidad por cualquier causa y un compuesto de complicaciones perioperatorias graves (mortalidad e infarto de miocardio no mortal, ictus, tromboembolismo venoso, sepsis, neumonía, hemorragia potencialmente mortal y hemorragia grave) a los 90 días de aleatorización. Todos los pacientes tuvieron un año de seguimiento. El reclutamiento se realizó dentro del horario laboral previamente definido por cada hospital. Los evaluadores de los resultados estaban cegados a la asignación.

El reclutamiento de pacientes se realizó entre marzo de 2014 y mayo del 2019. A todos los pacientes incluidos se les realizaron mediciones diarias de troponinas y creatinina hasta el séptimo día después de la aleatorización. Se creó un comité de adjudicación de eventos adversos, el cual estuvo formado por un grupo de médicos expertos independientes con experiencia en cuidados perioperatorios y realizó la adjudicación ciega de los resultados del ensayo.

El estudio HIP ATTACK-1 demostró que una cirugía acelerada no reduce el riesgo de mortalidad (9%) ni de complicaciones mayores (22%) comparado con el tratamiento estándar (10% mortalidad, 22% complicaciones mayores) [HR 0.91 (95% CI 0.72 a 1.14); HR 0.97 (0.53 a 1.13)] dentro del periodo de seguimiento de 90 días. Sin embargo, como objetivos secundarios, la cirugía acelerada resultó en un menor riesgo de delirium (OR, 0.72 [95% CI, 0.58 a 0.92]), infección urinaria (HR, 0.78 [CI, 0.61 to 0.99]) y dolor moderado a severo entre los días 4 y 7 después de la aleatorización. Además, la cirugía acelerada resultó en una más rápida movilización del paciente (diferencia media absoluta,

21 horas [95% CI, 20 a 22 horas]) y menor tiempo desde la aleatorización hasta el alta hospitalaria (diferencia media absoluta 1 día [95% CI, 1 a 2 días]) [18].

Los resultados del estudio HIP ATTACK-1 demostraron que una cirugía acelerada era factible y segura, incluso en pacientes con enfermedades agudas, por lo que introducen un nuevo paradigma en la medicina perioperatoria: la rápida estabilización quirúrgica de la fractura de cadera puede resultar más beneficiosa que la evaluación o el tratamiento de comorbilidades agudas con la pertinente demora quirúrgica. La decisión de retrasar la cirugía en estos pacientes debe sopesarse con el riesgo que supone prolongar la inmovilización, aumentar el dolor, incrementar el riesgo de delirio y prolongar la estancia hospitalaria. Aunque se necesita más investigación para definir el enfoque óptimo, algunos de estos datos sugieren que la mejor estrategia puede ser estabilizar y optimizar a los pacientes lo antes posible para la cirugía, como podría ser el caso de los pacientes con fractura de cadera y elevación de troponinas en el momento del ingreso hospitalario.

En este ECA participaron un total de 69 centros reclutando pacientes, de los cuales España fue el país con mayor número de pacientes incluidos. La cohorte española incluye 534 pacientes, de 7 hospitales, siendo el Hospital Universitario Vall d'Hebron el centro globalmente más reclutador, con un total de 300 pacientes, lo que representa alrededor del 10% del total del estudio (Tabla 1).

Institución	Ciudad	Total reclutado (N)
Hospital Universitari Vall d'Hebron	Barcelona	300
Parc Tauli Hospital	Sabadell	87
Hospital Universitario Mutua de Terrassa	Barcelona	41
Consorci Sanitari del Garraf	Barcelona	37
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau	Barcelona	26
Hospital Clinico Universitario de Valladolid	Valladolid	26
Hospital Universitario Costa del Sol	Marbella	17
		534

Tabla 1. Reclutamiento de participantes españoles por centro.

2. HIPOTESIS

- I. La cirugía acelerada es superior al tratamiento estándar en los pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica concomitante en relación al riesgo de mortalidad y complicaciones perioperatorias severas a los 90 días de la aleatorización.
- II. Los resultados de mortalidad y complicaciones perioperatorias severas a los 90 días de la aleatorización de la cohorte de pacientes españoles con fractura de cadera son equiparables a los obtenidos en la cohorte de pacientes no-españoles.
- III. Los plazos quirúrgicos de los pacientes de la cohorte española tratados de fractura de cadera no se ajustan a las recomendaciones actuales proporcionadas por las guías clínicas del manejo de este tipo de fracturas, incluyendo los factores organizativos hospitalarios como principal motivo de retraso.

Los resultados de estas hipótesis pueden hacer cambiar y mejorar las estrategias de tratamiento de las fracturas de cadera en pacientes frágiles y con comorbilidades. Estas fracturas representan un gran riesgo para los pacientes que las sufren, una gran carga para sus familias, para la sociedad y para los sistemas sanitarios.

3. OBJETIVOS

Objetivo primario:

Determinar si la cirugía acelerada disminuye el riesgo de mortalidad y de complicaciones perioperatorias severas a los 90 días de la aleatorización comparada con el tratamiento estándar en pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica concomitante en el momento del ingreso hospitalario.

Objetivos secundarios:

- A. Determinar los resultados de mortalidad y complicaciones perioperatorias severas a los 90 días de la aleatorización en la cohorte de pacientes españoles del ECA HIP ATTACK-1.
- B. Evaluar si el riesgo de mortalidad y complicaciones perioperatorias severas de los pacientes con fractura de cadera de la cohorte de pacientes españoles es equiparable al de los pacientes incluidos en la cohorte no-española.
- C. Analizar los plazos quirúrgicos obtenidos en los grupos de tratamiento de la cohorte española, y compararlos con los plazos quirúrgicos de la cohorte no española de pacientes con fractura de cadera incluidos en el ECA HIP ATTACK-1.
- D. Determinar si existe un retraso del momento de la cirugía de los pacientes españoles con fractura de cadera respecto a las recomendaciones establecidas por las guías clínicas actuales, y sus posibles causas.

4. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

4.1 Artículo 1

Flavia K. Borges, MD, PhD, Ernesto Guerra-Farfan, MD, Mohit Bhandari, MD, PhD, Ameen Patel, MD, Gerard Slobogean, MD, Robert J. Feibel, MD, Parag K. Sancheti, FRCS, MS, DNB, MCh, PhD, Maria E. Tiboni, MD, Mariano Balaguer-Castro, MD, Vikas Tandon, MD, Jordi Tomas-Hernandez, MD, Alben Sigamani, MD, Alen Sigamani, MD, Wojciech Szczeklik, MD, PhD, Stephen J. McMahon, MD, Paweł Ślęczka, MD, PhD, Mmampapatla T. Ramokgopa, MBChB, MSc, FCS(SA), S. Adinaryanan, MD, Masood Umer, MBBS, FCPS, Richard J. Jenkinson, MD, Abdel Lawendy, MD, PhD, Ekaterine Popova, MD, Aamer Nabi Nur, MD, Chew Yin Wang, MBChB, Marcela Vizcaychipi, MD, PhD, FRCA, EDICM, FFICM, Bruce M. Biccadd, MBChB, FCA(SA), FFARCSI, MMedSci, PhD, Sandra Ofori, MBBS, MSc, Jessica Spence, MD, PhD, Emmanuelle Duceppe, MD, PhD, Maura Marcucci, MD, MSc, Valerie Harvey, BSc, Kumar Balasubramanian, MSc, Jessica Vincent, MSc, Ana Claudia Tonelli, MD, PhD, P.J. Devereaux, MD, PhD, and the HIP ATTACK Investigators.

Myocardial Injury in Patients with Hip Fracture: A HIP ATTACK Randomized Trial Substudy.

The Journal of Bone and Joint Surgery ():10.2106/JBJS.23.01459, July 25, 2024.

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace a la publicación digital:

https://journals.lww.com/jbjsjournal/fulltext/9900/myocardial_injury_in_patients_with_hip_fracture__a.1161.aspx

4.2 Artículo 2

Guerra-Farfan E, Borges FK, Bhandari M, Garcia-Sanchez Y, Nuñez JH, Mestre-Torres J, Tomas-Hernandez J, Teixidor-Serra J, Balaguer-Castro M, Castillon P, Dealbert A, De Caso Rodriguez J, Aguado HJ, Guerado E, Popova E, Tonelli AC, Balasubramanian K, Vincent J, Harvey V, Kocaqi E, Slobogean G, Devereaux PJ; Hip Attack-1 Investigators.

Mortality, perioperative complications and surgical timelines in hip fracture patients: Comparison of the Spanish with the non-Spanish Cohort of the HIP ATTACK-1 trial.

Injury. 2024 Nov;55(11):111827.

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

5. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS

5.1 Lesión miocárdica en pacientes con fracturas de cadera

Se trata de un sub-estudio del ECA HIP ATTACK, en el cual se realizó un sub-análisis post-hoc de 1392 pacientes (del total del ECA original de 2.970 pacientes) que tenían una medición del biomarcador de daño cardíaco troponina a su llegada al hospital y tras el diagnóstico de fractura de cadera. Los pacientes fueron sometidos a una cirugía acelerada o tratamiento estándar en función de la asignación al grupo de aleatorización. En el momento del ingreso hospitalario, 322 (23%) pacientes tenían una elevación basal de troponinas.

Los resultados mostraron que aquellos pacientes con una fractura de cadera que presentan lesión miocárdica concomitante detectada por un nivel de troponina basal elevado, y que se optó por una cirugía acelerada (media desde el diagnóstico a la cirugía fue de 6 horas [IQR= 5 a 13 horas] tuvieron un menor riesgo significativo de mortalidad a los 90 días de la aleatorización comparado con los pacientes sometidos al tratamiento estándar (media desde el diagnóstico de la fractura a la cirugía fue de 29 horas [IQR = 19 a 52 horas]), (17 [10%] de 163 versus 36 [23%] de 159; HR = 0,43 [95% CI = 0.24 a 0.77]).

En relación al objetivo secundario compuesto, el cual incluyó la mortalidad por cualquier causa, infarto de miocardio no mortal, ictus e ICC, los pacientes con un nivel basal de troponina elevado incluidos en el grupo de cirugía acelerada, tuvieron un menor riesgo significativo de sufrir estas complicaciones cardiovasculares perioperatorias graves a los 90 días de la aleatorización, al compararlos con los pacientes incluidos en el grupo de tratamiento estándar (23 [14%] de 163 versus 47 [30%] de 159, respectivamente; HR = 0.43 [95% CI = 0.26 to 0.72]).

5.2 Comparación entre la cohorte española y la cohorte no-española del estudio HIP ATTACK-1: mortalidad y complicaciones severas

Se realizó un sub-estudio de la cohorte prospectiva de los pacientes españoles incluidos en el ECA HIP ATTACK-1. Del total de 2970 pacientes que formaron parte del estudio HIP ATTACK-1, España reclutó 534 en 7 hospitales. Los pacientes de la cohorte española eran más ancianos y presentaban mayor número de comorbilidades que los de la cohorte no española, lo que evidencia su mayor fragilidad en el momento del diagnóstico de la fractura de cadera.

En la cohorte española, 69 (12.9%) pacientes murieron a los 90 días post-aleatorización, comparados con los 225 (9.2%) pacientes en la cohorte no-española ($p=0.0098$), principalmente debido a una mayor mortalidad por causas no vasculares (6.4% española

versus 3.7% no-española, $p=0.0044$). La infección fue la causa no vascular más prevalente (29%).

En la cohorte española se produjo un compuesto de complicaciones postoperatorias graves en 126 pacientes (23.6%). Las complicaciones perioperatorias más comunes fueron lesión miocárdica (35.4%), infección sin sepsis (16.1%) y delirium perioperatorio (15.7%). Todas estas complicaciones fueron significativamente mayores que en la cohorte no-española (29.2% $p=0.005$; 11.9% $p=0.008$ y 9.2% $p<0.0001$, respectivamente). Adicionalmente, más pacientes presentaron sepsis, ICC e infección de la herida quirúrgica en la cohorte española (7.1%, 3.9% y 3.0%, respectivamente) que en la cohorte no-española (4.2%, 1.7% y 1.5%, respectivamente) ($p=0.0045$, $p=0.0010$ y $p=0.0154$, respectivamente).

Las tasas de mortalidad y complicaciones fueron similares entre los dos grupos de pacientes que fueron sometidos a reducción y fijación interna de la fractura de cadera que en los pacientes que fueron tratados mediante una artroplastia de cadera.

5.3 Comparación entre cohorte española y la cohorte no-española del estudio HIP ATTACK-1: plazos quirúrgicos en pacientes con fracturas de cadera

Entre los pacientes españoles, la mediana de tiempo entre el diagnóstico de la fractura de cadera y la cirugía fue de 30 horas (IQR 21.1–53.9) para el grupo de tratamiento estándar, mientras que para los pacientes no-españoles este tiempo medio fue de 22.8 horas (IQR 9.5–37.0).

En el grupo estándar de tratamiento, el 68.8% de los pacientes de la cohorte española fueron operados dentro de las primeras 48 horas del diagnóstico de la fractura de cadera, mientras en la cohorte no-española se consiguió realizar la cirugía dentro de este plazo de 48 horas en el 82.1% de los casos. De los pacientes de la cohorte española del grupo de tratamiento acelerado, el 93.6% fueron operados dentro de las 48 horas; el cual es similar al 93% de los pacientes no-españoles.

6. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La lesión miocárdica en pacientes con fracturas de cadera es frecuente, alrededor del 20%. Es por lo general asintomática, pasa desapercibida y la medición de las troponinas no está aceptada como parte de los test perioperatorios rutinarios de estos pacientes. Está asociada a muerte prematura y complicaciones severas [18,69]. Retardar la cirugía en estos pacientes empeora el pronóstico [17, 70].

Los pacientes del grupo estándar estuvieron asociados a una mortalidad 3 veces mayor a los 90 días (22.6% versus 8.7% con y sin troponinas elevadas, respectivamente). La elevación inicial de troponinas al ingreso es un factor predictivo independiente de mortalidad (adjusted HR = 1.80 [95% CI = 1.27 to 2.56]; p value = 0.001). La cirugía acelerada disminuyó el índice de mortalidad al compararlo con la cirugía estándar en pacientes con troponinas elevadas (HR = 0.43; 95% CI, 0.24 to 0.77), este efecto no se observó en los pacientes sin troponinas elevadas al ingreso (HR = 0.88 [95% CI = 0.58 to 1.34]; p = value 0.048).

Nuestros datos revelan que debe haber un cambio de paradigma: 1. La lesión miocárdica es con frecuencia asintomática y no será diagnosticada si no se adopta de forma rutinaria la valoración de las troponinas preoperatorias en todos los pacientes con fracturas de cadera. Si no es así, estos pacientes de muy elevado riesgo no serán identificados. 2. Hasta ahora la práctica clínica habitual ha sido retardar la cirugía en pacientes con una alteración clínica aguda, peor con una lesión miocárdica, por la preocupación teórica de que ese estrés fisiológico secundario a la cirugía de la fractura de cadera en pacientes con una lesión miocárdica puede exacerbar el daño cardíaco y empeorar el pronóstico. Apoyados por una sólida base biológica (la fractura de cadera produce dolor, sangrado, inflamación e hipercoagulabilidad [5-11]) que puede precipitar una lesión miocárdica y datos preliminares muy alentadores, proponemos una cirugía rápida en pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica asociada, diagnosticado por la elevación de las troponinas. A pesar de que el primer paciente del ECA HIP ATTACK-1 fue reclutado hace 10 años, la práctica habitual se mantiene. Si se mantiene la práctica clínica habitual, es decir, demorar la cirugía, el 23% de pacientes con troponinas elevadas seguirán muriendo a los 90 días. El hecho que estos datos son el resultado de un análisis post-hoc, no tienen el poder suficiente para ser considerado un ensayo clínico que permita cambiar la práctica clínica habitual para sugerir estrategias como el tipo de anestesia ideal u otras. El estudio HIP ATTACK-2, el cual se encuentra en curso, incluirá 1.100 pacientes (NCT04743765 in ClinicalTrials.gov) y tendrá el poder suficiente para determinar óptimas estrategias de tratamiento para disminuir el número de mortalidad y complicaciones severas en estos pacientes.

El artículo “Mortality, perioperative complications and surgical timelines in hip fracture patients: Comparison of the Spanish with the non-Spanish Cohort of the HIP ATTACK-1 trial” es el primer estudio prospectivo aleatorizado grande de cohortes que compara mortalidad y complicaciones perioperatorias severas entre un grupo de población española y un grupo de pacientes no-españoles de 17 países distintos con fracturas de cadera. Además, se realizó una monitorización perioperatoria de los pacientes con lesión

miocárdica. El grupo de centros españoles que fue el país más reclutador de pacientes, a los 90 días tuvo un 0% de pérdida de seguimiento. El estudio revela que los resultados en varios parámetros son peores en la cohorte española. La mortalidad es significativamente elevada (12.9%) comparada con la cohorte no-española (9.2%) [p-valor 0.0098].

Basados en nuestros resultados (de 244 pacientes el 27.9% presentaron elevación de troponinas al ingreso y de que más de un tercio de pacientes [35.4%] presentan lesión miocárdica en el postoperatorio) se sugiere un cambio de estrategia en la evaluación perioperatoria de los pacientes con fracturas de cadera. Creemos que imprescindible la medición rutinaria de los valores de troponinas en todos los pacientes con fracturas de cadera, al ingreso y en los primeros días del postoperatorio, ya que la mayoría de lesiones miocárdicas (> 80%) son asintomáticas y pueden pasar desapercibidas. En este trabajo la lesión miocárdica fue, con diferencia, la complicación postoperatoria más frecuentes y en general la de peor pronóstico. De los pacientes del ensayo HIP ATTACK-1, la mortalidad se multiplicó por 3 en los que tuvieron troponinas elevadas al ingreso al compararlos con los que no presentaron troponinas basales elevadas [69].

Nuestros datos son diferentes y en general peores que los del resto de registros españoles publicados, posiblemente por el hecho de que la definición de las complicaciones son diferentes y porque los parámetros clínicos de nuestro estudio fueron determinados por una rigurosa metodología de recopilación de datos. Dado que la infección es la causa del 59% de mortalidad no cardiovascular, esta puede ser el principal factor de mayor porcentaje de mortalidad en la cohorte español. La infección sin sepsis fue la segunda complicación más frecuente en la cohorte española y mayor que en la cohorte no-española 16.1% vs 11.9 % respectivamente [p = 0.0089], también la infección con sepsis 7.1 % vs 4.2% respectivamente [p = 0.0045], así como también infección de la herida quirúrgica 3% vs 1.5 % respectivamente [p = 0.0154]. Blanco et al. en un estudio de un registro español reciente reportan solo 0.5% de sepsis y 0.7 % de neumonías [18].

La causa que puede justificar que la cohorte española presente peores resultados en casi todas las complicaciones clínicas y mayor mortalidad el hecho de que eran pacientes más mayores, con más comorbilidades y funcionalmente frágiles. Los pacientes españoles incluidos en el ensayo HIP ATTACK-1 fueron de mayor edad, tuvieron 3 veces más ICC, el doble de FA, dos veces más de demencia, y 2 veces más de HTA. Además, eran más dependientes para la AVD, necesitaban más ayuda para poder deambular y un mayor porcentaje vivía en una residencia de ancianos antes de la fractura. Por estas circunstancias, es imprescindible un cambio de estrategias con el objetivo de lograr operar las fracturas de cadera de manera rápida para poder disminuir la mortalidad, las complicaciones perioperatorias severas como las lesiones miocárdicas, infecciones, y delirium y conseguir que los pacientes tengan menos dolor, que se puedan movilizar antes y disminuir la estancia hospitalaria.

En 2017 en España se creó el Registro Nacional de Fracturas de cadera (RNFC), año en que solo el 40% de las fracturas de cadera se operaban dentro de las 48 horas [16]. En el

2019 se registró una mejoría del 7%, seguido de la propuesta por el Ministerio de Salud Español que el operar las fracturas de cadera dentro de las 48 horas sea un indicador específico de estándar de calidad para mejorar el cuidado de estos pacientes. Sin embargo, este estándar de calidad sigue siendo bajo. En nuestra cohorte solo el 68.8% de los pacientes fueron operados dentro de las 48 horas, pero aun así es mucho más alta que las registrada en recientes publicaciones españolas en las que oscila entre el 35% y 50% [71-73]. De los pacientes de la cohorte española aleatorizados en el grupo acelerado de cirugía, el 93,6% fueron operados dentro de las primeras 48 horas.

Importante hallazgo dentro de la cohorte española fue el hecho de que la principal causa de retraso de la cirugía fue la falta de disponibilidad de quirófano. Esto indica que es posible realizar la cirugía de cadera dentro de los plazos que el mejor nivel de evidencia recomienda con mejor distribución o mayor implementación de recursos dentro del sistema sanitario español. Hasta que eso ocurra, 1 de cada 8 pacientes seguirán muriendo en España a los 90 días de la fractura.

7. CONCLUSIONES

- I.** Las fracturas de cadera con lesión miocárdica concomitante no son infrecuentes. Uno de cada 5 pacientes la presentan, lo cual empeora sustancialmente su pronóstico vital. En estos pacientes, la cirugía acelerada disminuye significativamente el riesgo de mortalidad y de complicaciones perioperatorias severas.
- II.** En los pacientes con fracturas de cadera, la medición de las troponinas en el preoperatorio se debería implantar de manera rutinaria con el objetivo de descartar una lesión miocárdica concomitante, lo que implicaría cambiar la estrategia de tratamiento estándar.
- III.** La mortalidad es significativamente mayor en la población española con fracturas de cadera al compararla con la cohorte no-española. En el grupo español la lesión miocárdica es la complicación severa perioperatoria más frecuente, previamente no reportada por los registros locales. Este resultado está asociado a que los pacientes españoles presentaban mayor fragilidad y número de comorbilidades en el momento del diagnóstico de la fractura de cadera.
- IV.** En España, un elevado porcentaje de pacientes con fractura de cadera no se operan de manera temprana. La principal causa de retraso de la cirugía es la no de disponibilidad de quirófano, lo cual empeora el pronóstico del paciente. Esta causa indica que es posible realizar la cirugía dentro del plazo que el mejor nivel de evidencia recomienda, aplicando una mejor distribución o mayor cantidad de recursos del sistema sanitario español.
- V.** La cirugía acelerada en pacientes con fractura de cadera ha demostrado ser segura y proporcionar beneficios, incluso en aquellos pacientes clínicamente inestables en el momento del ingreso hospitalario. Lo cual indica que no sería necesario retrasar la cirugía para optimizar clínicamente al paciente.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El futuro de la investigación en las fracturas de cadera posiblemente ya no pasará por mejorar la técnica quirúrgica, diseño y material de los clavos o prótesis necesarias para tratar las fracturas de cadera en pacientes frágiles. Las líneas de investigación cruciales y urgentes para disminuir el índice de mortalidad y complicaciones severas en los pacientes con varias comorbilidades pasaran por mejorar el manejo perioperatorio, mejorar su estado inmunológico y nutricional y por acelerar el tratamiento quirúrgico y la movilización precoz con el objetivo de frenar la escalada de efectos deletéreos del estrés fisiológico al que está expuesto el paciente encamado con una fractura de cadera.

Una importante línea de investigación, actualmente en curso, es el paciente con la fractura de cadera y una lesión miocárdica concomitante, ya que alrededor de 1 de cada 4-5 pacientes presentan troponinas elevadas al ingreso, lo cual es un factor de riesgo para muerte temprana. La mayoría de guías clínicas recomiendan operar las fracturas de caderas dentro de las 48 horas, pero no existe ninguna recomendación cuando la fractura de cadera se asocia a una lesión miocárdica.

El sub-análisis post-hoc del estudio HIP ATTACK-1 presentado en esta tesis reveló que los pacientes con niveles basales elevados de troponina (tras la fractura de cadera y antes de la cirugía) presentaban menor riesgo de mortalidad a los 90 días con la cirugía acelerada que con la atención estándar. Al tratarse de un sub-estudio, y con el objetivo de obtener suficiente poder estadístico para discernir esta gran controversia, se está llevando a cabo el ECA titulado HIP ATTACK-2 (Accelerated surgical TreatmEnt And Care track 2 Trial), en el que el Hospital Universitario Vall d'Hebron al que pertenezco también está involucrado. Se trata de un ensayo multicéntrico, internacional, aleatorizado de grupos paralelos, con una N de 1.100 pacientes. El objetivo de este ensayo es determinar si la cirugía acelerada (dentro de las 6 horas siguientes al diagnóstico) en pacientes con fractura de cadera con lesión miocárdica aguda concomitante es superior al tratamiento estándar en disminuir la mortalidad en los 90 días después de la aleatorización.

La cirugía acelerada en pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica podría ser similar a la estrategia de tratamiento que se usa para tratar una hemorragia digestiva con lesión miocárdica. En esta situación, detener la hemorragia es de suma prioridad ya que detiene el estrés fisiológico del corazón ocasionado por el sangrado. En pacientes con fractura de cadera y lesión miocárdica la cirugía acelerada puede disminuir el tiempo de exposición a estados nocivos iniciados por la fractura (inflamación, dolor, encamamiento, estimulación adrenérgica por el estrés, aumento de coagulación, sangrado) que son la causa probable de la lesión cardíaca. El resultado de estudio HIP ATTACK-2 podrá suponer un cambio sustancial de paradigma en las estrategias de tratamiento de las fracturas de cadera en pacientes clínicamente inestables.

8.1 Preguntas importantes a resolver con futuras líneas de investigación:

Existen innumerables preguntas cruciales que necesitan respuestas urgentes a través de grandes estudios aleatorizados controlados u observacionales de cohortes, entre las que se incluyen las siguientes prioritarias:

1. ¿Cuál es la mejor manera de controlar el dolor al ingreso, para disminuir el consumo de morfina y opioides, para los pacientes con fracturas de cadera?
2. ¿Cuál es el mejor tipo de anestesia espinal o general para disminuir el riesgo de mortalidad, complicaciones mayores y para poder movilizar al paciente el primer día posterior a la cirugía?
3. ¿Cuál es la mejor manera de administrar anestesia espinal en pacientes con fracturas de cadera?
4. ¿Cuál es la mejor manera de administrar anestesia general en pacientes con fracturas de cadera?
5. ¿Cuál es el manejo perioperatorio más óptimo de la presión arterial para la cirugía de fractura de cadera?
6. ¿Cuál es el manejo perioperatorio más óptimo de la transfusión sanguínea para la cirugía de fractura de cadera?
7. ¿Se benefician los pacientes del ingreso selectivo en unidades de mayor control post-operatorio tras una intervención quirúrgica por fractura de cadera, en comparación con la atención en planta?
8. ¿Cuál es la mejor manera de controlar el dolor post operatorio?
9. ¿Cuál es el mejor método o score para evaluar el dolor en pacientes con fracturas de cadera con o sin deterioro cognitivo?
10. ¿Cuál es la mejor manera de prevenir o tratar el estado confusional o delirium después de la cirugía de fractura de cadera?

9. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Katsoulis M, Benetou V, Karapetyan T, et al. Excess mortality after hip fracture in elderly persons from Europe and the USA: the CHANCES project. *J Intern Med.* 2017;281:300-310.
2. Turesson E, Ivarsson K, Thorngren KG, Hommel A. Hip fractures - treatment and functional outcome. The development over 25 years. *Injury.* 2018;49:2209-2215.
3. Parker M, Johansen A. Hip fracture. *BMJ* 2006;333:27-30
4. CooperC,CampionG,MeltonLJIII. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
5. Nurmi I, Narinen A, L  thje P, Tan- ninen S. Functional outcome and survival after hip fracture in elderly: a prospective study of 106 consecutive patients. *J Orthop Traumatol* 2004;5:7-14.
6. 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;182:1609-16.
7. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespi Villarias N, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res.* 2019;14:203
8. Turesson E, Ivarsson K, Thorngren KG, Hommel A. Hip fractures - treatment and functional outcome. The development over 25 years. *Injury.* 2018;49:2209-2215.
9. Papanicolas I, Figueroa JF, Schoenfeld AJ, et al. Differences in health care spending and utilization among older frail adults in high-income countries: ICCONIC hip fracture persona. *Health Serv Res.* 2021;56:1335-1346.
10. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int.* 1997;7:407-413.
11. Willers C, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Borgstr  m F, Kanis JA; SCOPE review panel of the IOF. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos.* 2022 Jan 26;17(1):23. doi: 10.1007/s11657-021-00969-8. PMID: 35079919; PMCID: PMC8789736
12. Ahmadi-Abhari S, Moayyeri A, Abolhassani F. Burden of hip fracture in Iran. *Calcif Tissue Int.* 2007;80:147-153.
13. Dong Y, Zhang Y, Song K, Kang H, Ye D, Li F. What was the Epidemiology and Global Burden of Disease of Hip Fractures From 1990 to 2019? Results From and Additional Analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Clin Orthop Relat Res.* 2023 Jun 1;481(6):1209-1220. doi: 10.1097/CORR.0000000000002465.
14. Klestil T, R  der C, Stotter C, Winkler B, Nehrer S, Lutz M, Klerings I, Wagner G, Gartlehner G, Nussbaumer-Streit B. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2018 Sep 17;8(1):13933. doi: 10.1038/s41598-018-32098-7. PMID: 30224765; PMCID: PMC6141544.
15. Molina Hernández MJ, González de Villaumbrosia C, Martín de Francisco de Murga E, Alarcón Alarcón T, Montero-Fernández N, Ill  n J, Bielza R, Mora-Fernández J. Registro de fracturas de cadera multicéntrico de unidades de Ortogeriatr  a de la Comunidad Autónoma de Madrid [Multi-centre register study of hip fractures in

- Orthogeriatric Units in the Community of Madrid (Spain)]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019 Jan-Feb;54(1):5-11. Spanish. doi: 10.1016/j.regg.2018.07.006. Epub 2018 Aug 18. PMID: 30131189.
16. Ojeda-Thies C, Sáez-López P, Currie CT, Tarazona-Santalbina FJ, Alarcón T, Muñoz-Pascual A, Pareja T, Gómez-Campelo P, Montero-Fernández N, Mora-Fernández J, Larrainzar-Garijo R, Gil-Garay E, Etxebarria-Foronda I, Caeiro JR, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D, Navarro-Castellanos L, Otero-Puime A, González-Montalvo JI; participants in the RNFC. Spanish National Hip Fracture Registry (RNFC): analysis of its first annual report and international comparison with other established registries. *Osteoporos Int*. 2019 Jun;30(6):1243-1254. doi: 10.1007/s00198-019-04939-2. Epub 2019 Mar 23. PMID: 30904929.
 17. Griffiths R, Babu S, Dixon P, Freeman N, Hurford D, Kelleher E, Moppett I, Ray D, Sahota O, Shields M, White S. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia*. 2021 Feb;76(2):225-237. doi: 10.1111/anae.15291. Epub 2020 Dec 2. PMID: 33289066.
 18. HIP ATTACK Investigators. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2020 Feb 29;395(10225):698-708. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1. Epub 2020 Feb 9. Erratum in: *Lancet*. 2021 Nov 27;398(10315):1964. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02430-2. Erratum in: *Lancet*. 2023 Apr 1;401(10382):1078. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00629-3. PMID: 32050090
 19. Bartra A, Caeiro JR, Mesa-Ramos M, Etxebarria-Foronda I, Montejo J, Carpintero P, Sorio-Vilela F, Gatell S, Canals L; en representación de los investigadores del estudio PROA. Cost of osteoporotic hip fracture in Spain per Autonomous Region. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol (Engl Ed)* 2019;63:56-68. <https://doi.org/10.1016/j.recot.2018.03.005>.
 20. Sáez-López P, González-Montalvo JI, Ojeda-Thies C, Mora-Fernández J, Muñoz-Pascual A, Cancio JM, Tarazona FJ, Pareja T, Gómez-Campelo P, Montero-Fernández N, Alarcón T, Mesa-Lampre P, Larrainzar-Gar R, Duaso E, Gil-Garay E, Díez-Pérez A, Prieto-Alhambra D, Queipo-Matas R, Otero-Puime A; participants in the RNFC. Spanish National Hip Fracture Registry (SNHFR): a description of its objectives, methodology and implementation. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2018 Jul-Aug;53(4):188-195. doi: 10.1016/j.regg.2017.12.001. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29426794.
 21. Hartholt KA, Oudshoorn C, Zielinski SM, Burgers PT, Panneman MJ, van Beeck EF, Patka P, van der Cammen TJ. The Epidemic of Hip Fractures : Are We on the Right Track? *PLoS One* 2011;6:e22227. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022227>.
 22. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan CW, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, Patel DJ, Reidy P, Carter A, Cercy K, Chapin A, Douwes-Schultz D, Frank T, Goettsch F, Liu PY, Nandakumar V, Reitsma MB, Reuter V, Sadat N, Sorensen RJD, Srinivasan V, Updike RL, York H, Lopez AD, Lozano R, Lim SS, Mokdad AH, Vollset SE, Murray CJL (2016) Global Health Metrics Forecasting life

expectancy , years of life lost , and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death : reference and alternative scenarios for 2016 – 40 for 195 countries and territories. *Lancet* 392:2052–2090. [https:// doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31694-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31694-5)

23. Núñez JH, Moreira F, Surroca M, Martínez-Peña J, Jiménez-Jiménez MJ, Ocrospoma-Flores B, Castellón P, Guerra-Farfán E. Hip fractures in Spain. How are we? Systematic Review and Meta-analysis of the published registries. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2024 Oct 15:S1888-4415(24)00156-5. English, Spanish. doi: 10.1016/j.recot.2024.09.010. Epub ahead of print. PMID: 39419269.
24. Castellón P, Nuñez JH, Mori-Gamarra F, Ojeda-Thies C, Sáez-López P, Salvador J, Anglés F, González-Montalvo JI; participants in the RNFC. Hip fractures in Spain: are we on the right track? Statistically significant differences in hip fracture management between Autonomous Communities in Spain. *Arch Osteoporos*. 2021 Feb 23;16(1):40. doi: 10.1007/s11657-021-00906-9. PMID: 33624180.
25. Baixauli F, Caeiro JR, Cancio JM et al. Guía Sociedad Española de Geriatria y Gerontología y Sociedad Española de Cirugía Ortopédica (SECOT-SEGG) de osteoporosis y fractura por fragilidad. 2a Actualización 2022
26. Condorhuamán-Alvarado PY, Pareja-Sierra T, Muñoz-Pascual A, Sáez-López P, Díez-Sebastián J, Ojeda-Thies C, Gutiérrez-Misis A, Alarcón-Alarcón T, Cassinello-Ogea MC, Pérez-Castrillón JL, Gómez-Campelo P, Navarro-Castellanos L, Otero-Puime Á, González-Montalvo JI; participants in the Spanish National Hip Fracture Registry. Improving hip fracture care in Spain: evolution of quality indicators in the Spanish National Hip Fracture Registry. *Arch Osteoporos*. 2022 Mar 25;17(1):54. doi: 10.1007/s11657-022-01084-y. PMID: 35332414.
27. Beloosesky Y, Hendel D, Weiss A, HersHKovitz A, Grinblat J, Pirotsky A, Barak V. Cytokines and C-reactive protein production in hip-fracture-operated elderly patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007 Apr;62(4):420-6.
28. Chuang D, Power SE, Dunbar PR, Hill AG. Central nervous system interleukin-8 production following neck of femur fracture. *ANZ J Surg*. 2005 Sep;75(9):813-6
29. Miller RR, Shardell MD, Hicks GE, Cappola AR, Hawkes WG, Yu-Yahiro JA, Magaziner J. Association between interleukin-6 and lower extremity function after hip fracture—the role of muscle mass and strength. *J Am Geriatr Soc*. 2008 Jun;56(6): 1050-6.
30. Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL. Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in human trabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone*. 2004 Jul;35(1):334-42.
31. Onuoha GN, Alpar EK. Elevation of plasma CGRP and SP levels in orthopedic patients with fracture neck of femur. *Neuropeptides*. 2000 Apr;34(2):116-20.
32. Svensén CH. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in plasma increases after hip surgery. *J Clin Anesth*. 2004 Sep;16(6):435-9.
33. DesboroughJP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000 Jul;85(1):109-17.

34. Saccò M, Meschi M, Regolisti G, Detrenis S, Bianchi L, Bertorelli M, et al. The Relationship Between Blood Pressure and Pain. *The Journal of Clinical Hypertension* 2013;15:600–5. <https://doi.org/10.1111/jch.12145>
35. Dorotka R, Schoechn H, Buchinger W. [Influence of nocturnal surgery on mortality and complications in patients with hip fracture.] *Unfallchirurg* 2003;106:287-93. Article in German
36. Daniel Pincus, MD; Bheeshma Ravi, MD, PhD; David Wasserstein, MD, MSc; Anjie Huang, MSc; J. Michael Paterson, MSc; Avery B. Nathens, MD, MPH, PhD; Hans J. Kreder, MD, MPH; Richard J. Jenkinson, MD, MSc; Walter P. Wodchis, PhD Association between wait time and 30-day mortality in adults undergoing hip fracture surgery. *JAMA*. 2017;318:1994-2003. [PMID: 29183076] doi:10.1001/jama.2017.17606
37. Uzoigwe CE, Burnand HG, Cheesman CL, Aghedo DO, Faizi M, Middleton RG. Early and ultra-early surgery in hip fracture patients improves survival. *Injury* 2013; **44**: 726–29.
38. Bretherton CP, Parker MJ. Early surgery for patients with a fracture of the hip decreases 30-day mortality. *Bone Joint J* 2015; **97-B**: 104–08.
39. Nyholm AM, Gromov K, Palm H, Brix M, Kallemose T, Troelsen A. Time to surgery is associated with thirty-day and ninety-day mortality after proximal femoral fracture: a retrospective observational study on prospectively collected data from the Danish fracture database collaborators. *J Bone Joint Surg Am* 2015; **97**: 1333–39.
40. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Canadian Journal of Anesthesia* 2008; 55: 146–54.
41. Khan SK, Kalra S, Khanna A, Thiruvengada MM, Parker MJ. Timing of surgery for hip fractures: a systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury* 2009; 40: 692–7.
42. ACSTQIP. Best Practice in Management of Orthopaedic Trauma. 2015; <https://www.facs.org/quality-programs/trauma/tqip/best-practice>. Accessed July 11, 2016.
43. Canadian Institute for Health Information. Wait times for priority procedures in Canada, 2017. Ottawa, ON: CIHI; 2017. <http://www.boneandjointcanada.com>
44. Hip & pelvis (acute & chronic) [guideline]. Corpus Christi (TX): Work Loss Data Institute; 2008. Available: www.guideline.gov/content.aspx?id=12672
45. Griffiths R, Alper J, Beckingsale A, et al. Management of proximal femoral fractures 2011. *Anaesthesia* 2011; 67: 85–98.
46. Royal College of Physicians. *National Hip Fracture Database Annual Report 2015*. London, England: Royal College of Physicians; 2015.
47. British Orthopaedic Association. Standards for Trauma and Orthopaedics (BOAST). The care of the Older or Frail Orthopaedic Trauma Patient. <https://www.boa.ac.uk/uploads/assets/04b3091a-5398-4a3c-a01396c8194bfe16/the%20care>

48. National Hip Fracture Database. Annual Report. 2019. <https://www.nhfd.co.uk/20/hipfractureR.nsf/docs/2019Report>
49. HIP ATTACK Investigators (2020). Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *Lancet (London, England)*, 395(10225), 698–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30058-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30058-1)
50. Borges FK, Devereaux PJ. Web Exclusive. Annals for Hospitalists Inpatient Notes - Timely Hip Fracture Surgery. *Ann Intern Med*. 2021 Mar;174(3):HO2-HO3. doi: 10.7326/M21-0298. PMID: 33721526.
51. Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, Haynes AB, Lipsitz SR, Berry WR, Gawande AA: An estimation of the global volume of surgery: A modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008; 372:139–44
52. Pearse RM, Moreno RP, Bauer P, Pelosi P, Metnitz P, Spies C, Vallet B, Vincent JL, Hoeft A, Rhodes A; European Surgical Outcomes Study (EuSOS) Group for the Trials Groups of the European Society of Intensive Care Medicine and the European Society of Anaesthesiology: Mortality after surgery in Europe: A 7 day cohort study. *Lancet* 2012; 380:1059–65
53. Devereaux PJ, Chan MT, Alonso-Coello P, Walsh M, Berwanger O, Villar JC, Wang CY, Garutti RI, Jacka MJ, Sigamani A, Srinathan S, Biccard BM, Chow CK, Abraham V, Tiboni M, Pettit S, Szczeklik W, Lurati Buse G, Botto F, Guyatt G, Heels-Ansdell D, Sessler DI, Thorlund K, Garg AX, Mrkobra M, Thomas S, Rodseth RN, Pearse RM, Thabane L, McQueen MJ, VanHelder T, Bhandari M, Bosch J, Kurz A, Polanczyk C, Malaga G, Nagele P, Le Manach Y, Leuwer M, Yusuf S: Association between postoperative troponin levels and 30-day mortality among patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA* 2012; 307:2295–304
54. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, Leslie K, Rao-Melacini P, Chrolavicius S, Yang H, Macdonald C, Avezum A, Lanthier L, Hu W, Yusuf S; POISE (PeriOperative ISchemic Evaluation) Investigators: Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing non-cardiac surgery: A cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154:523–8
55. PJ Devereaux, Wojciech Szczeklik, Myocardial injury after non-cardiac surgery: diagnosis and management, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 32, 21 August 2020, Pages 3083–3091, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz301>
56. Thygesen, K., Alpert, J. S., Jaffe, A. S., Chaitman, B. R., Bax, J. J., Morrow, D. A., White, H. D., & Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 72(18), 2231–2264. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1038>
57. Clerico A, Zaninotto M, Ripoli A, Masotti S, Prontera C, Passino C, et al. The 99th percentile of reference population for cTnI and cTnT assay: methodology, pathophysiology and clinical implications. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55:1634–51

58. Hessel MH, Atsma DE, van der Valk EJ, Bax WH, Schalij MJ, van der Laarse A. Release of cardiac troponin I from viable cardiomyocytes is mediated by integrin stimulation. *Pflugers Arch Eur J Physiol* 2008;455:979–86.
59. Giannoni A, Giovannini S, Clerico A. Measurement of circulating concentrations of cardiac troponin I and T in healthy subjects: a tool for monitoring myocardial tissue renewal? *Clin Chem Lab Med* 2009;47:1167–77
60. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta* 2010;411:318–23.
61. Hammarsten O, Mair J, Moßkel M, Lindahl B, Jaffe AS. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers* 2018;23:725–34.
62. Katrukha, I. A., & Katrukha, A. G. (2021). Myocardial Injury and the Release of Troponins I and T in the Blood of Patients. *Clinical chemistry*, 67(1), 124–130. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaa281>
63. Botto, F., Alonso-Coello, P., Chan, M. T., Villar, J. C., Xavier, D., Srinathan, S., Guyatt, G., Cruz, P., Graham, M., Wang, C. Y., Berwanger, O., Pearse, R. M., Biccard, B. M., Abraham, V., Malaga, G., Hillis, G. S., Rodseth, R. N., Cook, D., Polanczyk, C. A., Szczeklik, W., ... Vascular events In noncardiac Surgery patients cOhort evaluation VISION Study Investigators (2014). Myocardial injury after noncardiac surgery: a large, international, prospective cohort study establishing diagnostic criteria, characteristics, predictors, and 30-day outcomes. *Anesthesiology*, 120(3), 564–578. <https://doi.org/10.1097/ALN.000000000000113>
64. Buse GL, Manns B, Lamy A, Guyatt G, Polanczyk CA, Chan MTV, Wang CY, Villar JC, Sigamani A, Sessler DI, Berwanger O, Biccard BM, Pearse R, Urrútia G, Szczeklik W, Garutti I, Srinathan S, Malaga G, Abraham V, Chow CK, Jacka MJ, Tiboni M, Ackland G, Macneil D, Sapsford R, Leuwer M, Le Manach Y, Devereaux PJ. Troponin T monitoring to detect myocardial injury after noncardiac surgery: a cost-consequence analysis. *Can J Surg*. 2018 Jun;61(3):185-94.
65. Thomas S, Borges F, Bhandari M, De Beer J, Urrútia Cuchí G, Adili A, Winemaker M, Avram V, Chan MTV, Lamas C, Cruz P, Aguilera X, Garutti I, Alonso-Coello P, Villar JC, Jacka M, Wang CY, Berwanger O, Chow C, Srinathan S, Pettit S, Heels-Ansdell D, Rubery P, Devereaux PJ; VISION Investigators. Association Between Myocardial Injury and Cardiovascular Outcomes of Orthopaedic Surgery: A Vascular Events in Noncardiac Surgery Patients Cohort Evaluation (VISION) Substudy. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 May 20;102(10):880-888. doi: 10.2106/JBJS.18.01305. PMID: 32118652.
66. DevereauxPJ, DuceppeE, GuyattG, TandonV, RodsethR, BiccardBM, XavierD, Szczeklik W, Meyhoff CS, Vincent J, Franzosi MG, Srinathan SK, Erb J, Magloire P, Neary J, Rao M, Rahate PV, Chaudhry NK, Mayosi B, de Nadal M, Iglesias PP, Berwanger O, Villar JC, Botto F, Eikelboom JW, Sessler DI, Kearon C, Pettit S, Sharma M, Connolly SJ, Bangdiwala SI, Rao-Melacini P, Hoefft A, Yusuf S; MANAGE Investigators. Dabigatran in patients with myocardial injury after noncardiac surgery (MANAGE): an international, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018 Jun 9;391(10137):2325-34.

67. Hip Fracture Accelerated Surgical Treatment and Care Track (HIP ATTACK) Investigators. Accelerated care versus standard care among patients with hip fracture: the HIP ATTACK pilot trial. *CMAJ* 2014;186(1):E52-E60.
68. Borges, F. K., Bhandari, M., Patel, A., Avram, V., Guerra-Farfán, E., Sigamani, A., Umer, M., Tiboni, M., Adili, A., Neary, J., Tandon, V., Sancheti, P. K., Lawendy, A., Jenkinson, R., Ramokgopa, M., Biccard, B. M., Szczeklik, W., Wang, C. Y., Landoni, G., Forget, P., ... Devereaux, P. J. (2019). Rationale and design of the HIP fracture Accelerated surgical TreatMent And Care tracK (HIP ATTACK) Trial: a protocol for an international randomised controlled trial evaluating early surgery for hip fracture patients. *BMJ open*, 9(4), e028537. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028537>
69. Hietala P, Strandberg M, Kiviniemi T, Strandberg N, Airaksinen KEJ. Usefulness of troponin T to predict short-term and long-term mortality in patients after hip fracture. *Am J Cardiol.* 2014 Jul 15;114(2):193-7.
70. O'Hara NN, Wu J, Rolle N, Sprague S, Devereaux PJ, Borges FK, Slobogean GP. Hip Fracture With Elevated Troponin: Harbinger of Mortality or Need for Accelerated. Surgery? *J Orthop Trauma.* 2022 Dec 1;36(12):604-9.
71. Molina Hernández, M. J., González de Villambrosia, C., Martín de Francisco de Murga, E., Alarcón Alarcón, T., Montero-Fernández, N., Illán, J., Bielza, R., & Mora-Fernández, J. (2019). Registro de fracturas de cadera multicéntrico de unidades de Orto geriatria de la Comunidad Autónoma de Madrid [Multi-centre register study of hip fractures in Orthogeriatric Units in the Community of Madrid (Spain)]. *Revista española de geriatría y gerontología*, 54(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.regg.2018.07.006>
72. Lizaur-Utrilla, A., Gonzalez-Navarro, B., Vizcaya-Moreno, M. F., Miralles Muñoz, F. A., Gonzalez-Parreño, S., & Lopez-Prats, F. A. (2019). Reasons for delaying surgery following hip fractures and its impact on one year mortality. *International orthopaedics*, 43(2), 441–448. <https://doi.org/10.1007/s00264-018-3936-5>
73. Mayordomo-Cava, J., Abásolo, L., Montero-Fernandez, N., Ortiz-Alonso, J., Vidán-Astiz, M., & Serra-Rexach, J. A. (2020). Hip Fracture in Nonagenarians: Characteristics and Factors Related to 30-Day Mortality in 1177 Patients. *The Journal of arthroplasty*, 35(5), 1186–1193. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.12.044>
74. Foss NB, Kristensen BB, Bundgaard M, et al. Fascia iliaca compartment blockade for acute pain control in hip fracture patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2007; 106: 773–8.
75. Reavley P, Montgomery AA, Smith JE, et al. Randomised trial of the fascia iliaca block versus the '3-in-1' block for femoral neck fractures in the emergency department. *Emergency Medical Journal* 2015; 32: 685–9.
76. Royal College of Physicians and the Association of Anaesthetists. National Hip Fracture Database. Anaesthesia Sprint Audit of Practice. 2014. <http://www.nhfd.co.uk/20/hipfractureR.nsf/welcome?readform> (accessed 01/07/2020).

77. GuayJ, ParkerMJ, GriffithsR, KoppSL. Peripheral nerve blocks for hip fractures: a Cochrane review. *Anesthesia and Analgesia* 2018; 126: 1695–704.
78. Harrop-Griffiths W, Cook T, Gill H, et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. *Anaesthesia* 2013; 68: 966–72.
79. .Yang Y, Zhao X, Dong T, Yang Z, Zhang Q, Zhang Y. Risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(2):115-126. doi:[10.1007/s40520-016-0541-6](https://doi.org/10.1007/s40520-016-0541-6)
80. Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669-676. doi:[10.1056/NEJM199903043400901](https://doi.org/10.1056/NEJM199903043400901)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
81. Steiner LA; LA. Postoperative delirium, part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;28(9):628-636. doi:[10.1097/EJA.0b013e328349b7f5](https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e328349b7f5)[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)
82. Moller J, Cluitmans P, Rasmussen L, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. *Lancet.* 1998;351(9106):857-861. doi:[10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0)
83. Neuman MD, Feng R, Carson JL, et al; REGAIN Investigators. Spinal anesthesia or general anesthesia for hip surgery in older adults. *N Engl J Med.* 2021;385(22):2025-2035. doi:[10.1056/NEJMoa2113514](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2113514)
84. Li T, Li J, Yuan L, Wu J, Jiang C, Daniels J, Mehta RL, Wang M, Yeung J, Jackson T, Melody T, Jin S, Yao Y, Wu J, Chen J, Smith FG, Lian Q; RAGA Study Investigators. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA.* 2022 Jan 4;327(1):50-58. doi: [10.1001/jama.2021.22647](https://doi.org/10.1001/jama.2021.22647). Erratum in: *JAMA.* 2022 Mar 22;327(12):1188. doi: [10.1001/jama.2022.3565](https://doi.org/10.1001/jama.2022.3565). PMID: 34928310; PMCID: PMC8689436.
85. 7. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and peri- operative care. *Minerva Anesthesiol* 2013;79(9):1066-76.
86. Rizk P, Morris W, Oladeji P, Huo M. Review of postop- erative delirium in geriatric patients undergoing hip surgery. *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2016;7(2):100-5. doi:[10.1177/2151458516641162](https://doi.org/10.1177/2151458516641162)
87. Albanese AM, Ramazani N, Greene N, Bruse L. Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients After Hip Fracture Treatment. *Geriatr Orthop Surg Rehabil.* 2022 Mar 4;13:21514593211058947. doi: [10.1177/21514593211058947](https://doi.org/10.1177/21514593211058947). PMID: 35282299; PMCID: PMC8915233.
88. White SM, Griffiths R, Baxter M, et al. Guidelines for the peri-operative care of people with dementia. *Anaesthesia* 2019; 74: 357-72

10. ANEXOS

10.1 Artículo 1. Material suplementario

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

DOI: 10.2106/JBJS.23.01459

Enlace al material suplementario de la publicación digital:
<https://links.lww.com/JBJS/I118>

10.2 Artículo 2. Material suplementario

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/j.injury.2024.111827

Enlace al material suplementario de la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0020138324005564?via%3Dihub>

10.3 Artículo “HIP ATTACK Investigators (2020). Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. Lancet (London, England), 395(10225), 698–708. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30058-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30058-1)”

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30058-1

Enlace a la publicación digital:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673620300581?via%3Dihub>

10.4 Recomendaciones con evidencia científica actual a seguir en el manejo rutinario de las fracturas de cadera

a. Control del dolor perioperatorio

Estudios controlados aleatorizados [74,75], estudios observacionales [76], opinión de consenso [45], iniciativas nacionales de auditoría [48], y revisión sistemática [77] todas apoyan el uso de manera generalizada de los bloqueos nerviosos como método analgésico al ingreso de los pacientes con fracturas de cadera e inmediatamente después de la cirugía. Se ha demostrado que son métodos eficaces para disminuir el dolor y el espasmo muscular del cuadriceps en reposo y en movimiento, disminuye el tiempo de removilización, disminuye el consumo de opioides en una población en la que el 40% sufre deterioro de la función renal y con mucho mayor riesgo de padecer de delirium perioperatorio. Estas técnicas de bloqueo nervioso no están contraindicadas en pacientes anticoagulados [78].

Las siguientes son recomendaciones que tienen apoyo científico:

1. Se debería aplicar un único bloqueo nervioso en el departamento de urgencias y en el momento de la cirugía (intervalo de 6 horas entre ambas).
2. Considerar Bloqueo femoral o de Fascia Iliaca, el último ayuda en la analgesia peri-incisional
3. Los bloqueos guiados con eco-sonografía pueden ser más precisos
4. El bloqueo nervioso debe usarse como suplemento a la anestesia espinal o general. Su administración antes de posicionar al paciente para la anestesia espinal disminuirá el consumo de sedantes y de analgésicos parenterales.

b. Manejo de pacientes con fractura de cadera en tratamiento con anticoagulantes y antiagregantes

i. Medicación antiagregante

La guía clínica del 2020 de la Asociación de Anestelistas, modificada en el 2022 Appendix S1, recomienda que un tratamiento con un único antiagregante (incluyendo aspirina, clopidogrel, ticagrelor, prasugrel) no es una contraindicación para la anestesia espinal en la cirugía de fractura de cadera, si esta es la mejor opción para un paciente específico. Aunque la terapia con doble antiagregante (e.g aspirina y clopidogrel) no existe una contraindicación absoluta para el bloqueo neuroaxial central en el contexto de una cirugía de una fractura de cadera, tendría que haber una buena razón que justifique no realizar una anestesia general en función de los riesgos/beneficios [1].

Los pacientes con elevado riesgo deben de ser monitorizados con signos de hematoma de canal vertebral en el post-operatorio (dolor lumbar, parestesias, déficit motor, incontinencia urinaria o intestinal)

ii. Terapia con warfarina

-Al ingreso:

- Si el tratamiento es por fibrilación auricular, TVP, EP, parar warfarina, comprobar el INR y administrar vitamina K (5 mg EV) tan pronto como sea posible en el departamento de urgencias.
- Re-confirmar INR después de 4-6 hrs:
 - Si $\leq 1,5$ proceder con cirugía.
 - Si $> 1,5$ considerar ya sea más Vit K (5 mg EV) o complejo protrombinico concentrado, de acuerdo a los protocolos locales.

-Cirugía y anestesia

- Proceder con cirugía si INR es $\leq 1,8$
- Proceder con anestesia neuro axial si INR es ≤ 1.5
- Reiniciar la warfarina 12-24 hrs después de la cirugía (asumiendo que no hay sangrado activo)

Si la anticoagulación es por otra razón (e.g. válvulas mecánica, especialmente mitral) se debe considerar un enfoque más cuidadoso +/- terapia puente que debería ser consultado con hematología

iii. Terapia con DOACS (anticoagulantes orales directos)

Las siguientes recomendaciones son apoyadas por la guía clínica de la Asociación de Anestesiólogos de Gran Bretaña e Irlanda en relación a anestesia regional en pacientes con alteración de la coagulación [17]:

-Los anticoagulantes orales directos (apixaban, edoxaban, rivaroxaban, dabigatran) representan un diferente reto en relación a la warfarina, especialmente en relación de acelerar la cirugía de cadera.

-En términos generales, la decisión depende de la vida media del anticoagulante y de la función renal. El 80% del dabigatran es eliminado por vía renal, comparado con el 50% del edoxaban, el 33% del rivaroxaban y el 25% del apixaban. Los marcadores estándar (INR, aPPT, TT) no son indicadores confiables de los efectos de los DOACS. Existen

agentes reversores específicos, pero se necesitan estudios para demostrar su eficacia y seguridad, ya que estos podrían aumentar el riesgo de complicaciones tromboembólicas.

-La vida media de los DOACS es crucial para determinar el momento de la anestesia neuroaxial y de la cirugía. El hecho de esperar 2.5 vidas medias del medicamento (aproximadamente, dabigatran 15 horas, apixaban 12 h, edoxaban 12 h, rivaroxaban 12 h) entre la última dosis y la anestesia y cirugía ofrece un equilibrio adecuado entre riesgos (sangrado quirúrgico, hematoma de canal medular, tromboembolismo) y beneficios (no retardo de la cirugía)

-Es seguro reiniciar los DOACS 12-24 horas después de la cirugía (en caso de no sangrado activo)

Posiblemente los riesgos de retardar la cirugía o de tromboembolismos usualmente superan con creces el riesgo de hematoma del canal vertebral o el sangrado perioperatorio.

c. Prevención del delirium post-operatorio

El delirium post-operatorio (DPO) es un síndrome neuro-psiquiátrico considerado como una de las complicaciones postoperatorias más frecuentes y severas. Su fisiopatología no está clara. En relación a la fractura de cadera se lo relaciona con una tormenta inflamatoria, stress crónico y alteración de neurotransmisores químicos y recientemente a alteraciones metabólicas [9,10]. Su incidencia varía entre 4% y 53% en pacientes con fracturas de cadera. Se lo asocia con mayor morbilidad, mayor mortalidad, peor resultado quirúrgico, mayor tiempo de hospitalización, mayor discapacidad y traslado a centros socio-sanitario, mayor índice de readmisiones y mayor impacto económico [79].

Tiene muchos factores de riesgo como edad avanzada, sexo masculino, alteraciones cognitivas, fragilidad, comorbilidades complejas, alteración visual, diabetes, ASA > 2, BMI bajo, malnutrición, anemia, cirugía urgente o tardía, polimedicación, uso de midazolam, fiebre, dolor y medicación psicotrópica. El tipo de anestesia y sedantes han sido considerados como factores asociados. Varios de estos factores son prevenibles [80-82].

En el estudio HIP ATTACK-1 el delirium representó el 9 % de las complicaciones con la cirugía acelerada y 12% con el tratamiento estándar: En el subestudio del grupo español representó el 15 % comparado con el grupo internacional 9 % [p = 0,0001]. Lo que significa que su incidencia es muy relevante.

Un reciente estudio aleatorizado (The REGAIN trial) reportó una incidencia de delirium en el 20% de los pacientes, el que fue igual con anestesia espinal o anestesia general, todos los pacientes con anestesia regional recibieron sedación lo cual está asociado como un factor de riesgo para el delirium [83].

Otro estudio también aleatorizado (ClinicalTrials.gov ID: NCT02213380) de 950 ancianos con fracturas de cadera reveló que no existen diferencias significativas al valorar la incidencia de delirium postoperatorio tratados con anestesia regional (espinal o epidural sin sedación) vs anestesia general (6.2% vs 5.1% respectivamente) [84].

Prevención y rápido reconocimiento son factores claves para el tratamiento exitoso [85,86]. La prevención se enfoca en 2 categorías: No farmacológicas y farmacológicas [87].

d. Movilización precoz post-operatoria

Basados en las recomendaciones de las guías clínicas de NICE (National Institute for Health and Care Excellence) [88] se debe asegurar que el paciente se movilice el mismo día o al día siguiente de la cirugía. En pocos pacientes se logran estos objetivos, principalmente por dolor y/o hipotensión, delirium y anemia. Se debe investigar más en estos factores que retrasan la movilización precoz del paciente postoperado.