



**Universidad**  
Zaragoza

## **Trabajo Fin de Grado**

¿Están los marcadores de inflamación asociados con una mayor mortalidad en pacientes con fractura de cadera?

Are inflammation markers associated with increased mortality in hip fracture patients?

Autor/es

Luca Manuel Bueno Borghi

Director/es

Jesús Gómez Vallejo

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

2021

# Índice

|  |    |
|--|----|
| Resumen.....   | 3  |
| Introducción .....   | 5  |
| Morbimortalidad.....   | 5  |
| Factores que aumentan la mortalidad.....   | 6  |
| Edad .....   | 7  |
| Sexo.....  | 7  |
| Comorbilidades.....  | 8  |
| Retraso en la cirugía .....  | 9  |
| Características de la cirugía/fractura .....                                       | 10 |
| Tratamiento anestésico.....  | 10 |
| El futuro .....  | 10 |
| Inflamación y mortalidad.....  | 11 |
| Material y métodos.....  | 13 |
| Diseño de población y muestra.....   | 13 |
| Variables recogidas.....   | 13 |
| Parámetros analizados .....  | 14 |
| Anonimización de los datos.....  | 14 |
| Análisis estadístico.....  | 14 |
| Resultados.....  | 16 |
| Parámetros demográficos .....  | 16 |
| Análisis estadístico.....  | 17 |
| Discusión .....  | 20 |
| ¿Pueden los antiagregantes disminuir la mortalidad en la fractura de cadera? ..... | 23 |
| Conclusión .....   | 25 |
| Anexos .....   | 26 |
| Bibliografía.....  | 34 |

## Resumen

**Objetivo:** Estudiar el efecto que tiene el tratamiento antiagregante sobre la mortalidad en los ancianos que han sufrido una fractura de cadera, así como de otras variables de riesgo asociadas a los ancianos antiagregados con respecto a los no antiagregados, cuando ingresan por fractura de cadera.

**Pacientes y método:** Sobre 1242 pacientes que ingresaron entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2018 en HCU Lozano Blesa, se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, demora quirúrgica, número de comorbilidades, toma de AAS o clopidogrel, y fecha de defunción. Se crearon dos cohortes, pacientes antiagregados y no antiagregados, para el análisis estadístico.

**Resultados:** Los pacientes antiagregados son significativamente más ancianos, sufren de más demora quirúrgica y de mayor número de comorbilidades. Todas estas variables aumentan significativamente la mortalidad post-fractura de cadera, medida al mes y a los 24 meses. Por contra, los pacientes antiagregados no tienen un aumento significativo de la mortalidad, frente a los no antiagregados.

**Conclusión:** La toma de antiagregantes podría ejercer de factor de protección en el estudio de la mortalidad en la fractura de cadera, siendo sus características antiinflamatorias una de las posibles causas de este efecto. Aunque este estudio dispone de una muestra grande, se precisa de una investigación más potente para esclarecer definitivamente qué papel ejercen en la evolución de la fractura de cadera.

**Palabras clave:** Fractura de cadera, Antiagregantes, Mortalidad, Inflamación

## Abstract

**Purpose:** To study the effect that antiplatelet treatment has on mortality in the elderly, that are affected by hip fracture, as well as other risk variables associated with patients that take antiplatelet treatment compared to those who don't, when they are admitted for hip fracture.

**Methods:** 1242 patients were admitted between January 1, 2016 and December 31, 2018 at HCU Lozano Blesa, from who the following data was collected: age, sex, surgical delay, number of comorbidities, ASA or clopidogrel treatment, and date of death. Two cohorts, antiaggregated and non antiaggregated patients, were created for statistical analysis.

**Results:** Antiaggregated patients are significantly older, are more delayed from surgery and go through a greater number of comorbidities. All these variables significantly increase post-hip fracture mortality, measured at the first month and at the second year. Antiaggregated patients do not have a significant increase in mortality, in opposition to non antiaggregated patients.

**Conclusions:** The anti-inflammatory effect of antiplatelet agents may have a protective role against hip fracture mortality. Although this study benefits from a large sample size, a more thorough research is needed to definitively clarify the role antiplatelets play in hip fracture progression.

**Keywords:** Hip fracture, Antiaggregation, Mortality, Inflammation

# Introducción

## Morbimortalidad

La fractura de cadera en el anciano supone una causa de morbimortalidad elevada en nuestro medio. El motivo principal de esta patología es la elevada incidencia de osteoporosis, resultado del proceso involutivo que tiene lugar en los pacientes añosos a medida que se envejece. La microarquitectura del hueso se ve afectada por este proceso, perdiendo su natural resistencia y flexibilidad, y favoreciendo las fracturas patológicas (1).

La población española ha ido experimentando a lo largo de los años un envejecimiento progresivo, favorecido por una mejoría paralela en la esperanza de vida. Según datos del año 2019 del INE, la esperanza de vida entre las mujeres es de 86,2 años, mientras que en los hombres es de 80,9 años (**Ilustración 2**) (2). Esto se traduce que, a día de hoy, en torno al 19,6% de la población es mayor de 65 años, con una proyección esperada, según datos de la ONU, de alcanzar el 36,8% en el año 2050, como se aprecia en la **Ilustración 3** (3).

Se puede deducir que esta evolución trae consigo un aumento de la incidencia de osteoporosis y, por consiguiente, un aumento en el número absoluto de fracturas patológicas de cadera. Según datos extraídos del CMBD del Sistema Nacional de Salud, en el año 2017 se produjeron 64.908 hospitalizaciones por diagnóstico principal de fractura de cadera. Cada hospitalización conlleva una estancia de entre 8,88 y 16,74 días, siendo la media de 12,81 días. En total, se estima que el coste anual es de 1120,47M€ (4), por lo que cualquier avance en la prevención y la detección precoz del riesgo de fractura supondrá un alivio para el Sistema Nacional de Salud.

En adición a las implicaciones económicas, una fractura de cadera se acompaña de un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Se ha visto que hay hasta un 35% de complicaciones intrahospitalarias para estos pacientes, y la mortalidad al año es alrededor de un 30%. Además, de los supervivientes, un 50% no recuperará su independencia (1,5).

El indicador que más información nos proporciona con respecto al manejo de las fracturas de cadera es la tasa de mortalidad. Si estudiamos la mortalidad aguda/intrahospitalaria, que está directamente relacionada con el período postoperatorio, esta se ha ido reduciendo de forma paulatina. Actualmente, en países de nuestro medio, la mortalidad en el primer mes está entorno al 4-8% (1,6–8), aunque hay variación entre países, llegando a verse datos de por encima de 11% (7,9). En España, según datos del 2019, hay un 4,4% de mortalidad intrahospitalaria y un 7,6% en el primer mes (8). Comparando los resultados que arrojan algunos estudios de los años 50 y 60, se ha mejorado mucho, dado que la mortalidad postoperatoria era del 25% (10,11). La explicación más probable es que las mejoras implementadas en las técnicas médico-quirúrgicas y anestésicas, así como una mejor selección de los candidatos a cirugía y un mejor control perioperatorio han permitido mejorar estos números (5,12,13).

Por otro lado, cuando se mira la tasa de mortalidad más allá del periodo intrahospitalario, no se detecta un cambio tan significativo. Es verdad que tradicionalmente se habla de un 30% de mortalidad al año de la intervención (14,15), pero estudios recientes, que incluyen datos de 36 países de todo el mundo, han detectado una mortalidad mundial media del 22% (9,15). Hay que tener en cuenta que, actualmente, el paciente que se somete a cirugía es considerablemente más anciano que antes. Por lo tanto, a pesar de que la diferencia es menor que en el periodo intrahospitalario, podemos observar una progresión claramente positiva en los resultados de los estudios consultados.

## **Factores que aumentan la mortalidad**

De todos los predictores estudiados en la bibliografía revisada, hay dos factores que se asocian claramente con un aumento de la mortalidad: la edad avanzada y el sexo masculino (16). Varios artículos científicos han intentado encontrar relación con otros factores, principalmente la presencia de comorbilidades a la hora de la intervención, con resultados variables. Como línea general, las comorbilidades, el retraso en la cirugía y el tratamiento anestésico son los factores más estudiados (7).

## Edad

La edad avanzada es uno de los factores que se asocian más significativamente con la mortalidad, y que además confiere mayor riesgo. En la **Tabla 1** se resumen los resultados obtenidos en varios de los estudios consultados.

Además, se le atribuye a cada año que pasa a partir de los 80 años, un RR de 1,05 (9).

Sin embargo, cuando se estudia la pérdida absoluta de años de vida, los resultados son inversos; los pacientes menores de 75 años pierden más años de vida respecto a los pacientes de más de 75 años. Esto se debe a que, a mayor edad, los pacientes presentan más mortalidad por otras causas, es decir, la expectativa de vida es menor (17).

Estos resultados concuerdan con los datos de España, donde además la edad media de presentación de las fracturas de cadera está en ascenso, lo que conlleva una mayor mortalidad (1).

## Sexo

Las fracturas de cadera patológicas se asocian a osteoporosis, por lo que son más frecuentes en mujeres que en varones (18). Sin embargo, la mortalidad es mayor en varones, sin que se conozca aún la razón concreta (1).

En la **Tabla 2**, se muestran los resultados de los estudios revisados para este apartado.

Además, los hombres sufren de mayor morbilidad postquirúrgica que las mujeres. Los pacientes varones tienen mayor probabilidad de morir por enfermedades respiratorias, neoplasias malignas o enfermedad cardiovascular (19), y tienen menos probabilidad de recuperar su independencia tras la cirugía (20).

Se ha postulado la posibilidad de que la mortalidad sea mayor en varones porque acceden a la cirugía en peor estado de salud, sin embargo, incluso ajustando los datos por estado de salud inicial, se mantiene la diferencia en mortalidad (17).

La mortalidad en España y en otros países desarrollados es similar, siendo aproximadamente el doble en varones que en mujeres (21).

## **Comorbilidades**

La fractura de cadera, y la intervención que la sigue, son ambos factores conocidos de estrés. El estrés se define como la descarga simpática que sigue a cualquier daño que se le inflige al cuerpo, como puede ser un traumatismo, una cirugía, o incluso la anestesia. Es una reacción que, si no se mantiene bajo control, puede suponer la pérdida del equilibrio en la homeostasis del organismo (22). Este efecto es más aparatoso en los pacientes que sufren ya patologías crónicas, porque pequeños cambios en su equilibrio homeostático pueden suponer la exacerbación de su enfermedad.

Todos los estudios concuerdan en que la presencia de comorbilidades en el momento de la intervención es un factor de riesgo negativo para la supervivencia tras una cirugía de cadera. Sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el factor de riesgo más importante. Las comorbilidades más estudiadas en los estudios recogidos han sido las relacionadas con el sistema cardiovascular y los déficits cognitivos.

Parte del problema es la dificultad de comparar datos de diferentes estudios. Aun así, se pueden sacar algunas conclusiones generales; al aumentar el número de comorbilidades y la gravedad de las mismas, el riesgo de mortalidad se incrementa.

En la **Tabla 3**, se muestra un desglose de los resultados de los estudios revisados para este apartado.

Diferentes autores han intentado proponer escalas y fórmulas para predecir el riesgo de mortalidad de los pacientes, con moderados resultados.

Uno de los más extendidos es el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC), que se basa en 19 variables puntuadas del 1 al 6 para predecir la mortalidad en 1 año (23). A día de hoy, los estudios que han evaluado la capacidad del ICC como predictor de mortalidad en la fractura de cadera indican que hay relación, pero



no muy fuerte. El ICC ajustado por edad sigue siendo el mejor predictor entre los evaluados (Elixhauser, ICC, ICC ajustado a la edad e ICC reevaluado) (16,24).

Existen otras escalas más recientes, pero menos extendidas. El Nottingham Hip Fracture Score (NHFS) calcula el riesgo de mortalidad a los 30 días, y fue elaborado específicamente para pacientes con fractura de cadera. Se le atribuye un 44,2% de sensibilidad y un 80,8% de especificidad, según los mismos investigadores (25), e incluso se ha demostrado su utilidad en el periodo de 1 año (26). Sanz-Reig *et al.* propusieron en su estudio una fórmula capaz de predecir la mortalidad en estos pacientes con una fiabilidad semejante al NHFS, pero es preciso realizar más estudios (7).

## **Retraso en la cirugía**

Otro punto de controversia es el momento adecuado para realizar la cirugía. Los resultados de la bibliografía consultada también muestran disparidad en los resultados, con trabajos que relacionan la mortalidad con el retraso quirúrgico (27–30) y otros que no encuentran dicha relación (31–33).

Probablemente, la mejor evidencia encontrada es la del metaanálisis desarrollado por Simunovic *et al.* (34), en el que se incluye un total de 14.171 pacientes. En este estudio, se concluye que realizar la cirugía antes de las primeras 24-72 horas reduce hasta un 45% la mortalidad al año, aunque no se detectaron cambios significativos en los periodos de 1, 3 y 6 meses. Además, se detectó una menor incidencia de neumonía y de úlceras por presión. Otros estudios han obtenido resultados en la misma línea (35,36).

En España, la mediana de tiempo entre el ingreso y la intervención se sitúa alrededor de los 3 días y hasta el 25% de los pacientes son intervenidos después del sexto día (17).

Relacionado con este trabajo, los antiagregantes se han asociado clásicamente con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, puede deberse a que los pacientes que están antiagregados, son operados con más demora que los pacientes sin antiagregación (37,38).

## **Características de la cirugía/fractura**

Únicamente hay un estudio que detectó un aumento de la mortalidad asociado a las fracturas intracapsulares (39), sin embargo, esta relación no es avalada por ningún otro estudio (7,18,35,40).

## **Tratamiento anestésico**

Hay pocos trabajos que incluyan el tipo de anestesia entre las variables a estudio, y entre estos, no se detectan diferencias en la mortalidad relacionada con el tipo de anestesia utilizada (35,41).

El más relevante actualmente es un metaanálisis llevado a cabo por Chen *et al.* (42) que incluye 196.646 de 13 estudios, en el que se relaciona la anestesia general con un aumento en la mortalidad, frente a la anestesia loco-regional, así como un incremento de SDRA en estos mismos pacientes.

## **El futuro**

Actualmente, estos datos pueden cambiar por la irrupción de la inteligencia artificial (IA) en el campo de la investigación médica. Es posible recopilar una gran cantidad de datos y utilizar estas herramientas para encontrar patrones de forma mucho más rápida y eficaz de lo que un equipo de experimentadores es capaz de hacer. En este estudio, se le pide a la IA que encuentre una fórmula que predice la mortalidad a los 30 días y al año de un grupo de pacientes proporcionado por los investigadores. Para ello, se comparan dos métodos de análisis de datos; regresión logística y perceptrón multicapa (MLP). Las fórmulas que arroja la IA son capaces de predecir la mortalidad con una sensibilidad y especificidad cercana al 70%. Este es el primer estudio que se realiza mediante IA en el ámbito de la fractura de cadera (43).

## Inflamación y mortalidad

En el año 2000 surgió un concepto novedoso de mano de Franceschi *et al.* (44) que sugiere que existe relación entre el envejecer y sus cambios, con la elevación crónica de factores de inflamación. El estado inflamatorio del organismo se encuentra en equilibrio entre los factores proinflamatorios (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, etc...) y los antiinflamatorios (IL-10, IL-13, IL-4, TGF- $\beta$ , etc...). Su función es responder ante las agresiones externas, coordinando la respuesta inmune y ayudando a la reparación posterior del daño causado. Este mecanismo es muy eficaz en patologías agudas, pero en las patologías crónicas, nunca se resuelve la agresión, y por tanto los agentes proinflamatorios predominan y provocan daños a largo plazo (45,46).

Para explicar el origen de esta inflamación crónica en los pacientes ancianos hay varias hipótesis: (i) un aumento mantenido de la producción de moléculas por parte de los leucocitos (macrófagos) que permanecen infiltrados cuando acuden a eliminar un patógeno, que termina por dañar el tejido (ii) la producción anormal de citoquinas, por parte de células alteradas, que inducen cambios fenotípicos en las células del tejido afectado, y el envejecimiento de dicho tejido (iii) algunas interleucinas interfieren en la señalización anabólica, como TNF- $\alpha$  o IL-6 bloquean la acción de la insulina, IGF-1, EPO y síntesis proteica, impidiendo por tanto la regeneración correcta del tejido (45).

En trabajos sucesivos, se fue probando la relación de diferentes citoquinas con el estado de salud, como, por ejemplo, la IL-6 con la senectud, el estado de salud de los ancianos y la mortalidad (47–49), las IL-17A y IL-23 con el Alzheimer (50), el estado proinflamatorio con un aumento de la mortalidad en la población anciana (51), y recientemente, en el contexto actual de la pandemia de COVID-19, la fragilidad del anciano se asocia con los niveles de proteína C reactiva (PCR) y con mayor mortalidad (52).

Esta relación entre el envejecimiento y la inflamación crónica es lo que se conoce como Teoría Inflamatoria. El estrés crónico afecta también al hueso, transformando las células del tejido óseo en células senescentes, fenómeno que ha sido descrito en el estudio llevado a cabo por Farr *et al.* (53). Estas células secretan sus propias moléculas proinflamatorias conocidas como “senescence-

associated secretory phenotype” (SASP) que favorecen la regeneración del tejido óseo, sin embargo, cuando son un número excesivo, alteran la regeneración ósea y aceleran la osteoporosis (53).

Tanto la fractura de cadera como la intervención quirúrgica posterior provocan una gran reacción inflamatoria que eleva la presencia de factores inflamatorios en el organismo, incluso de forma persistente. Entre los factores estudiados, el TNF- $\alpha$ , la IL-10, el NLR y especialmente la IL-6 se detectan elevados tras la cirugía, como se ha comprobado en varios estudios, y además se asocian a una menor supervivencia. Estos resultados sugieren que es posible predecir el pronóstico de nuestros pacientes en base a la elevación de estas moléculas (54–57).

Por último, las vías de la inflamación y de la coagulación interaccionan entre sí. Las citoquinas estimulan la liberación de los procoagulantes, y sucede lo mismo en sentido contrario. Por ejemplo, el dímero-D estimula la síntesis de IL-6, que a su vez favorece la coagulación y la síntesis de plaquetas. En los pacientes ancianos, el riesgo de que ambas vías se autoperpetúen se incrementa con la edad y con el estado de salud basal, y además sugiere que, bloqueando la cascada de coagulación, es posible controlar también la inflamación (58).

En base a esta teoría y a observaciones en anteriores estudios realizadas en el HCU Lozano Blesa, hemos diseñado este estudio que amplía la evidencia ya recogida por Blanco *et al.* (1) y Villalba *et al.* (59), para analizar el efecto producido por los fármacos antiagregantes sobre nuestros pacientes, conocer si han mejorado su supervivencia, y en definitiva, esclarecer si su uso crónico tiene un efecto protector mediante un estudio clínico diseñado a tal efecto.

## **Material y métodos**

### **Diseño de población y muestra**

Se planteó realizar este estudio como un modelo de cohortes (observacional, longitudinal y prospectivo).

La población estudiada es la que compone el HCU Lozano Blesa, referencia del área III de Zaragoza, con 293.892 habitantes, que presenta una tasa de incidencia de fracturas de cadera aproximada de 143,93 por cada 100.000 habitantes/año.

La muestra fue seleccionada en base a los siguientes criterios de inclusión y exclusión: fueron incluidos los pacientes ingresados en el servicio de Traumatología de dicho hospital, entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2018, cuya causa de ingreso fuese fractura de cadera (de cualquier tipo). En total, 1456 pacientes cumplieron con estos criterios de inclusión. De esta muestra inicial, fueron excluidos todos los pacientes menores de 65 años, los pacientes cuyo mecanismo de fractura fuese de alta energía, y aquellos que no fueron seguidos hasta el final del estudio por pertenecer a otra Comunidad Autónoma o por desaparecer de la base de datos. Tras aplicar los criterios de exclusión, la población final que entró en el estudio fue de 1242 pacientes.

El periodo de observación ha sido de 24 meses.

### **Variables recogidas**

La variable principal es la toma de antiagregantes, criterio empleado para dividir nuestra muestra en dos grupos comparativos.

Además, se recogieron la edad, el sexo, la demora quirúrgica, el número de comorbilidades al ingreso, el tipo de tratamiento antiagregante, y, por último, la fecha de defunción de aquellos pacientes que fallecieron durante el periodo de observación.

## **Parámetros analizados**

El evento final a estudio han sido la mortalidad y la supervivencia, medidas tanto en el primer mes tras el ingreso por fractura, como a los 24 meses.

El resto de las variables recogidas no influyeron en el análisis estadístico, pero sirvieron para comparar la similitud de nuestra muestra, con otras muestras de estudios previos.

## **Anonimización de los datos**

De acuerdo con los criterios éticos marcados por el Comité de Ética en Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), la información necesaria para realizar el estudio fue anonimizada, de forma que no he tenido acceso directo a la información personal de cada paciente. La única información a la que he accedido ha sido la extraída directamente del análisis por el programa estadístico IBM-SPSS.

## **Análisis estadístico**

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

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

Como ya ha sido explicado, el evento a estudio principal fue la mortalidad, por lo que, para el estudio de contraste de hipótesis, las variables cualitativas dicotómicas se evaluaron mediante Chi cuadrado (tales como agregación/no agregación), mientras que las variables cuantitativas continuas se estudiaron mediante t de Student.

Para el estudio comparativo de la supervivencia en los dos períodos descritos anteriormente, se construyeron tablas de Kaplan-Meier.

Los resultados fueron considerados significativos con un valor de p igual o menor de 0,05.

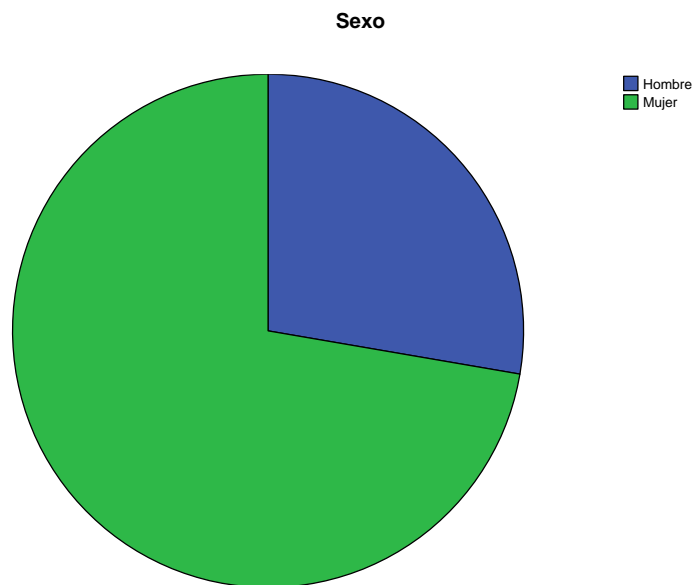
## Resultados

La muestra de pacientes fue de 1242 pacientes. Las dos cohortes estudiadas se estudiaron según tratamiento previo con antiagregantes, y no tratamiento previo con antiagregantes.

### Parámetros demográficos

**Edad:** La edad media de la muestra fue de 84,35 años, con una desviación típica de 6,99 años.

**Sexo:** La distribución en cuanto al sexo fue de 898 mujeres (72,3%) y 344 varones (27,7%)



**Presencia de comorbilidad:** La mayoría de pacientes estudiados presentaban comorbilidades al someterse a la cirugía (91,1%), y el resto no presentaban ninguna (8,9%).

**Demora quirúrgica:** La demora quirúrgica media fue de 4 días, con una desviación de 3 puntos.



**Tratamiento con antiagregantes:** Respecto al tratamiento antiagregante, se tuvieron en cuenta dos tipos de antiagregación; por un lado, los pacientes que tomaban ASS fueron 323 (26%), y los pacientes que tomaron clopidogrel fueron 39 (3,1%). En total, los pacientes tratados con algún tipo de antiagregante fueron 354 (28,5%). Los 888 pacientes restantes (72,49%) no tomaban antiagregación en el momento del ingreso.

|             | N   | %    |
|-------------|-----|------|
| AAS         | 323 | 26   |
| Clopidogrel | 39  | 3,1  |
| Total       | 354 | 28,5 |

**Mortalidad Global:** La mortalidad fue estudiada en dos momentos; un mes después de la fractura, y 24 meses después. El primer mes, fallecieron un total de 108 pacientes (8,7%), mientras que, a los 24 meses, la mortalidad acumulada ascendía a 403 pacientes (32,4%)

|          | N   | %    |
|----------|-----|------|
| 1 mes    | 108 | 8,7  |
| 24 meses | 403 | 32,4 |

**Supervivencia Global:** El estudio de la supervivencia global de la muestra se hizo mediante curvas de Kaplan Meier (**Ilustración 3**). La supervivencia global media de la muestra fue de 18,48 días.

## Análisis estadístico

### Influencia de la demora, edad y número de comorbilidades en la mortalidad

El análisis de la relación entre la edad y la mortalidad en el primer mes indica que, de media, los pacientes que fallecen son 4,45 años más ancianos que los que sobreviven, siendo el resultado significativo ( $p < 0,05$ ). Los pacientes que fallecen a los 24 meses son 3,82 años más ancianos, resultado también significativo ( $p < 0,05$ ).

Si se estudia la influencia de la demora quirúrgica, se ha detectado una diferencia de 0,18 puntos más de media en los pacientes que fallecieron al mes, que sin embargo no resultó ser significativo ( $p=0,641$ ). Si se estudia el mismo parámetro a los 24 meses, la diferencia es de 0,4 puntos, siendo además significativa ( $p=0,044$ ).

En relación al número de comorbilidades, los pacientes con antecedentes también fallecen más. Tras un mes, los pacientes que fallecen tienen una media de 3,22 puntos, y los que no tienen una media de 2,3 puntos ( $p<0,05$ ). En la **Ilustración 4** queda representado en forma de diagrama. Lo mismo se puede observar a los 24 meses, la media entre los fallecidos es de 2,85 puntos, mientras que en los supervivientes es de 2,17 puntos ( $p<0,05$ ).

|                | Fallecidos 1 mes | Supervivientes 1 mes | Diferencia |
|----------------|------------------|----------------------|------------|
| Edad           | 89,4074±6,46     | 84,9586±6,91         | 4,45       |
| Demora         | 4,2656±2,87      | 4,0819±3,08          | 0,18       |
| Comorbilidades | 3,22 ±1,663      | 2,30 ±1,484          | 0,92       |

|                | Fallecidos 24 meses | Supervivientes 24 meses | Diferencia |
|----------------|---------------------|-------------------------|------------|
| Edad           | 87,9256±6,49        | 84,1061±6,88            | 3,82       |
| Demora         | 4,3699±3,2          | 3,9743±3                | 0,4        |
| Comorbilidades | 2,85 ±1,551         | 2,17 ±1,446             | 0,68       |

### **Pacientes antiagregados con respecto a edad, demora y número de comorbilidades**

Los pacientes antiagregados tenían una edad media de 86,3 años, y desviación típica de 6,48 años, mientras que los pacientes no antiagregados tenían 85 años de media, y desviación de 7,14 años. La diferencia de ambas medias es de 1,35 años, siendo significativa ( $p=0,002$ ).

En lo que respecta a la demora quirúrgica, los pacientes antiagregados se demoraron 0,48 días más que aquellos sin antiagregación, siendo esta relación también significativa ( $p=0,017$ ).

También existe una diferencia significativa en la relación de la toma de antiagregantes con el número de comorbilidades. Los pacientes antiagregados tienen, de media, 0,51 puntos más comorbilidad que el grupo de los no antiagregados ( $p < 0,05$ ).

|                | Antiagregados       | No antiagregados   | Diferencia |
|----------------|---------------------|--------------------|------------|
| Edad           | 86,3179 $\pm$ 6,486 | 84,9699 $\pm$ 7,14 | 1,35       |
| Demora         | 4,4393 $\pm$ 3,07   | 3,9596 $\pm$ 3,05  | 0,48       |
| Comorbilidades | 2,78 $\pm$ 1,428    | 2,27 $\pm$ 1,547   | 0,51       |

### **Análisis de la supervivencia**

Para el análisis de supervivencia, se compararon las curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global, con la de la toma de antiagregantes (**Ilustración 5, Ilustración 6, Ilustración 7**). De media, los pacientes que no toman antiagregantes sobreviven 18,7 meses, mientras que los antiagregados sobreviven 17,9 meses. Sin embargo, esta diferencia no ha sido significativa. Si se realiza el mismo estudio, pero comparando sólo con aquellos que tomaron AAS (media 17,69 meses de supervivencia), tampoco se obtuvo un resultado significativo.

La media de supervivencia de los pacientes que tomaron clopidogrel fue de 19,2 meses, y por tanto superior a la muestra general, pero tampoco se obtuvo un resultado significativo.

Cabe destacar que además se aprecia una menor mortalidad de la cohorte con antiagregación en el primer mes: un 8,4% de los pacientes antiagregados fallecen en este período, y por el contrario, el 8,82% de los pacientes no antiagregados habrán fallecido en el mismo período.

|                | Antiagregados | No antiagregados | Total |
|----------------|---------------|------------------|-------|
| Fallecidos     | 29            | 79               | 108   |
| Supervivientes | 317           | 817              | 1134  |
| Total          | 346           | 896              | 1242  |

## Discusión

En primer lugar, mencionar que este estudio presenta una serie de limitaciones: no se trata de un ensayo aleatorizado, y la muestra y el tiempo del estudio, aunque extensos, deberían ser mayores para dar más potencia a las conclusiones obtenidas.

Para este estudio, se han admitido a todos los pacientes que cumplieran con unos criterios de ingreso poco restrictivos, y la muestra obtenida ha sido comparativamente mayor que la de otros estudios similares (60). La edad media de la muestra fue de 84,35 años, similar a otros estudios recientes en países desarrollados, así como la distribución por sexos (72,3 mujeres y 27,7 varones) (1,7).

Dentro de la muestra, se compararon los pacientes que estaban previamente tratados con AAS o clopidogrel, con aquellos que no lo estaban. Las dos cohortes presentaban diferencias significativas en cuanto a edad (1,35 más ancianos), número de comorbilidades (0,51 más) y tiempo de demora quirúrgica (0,48 días más). En todos estos parámetros, los pacientes antiagregados resultaron encontrarse en peores condiciones de salud. Estos resultados son compartidos por varios estudios anteriores (61,62), aunque Ueoka *et al.* (63) no encontró asociación con la edad, pero sí con las comorbilidades.

Paralelamente, se ha estudiado la influencia de estos factores en la mortalidad de los pacientes. La edad es un predictor de mortalidad ampliamente aceptado, como sostienen varios estudios (7,27,39), incluido un metaanálisis elaborado por Hu *et al.* (9). En nuestro trabajo hemos detectado una diferencia significativa de mortalidad, tanto al mes de la cirugía (4,45 años más ancianos) como a los dos años (3,82 años). Esto puede explicarse por el hecho de que los tejidos envejecidos pierden capacidad de regeneración y de ejercer su función, y en el caso del hueso, este se hace cada vez menos resistente. En definitiva, la edad hace que los pacientes tengan cada vez menos capacidad de adaptarse a las patologías, lo que supone un aumento general de la mortalidad en caso de eventos agudos.

El número de comorbilidades es otro factor asociado a mortalidad que ha sido estudiado previamente. Nuestro trabajo ha detectado un aumento de la mortalidad en los pacientes con más comorbilidades, significativo tanto al mes (0,92 más comorbilidades) como a los dos años desde la cirugía (0,68 más comorbilidades). Nuestro resultado se asemeja al de trabajos previos (7), incluido un metaanálisis (9). Otros trabajos asocian algunas patologías concretas, y no el número de comorbilidades, con la mortalidad de estos pacientes, como la diabetes, el ictus (63) o la anemia (1). El efecto de las patologías previas ha sido investigado desde hace años, y se desarrollaron índices predictores de mortalidad como el CCI (23) o Elixhauser, que si bien demuestran la relación mortalidad-comorbilidad, su poder predictivo no supera el 0,7 de concordancia (16). Teniendo en cuenta los trabajos anteriores y nuestros resultados, la evidencia indica que las comorbilidades son otro factor de mortalidad.

El efecto de la demora quirúrgica es especialmente interesante. En nuestro estudio se puede apreciar un aumento de la mortalidad en los pacientes demorados, pero estos datos son significativos sólo a los dos años (0,4 días de demora más). Es una práctica común retrasar la cirugía en los pacientes antiagregados, para lavar el fármaco del organismo y evitar posibles complicaciones asociadas graves, como el sangrado profuso durante y después de la cirugía, por lo que son un factor de demora en sí mismo. Retirar estos fármacos, a su vez, puede aumentar el riesgo de IAM (64). Por este motivo, es muy importante conocer bien los beneficios y perjuicios de la retirada de antiagregantes. Por el momento, se ha demostrado que existe mayor riesgo de sangrado en los pacientes antiagregados (65), pero el sangrado no se traduce tan claramente en un aumento del riesgo mortal. Por lo tanto, la decisión de retrasar la cirugía en base al tratamiento previo de los pacientes debería evaluarse individualmente, según el riesgo de cada complicación. Mas-Atance *et al.* (60) sugiere una tendencia a que los pacientes demorados sufren de más mortalidad, que sin embargo no resulta estadísticamente significativo en su análisis multivariante. Tampoco se encontró un resultado significativo en otros estudios similares (7,66). Por el lado contrario, resultados de dos metaanálisis sostienen que retrasar la cirugía sí que aumenta la mortalidad (34,65). El trabajo

que probablemente constituye la mayor evidencia en esta línea es el meta-análisis elaborado por Yang *et al.* (65) que desmiente la necesidad de postponer la cirugía por el efecto de los antiagregantes en estos pacientes. En definitiva, aún no está definida la influencia real de la demora sobre la mortalidad, y es necesario continuar los estudios en esta dirección para obtener una conclusión.

Estos tres factores, de manera independiente, se asocian con mayor mortalidad, y los pacientes antiagregados se asocian a una mayor prevalencia de las variables arriba mencionadas. Sin embargo, sorprende que los ancianos antiagregados, que suelen recibir tratamiento antiagregante como consecuencia de una patología subyacente (enfermedades vasculares principalmente), y que, por lo tanto, tienden a ser pacientes que se encuentran en un estado de salud más precario y a sufrir más demora respecto a aquellos no tratados, no tengan una tasa de mortalidad significativamente mayor que la de aquellos no antiagregados. No sólo eso, sino que en el primer mes son de hecho los pacientes no antiagregados los que tienen mayor mortalidad.

Estos resultados podrían sugerir que existe un factor de confusión que altera positivamente nuestro resultado, y que además parece actuar más intensamente en el primer mes post-fractura. Este efecto es particularmente apreciable en el caso del clopidogrel que, sin embargo, dada la pequeña muestra obtenida, precisa de un estudio más extenso.

Una posible explicación del fenómeno hallado se podría encontrar en la teoría inflamatoria, que postula que el envejecimiento está relacionado con un estado proinflamatorio mantenido (44,48,56,58,67). Esta inflamación crónica provoca un estado de estrés continuo sobre el organismo, que poco a poco va perdiendo su reserva funcional, haciendo a los ancianos cada vez más frágiles y más susceptibles de fallecer ante una fractura de cadera (54,56,68). Es conocido que los factores de la inflamación y la cascada de coagulación están altamente interrelacionadas, y que las moléculas que intervienen en una vía, pueden influir en la actividad de la otra (58,69–71). Por tanto, existe la posibilidad de que, manipulando la expresión de las citoquinas inflamatorias a través de la antiagregación, se pueda mejorar el pronóstico de los ancianos tras una fractura de cadera.

Esta teoría no se limita a las fracturas óseas, si no que diversas investigaciones han observado esta relación entre agentes proinflamatorios y diversas enfermedades. El trabajo llevado a cabo por Angiolillo *et al.* relaciona la retirada del clopidogrel con un aumento de factores inflamatorios, en pacientes diabéticos (72). Wyss-Coray *et al.* explica la relación de la enfermedad de Alzheimer con la inflamación, y el uso crónico de agentes antiinflamatorios (50). Finalmente, el estudio PolSenior investiga la relación entre los niveles de IL-6 y PCR con la salud y la fragilidad de los ancianos, siendo los ancianos con valores bajos menos susceptibles a enfermedades cardiovasculares, ictus, DM tipo 2, cáncer, y mejor puntuación en MMSE (73).

Por tanto, los antiagregantes podrían proteger de varias patologías relacionadas con la inflamación crónica, y ser la causa de que la mortalidad que hemos observado sea menor de la esperada.

### **¿Pueden los antiagregantes disminuir la mortalidad en la fractura de cadera?**

La relación entre antiagregantes y marcadores de la inflamación sigue estudiándose, pero el creciente volumen de artículos parece apoyar esta hipótesis (69,74).

El estudio de Angiolillo *et al.* demuestra que los marcadores PCR y P-selectina aumentan en los pacientes diabéticos al retirar el clopidogrel (72), mientras que Mahmood *et al.* registró un descenso en los niveles de IL-1 $\beta$  y IL-6, en pacientes con vasculopatías tratados con aspirina (71).

Si revisamos la bibliografía disponible, las conclusiones respecto a la asociación antiagregantes-mortalidad son dispares; hay quien sostiene que no hay un aumento del riesgo (61,63,65,75–77), y quien sí (37,62,78). El diseño de la mayoría de estudios hace que se trate el tema de forma indirecta y limitada, y la única conclusión que se pueden extraer es que no hay evidencia de que los antiagregantes se asocien a un aumento de la mortalidad, e incluso se propone que retrasar la cirugía para revertir su efecto puede aumentar el riesgo de eventos tromboembólicos (TEP, TVP, SCA), pero no se puede asegurar que sean factores protectores (61,79,80).

Hay algunos estudios que han investigado esta relación de forma más directa, aunque los resultados crean controversia. Mas-Atance *et al.* concluye que el tratamiento previo con antiagregantes reduce la estancia media hospitalaria en los pacientes con fractura de cadera (60), los trabajos llevados a cabo por Collinge *et al.*, Wordsworth *et al.* y Ueoka *et al.* no detectan aumento de la mortalidad por el tratamiento con antiagregantes (61,63,81), y finalmente, Kragh *et al.*, Agudo *et al.* y Mahmood *et al.* sugieren que la antiagregación sí que podría aumentar la mortalidad (37,62,78).

Por lo tanto, aunque nuestros resultados no muestren una conclusión definitiva, refuerzan los hallazgos de varios estudios recientes que comparten nuestras observaciones. Creemos que profundizar en estas investigaciones es importante porque pueden implicar un cambio en el manejo de estos pacientes.



# Conclusión

En esta investigación se concluye que:

1. Los pacientes previamente tratados con antiagregantes presentaban mayor edad, mayor número de comorbilidades y tiempo de demora quirúrgica incrementado, en comparación con los pacientes no antiagregados.
2. La edad, el número de comorbilidades y la demora quirúrgica, son variables predictoras de un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes que sufren fracturas de cadera.
3. La tasa de mortalidad de los pacientes antiagregados no es significativamente mayor a la mortalidad de los pacientes no antiagregados, cuando lo esperable sería que falleciesen más a causa del peor estado de salud que presentan, la edad más avanzada y la mayor demora.
4. Por lo tanto, a la luz de los resultados obtenidos, se sugiere que la antiagregación puede ser un factor protector de mortalidad en pacientes ancianos con fractura de cadera. Es necesario continuar con la investigación en este campo.

## Anexos

| ESTUDIO                           | RATIO                                   |
|-----------------------------------|---|
| Librero <i>et al.</i> (66)        | 8,3 <i>OR</i> en pacientes de >90 años  |
| Chatterton <i>et al.</i> (39)     | 4,1 <i>OR</i> en pacientes de ≥91 años  |
| Frost <i>et al.</i> (27)          | 8,7 <i>OR</i> en pacientes de >90 años  |
| Sanz-Reig <i>et al.</i> (7)       | 6,3 <i>OR</i> en pacientes de >90 años  |
| Hu <i>et al.</i> (9)              | 2,15 <i>RR</i> en pacientes de >80 años |
| Smith <i>et al.</i> (82)          | 0,42 <i>RR</i> en pacientes de <85 años |
| Guzon-Illescas <i>et al.</i> (18) | 2,48 <i>RR</i> en pacientes de >75 años |
| Navarrete <i>et al.</i> (83)      | 3,77 <i>OR</i> en pacientes >83 años    |

Tabla 1

| ESTUDIO                           | RATIO                     |
|-----------------------------------|---------------------------|
| Hu <i>et al.</i> (9)              | 1,70 <i>RR</i> en varones |
| Sanz-Reig <i>et al.</i> (7)       | 2,6 <i>OR</i> en varones  |
| Belmont <i>et al.</i> (84)        | 2,3 <i>OR</i> en varones  |
| Frost <i>et al.</i> (27)          | 2,4 <i>OR</i> en varones  |
| Chatterton <i>et al.</i> (39)     | 2,0 <i>OR</i> en varones  |
| Librero <i>et al.</i> (66)        | 0,52 <i>OR</i> en mujeres |
| Smith <i>et al.</i> (82)          | 0,68 <i>RR</i> en mujeres |
| Guzon-Illescas <i>et al.</i> (18) | 1,33 <i>RR</i> en varones |
| Panula <i>et al.</i> (19)         | 1,55 <i>RR</i> en varones |
| Navarrete <i>et al.</i> (83)      | 4,59 <i>OR</i> en varones |

Tabla 2

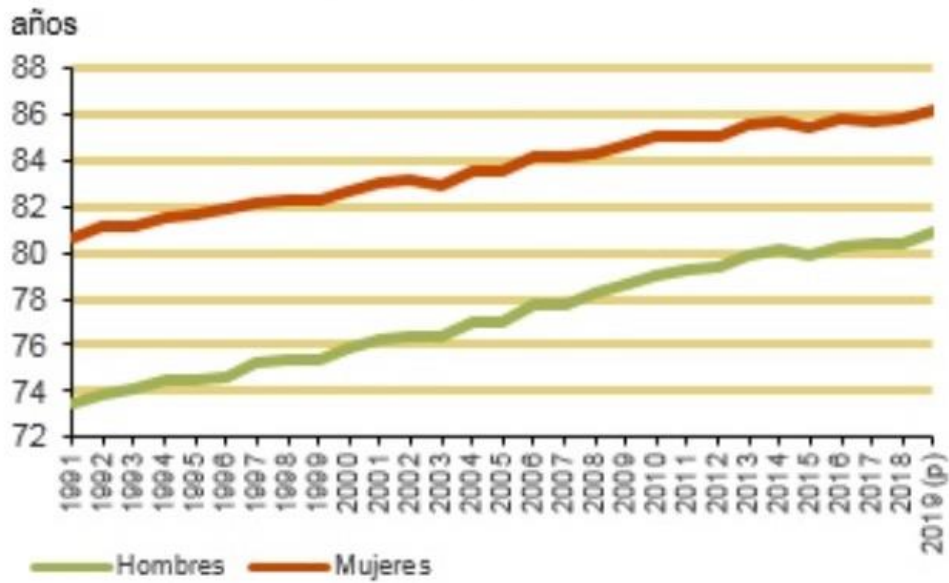
| COMORBILIDAD       | RATIO                                   |
|--------------------|---|
| Patología cardiaca | <i>OR</i> 2,9 (84)<br><i>OR</i> 6,2 (7) |

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
|                                     | <i>RR</i> 3,02 (27)<br><i>RR</i> 2,50 (18)   |
| Patología pulmonar                  | <i>OR</i> 3,9 (85)<br><i>RR</i> 5,44 (19)<br><i>RR</i> 1,46 (18)   |
| Patología hepática                  | <i>RR</i> 4,75 (27)<br><i>RR</i> 3,25 (18)   |
| Patología renal                     | <i>OR</i> 6,7 (84)<br><i>OR</i> 6,7 (85)<br><i>RR</i> 1,87 (18)  |
| Patología reumática                 | <i>OR</i> 73,4 intervalo 13,1–410,1 (7)  |
| Patología vascular                  | <i>RR</i> 2,76 (19)  |
| Patología digestiva                 | <i>RR</i> 8,43 (19)  |
| Déficit cognitivo                   | <i>RR</i> 3,05 (19)<br><i>RR</i> 1,91 (82)<br><i>RR</i> 1,78 (9)<br><i>RR</i> 1,41 (86)<br><i>RR</i> 1,46 (18) |
| Institucionalización previa         | <i>RR</i> 0,57 (82)<br><i>RR</i> 1,48 (18)   |
| Diabetes                            | <i>RR</i> 1,11 (18)<br><i>RR</i> 1,44 (9)<br><i>OR</i> 1,4 (84)<br><i>OR</i> 2,1 (85)                          |
| Dependencia                         | <i>RR</i> 0,13 (82)  |
| Malignidad                          | <i>OR</i> 79,4 intervalo 9,1–619,1 (7)<br><i>OR</i> 3,7 (85)<br><i>RR</i> 2,53 (19)                            |
| Grado ASA ≥3                        | <i>OR</i> 4,16 (39)<br><i>RR</i> 0,44 (82)<br><i>RR</i> 1,73 (9)   |
| Charlson comorbidity index (ICC) >2 | <i>OR</i> 1,33 (24)<br><i>RR</i> 0,59 (82)   |

|                           |                                   |
|---------------------------|-----------------------------------|
|                           | RR 1,98 (18)                      |
| Shock                     | OR 3,7 (84)                       |
| Asma                      | OR 101,3 intervalo 12,0–851,5 (7) |
| No antiagregantes previos | OR 150,6 intervalo 4,7–4814,7 (7) |

Tabla 3

### Evolución de la esperanza de vida al nacimiento



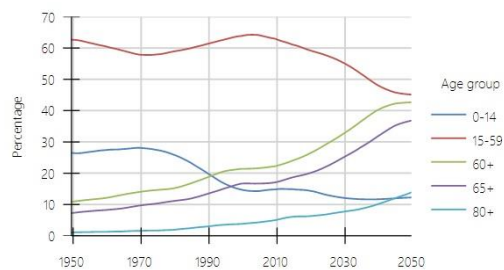
(p) Datos provisionales

Fuente: Indicadores demográficos básicos. INE

### Ilustración 1 (2)

#### Population by age group (percentage)

| Age   | 1950 | 2019 | 2030 | 2050 |
|-------|------|------|------|------|
| 0-14  | 26.5 | 14.6 | 12.1 | 12.2 |
| 15-59 | 62.7 | 59.7 | 55.3 | 45.1 |
| 60+   | 10.8 | 25.7 | 32.6 | 42.7 |
| 65+   | 7.2  | 19.6 | 25.0 | 36.8 |
| 80+   | 1.0  | 6.2  | 7.7  | 13.9 |



### Ilustración 2 (3)

### Función de supervivencia

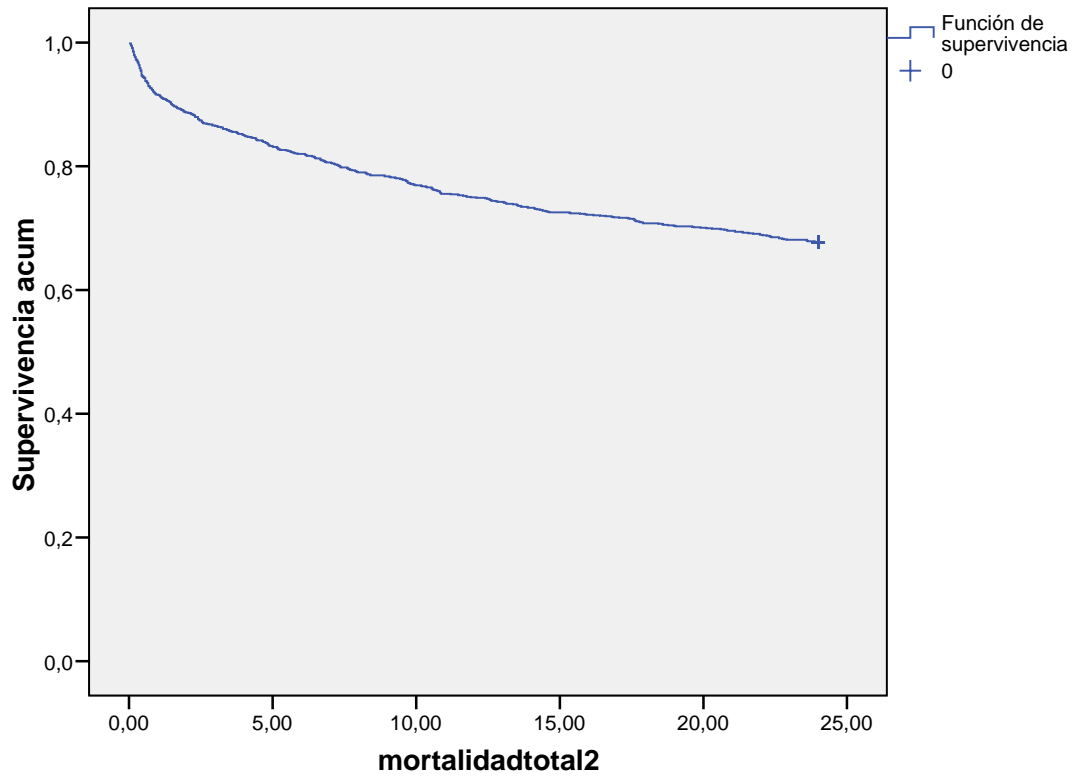


Ilustración 3

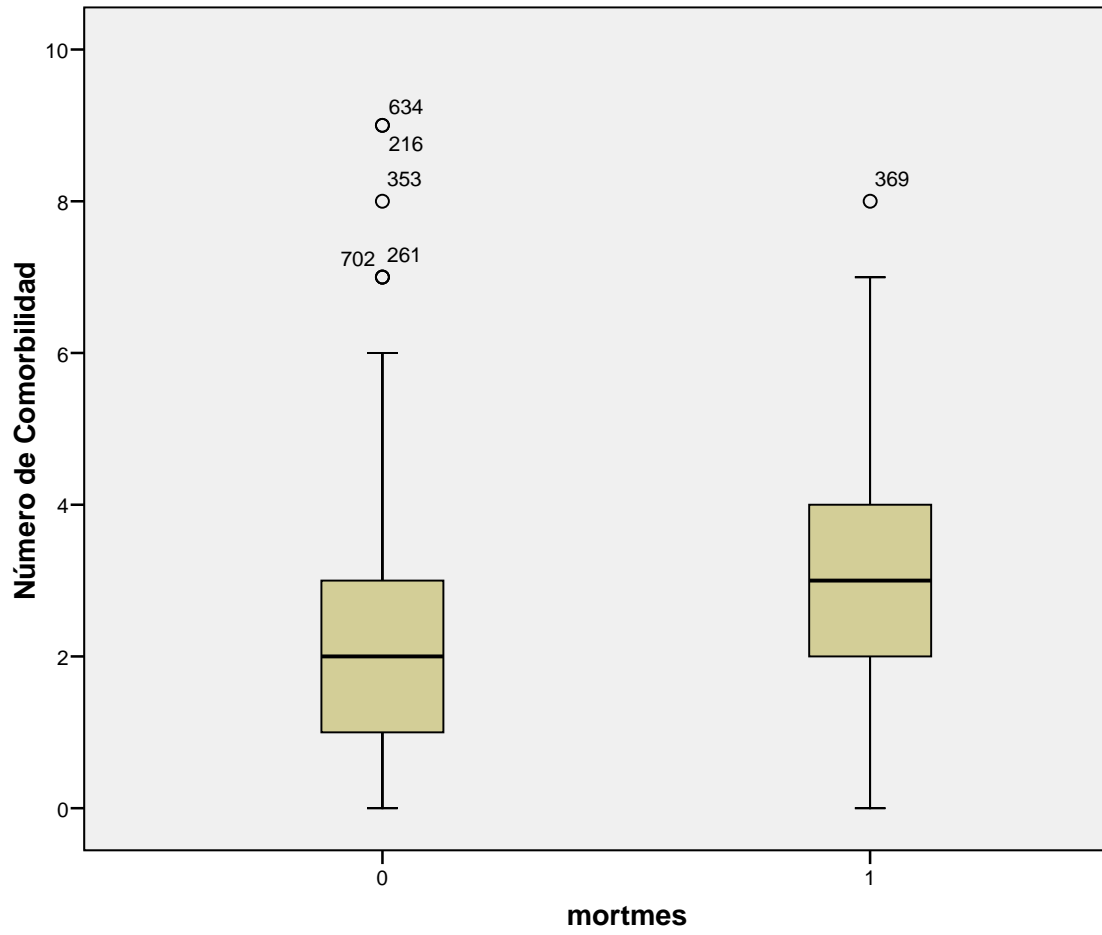


Ilustración 4

### Funciones de supervivencia

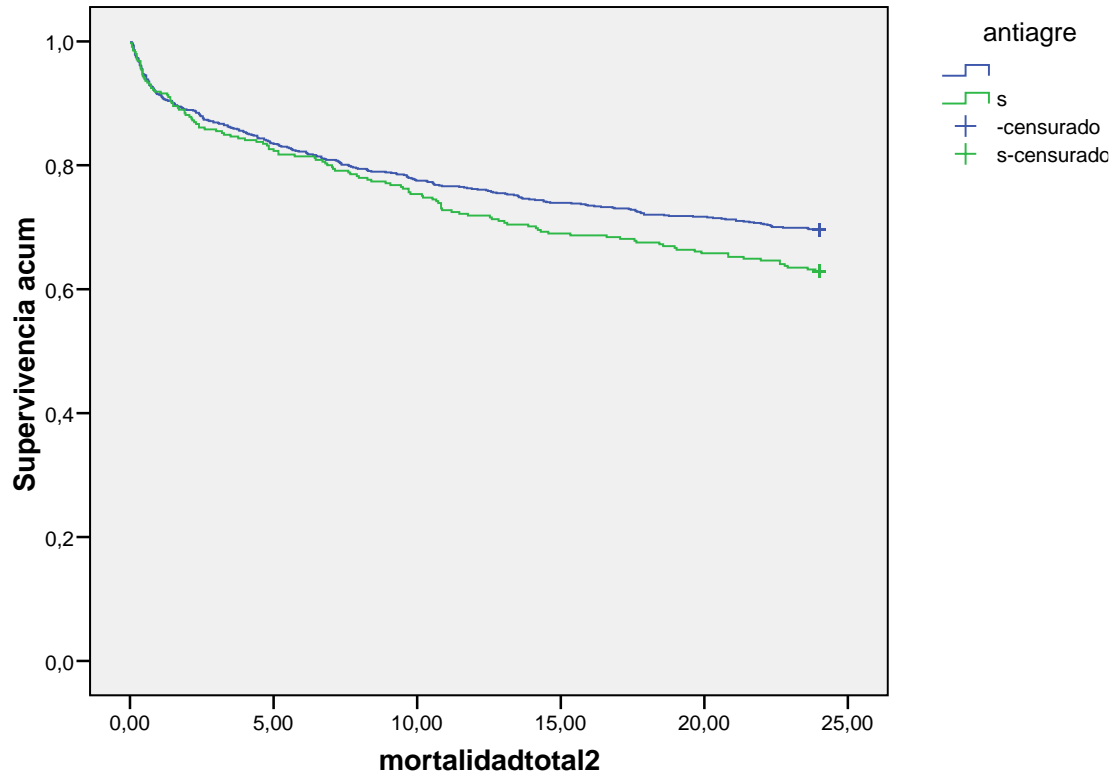


Ilustración 5

### Funciones de supervivencia

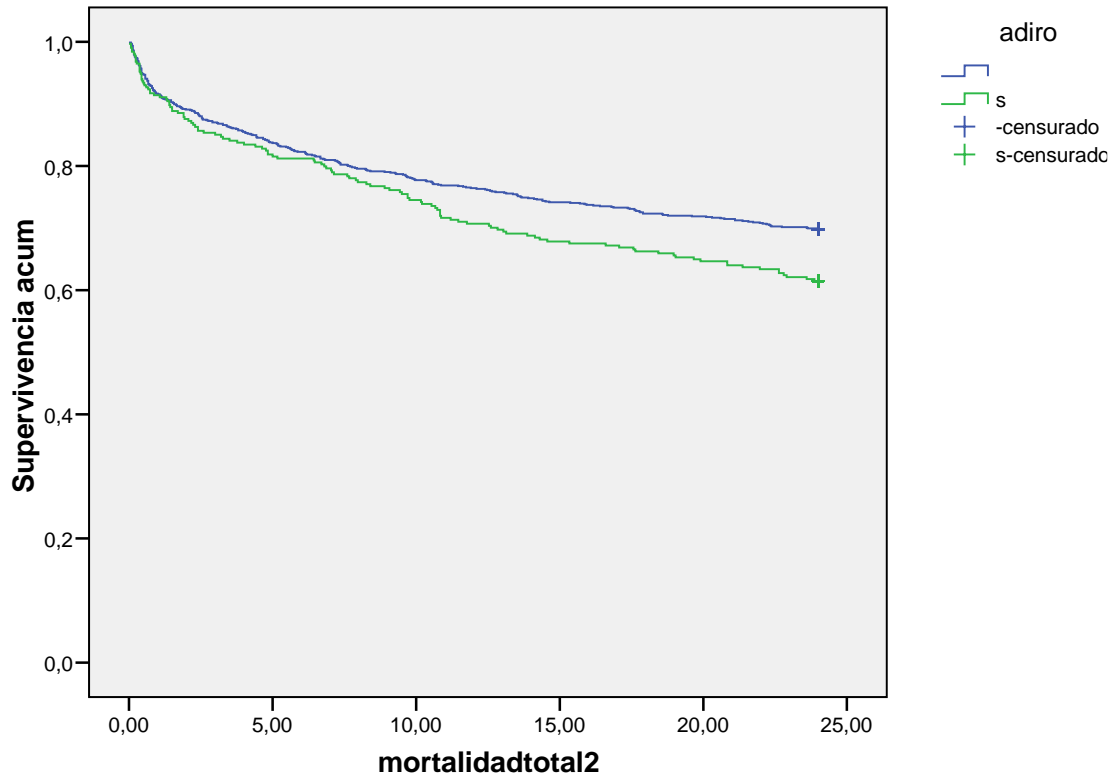


Ilustración 6



### Funciones de supervivencia

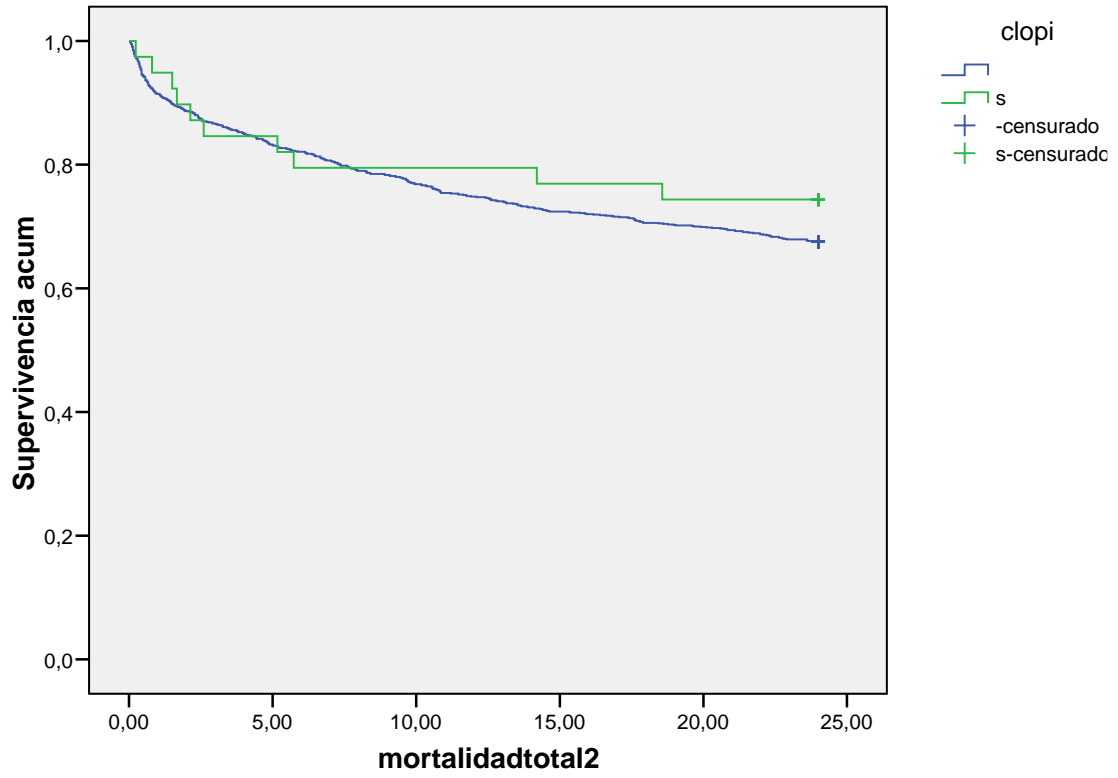


Ilustración 7

## Bibliografía

1. Blanco Rubio N, Albareda Albareda J. Factores de riesgo de mortalidad y recuperación funcional en pacientes ancianos intervenidos de fractura de cadera [Internet]. Universidad de Zaragoza; 2013. Available from: <https://zaguan.unizar.es/record/47394>
2. Esperanza de vida [Internet]. [cited 2021 Feb 6]. Available from: [https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pagename=ProductosYServicios/PYSLayout)
3. Profiles of Ageing 2019 [Internet]. [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://population.un.org/ProfilesOfAgeing2019/index.html>
4. Escalona Quirós E. Fractura de cadera en el paciente anciano en España. Revisión sistemática de las principales complicaciones y costes asociados a las mismas [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <http://repositori.upf.edu/handle/10230/45763>
5. Zanker J, Duque G. Rapid Geriatric Assessment of Hip Fracture. Vol. 33, Clinics in Geriatric Medicine. W.B. Saunders; 2017. p. 369–82.
6. Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, Huang A, Paterson JM, Nathens AB, et al. Association between wait time and 30-day mortality in adults undergoing hip fracture surgery. JAMA - J Am Med Assoc [Internet]. 2017 Nov 28 [cited 2021 Feb 9];318(20):1994–2003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29183076/>
7. Sanz-Reig J, Salvador Marín J, Ferrández Martínez J, Orozco Beltrán D, Martínez López JF, Quesada Rico JA. Prognostic factors and predictive model for in-hospital mortality following hip fractures in the elderly. Chinese J Traumatol - English Ed [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2021 Feb 9];21(3):163–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29784590/>
8. Ojeda-Thies C, Sáez-López P, Currie CT, Tarazona-Santalbina FJ, Alarcón T, Muñoz-Pascual A, et al. Spanish National Hip Fracture Registry (RNFC): analysis of its first annual report and international comparison with other established registries. Osteoporos Int [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 9];30(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30904929/>
9. Hu F, Jiang C, Shen J, Tang P, Wang Y. Preoperative predictors for mortality following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 43, Injury. Injury; 2012 [cited 2021 Feb 10]. p. 676–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21683355/>
10. White BL, Fisher WD, Laurin CA. Rate of mortality for elderly patients after fracture of the hip in the 1980's. J Bone Jt Surg - Ser A. 1987;69(9):1335–40.
11. Magaziner J, Simonsick EM, Kashner TM, Hebel JR, Kenzora JE. Survival experience of aged hip fracture patients. Am J Public Health. 1989;79(3):274–8.
12. Kilci O, Un C, Sacan O, Gamli M, Baskan S, Baydar M, et al. Postoperative Mortality after Hip Fracture Surgery: A 3 Years Follow Up. Elsalanty ME, editor. PLoS One [Internet]. 2016 Oct 27 [cited 2021 Feb 9];11(10):e0162097. Available from:

- <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0162097>
13. von Friesendorff M, McGuigan FE, Wizert A, Rogmark C, Holmberg AH, Woolf AD, et al. Hip fracture, mortality risk, and cause of death over two decades. *Osteoporos Int* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Feb 9];27(10):2945–53. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00198-016-3616-5>
  14. Haleem S, Lutchman L, Mayahi R, Grice JE, Parker MJ. Mortality following hip fracture: Trends and geographical variations over the last 40 years. *Injury*. 2008 Oct 1;39(10):1157–63.
  15. Downey C, Kelly M, Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture - a systematic review [Internet]. Vol. 10, *World Journal of Orthopaedics*. Baishideng Publishing Group Co; 2019 [cited 2021 Feb 9]. p. 166–75. Available from: </pmc/articles/PMC6428998/>
  16. Bülow E, Cnudde P, Rogmark C, Rolfson O, Nemes S. Low predictive power of comorbidity indices identified for mortality after acute arthroplasty surgery undertaken for femoral neck fracture. *Bone Jt J* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2021 Feb 10];101B(1):104–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30601054/>
  17. González-Montalvo JI, Alarcón T, Hormigo Sánchez AI. ¿por qué fallecen los pacientes con fractura de cadera? Vol. 137, *Medicina Clinica*. Elsevier Doyma; 2011. p. 355–60.
  18. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: Incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2019 Jul 4 [cited 2021 Feb 11];14(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31272470/>
  19. Panula J, Pihlajamäki H, Mattila VM, Jaatinen P, Vahlberg T, Aarnio P, et al. Mortality and cause of death in hip fracture patients aged 65 or older - A population-based study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 10];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21599967/>
  20. Holt G, Smith R, Duncan K, Hutchison JD, Gregori A. Gender differences in epidemiology and outcome after hip fracture: Evidence from the Scottish Hip Fracture Audit. *J Bone Jt Surg - Ser B* [Internet]. 2008 Apr [cited 2021 Feb 10];90(4):480–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18378923/>
  21. Alvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* [Internet]. 2008 Feb [cited 2021 Feb 10];42(2):278–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037366/>
  22. Dobson GP. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away [Internet]. Vol. 81, *International Journal of Surgery*. Elsevier Ltd; 2020 [cited 2021 Feb 15]. p. 47–54. Available from: </pmc/articles/PMC7388795/>
  23. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 [cited 2021 Feb 10];40(5):373–83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3558716/>
  24. Neuhaus V, King J, Hageman MG, Ring DC. Charlson comorbidity indices

- and in-hospital deaths in patients with hip fractures trauma. *Clin Orthop Relat Res* [Internet]. 2013 [cited 2021 Feb 10];471(5):1712–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23179125/>
25. Maxwell MJ, Moran CG, Moppett IK. Development and validation of a preoperative scoring system to predict 30 day mortality in patients undergoing hip fracture surgery. *Br J Anaesth* [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 11];101(4):511–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18723517/>
  26. Wiles MD, Moran CG, Sahota O, Moppett IK. Nottingham Hip Fracture Score as a predictor of one year mortality in patients undergoing surgical repair of fractured neck of femur. *Br J Anaesth* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 15];106(4):501–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21278153/>
  27. Frost SA, Nguyen ND, Black DA, Eisman JA, Nguyen T V. Risk factors for in-hospital post-hip fracture mortality. *Bone* [Internet]. 2011 Sep [cited 2021 Feb 10];49(3):553–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21689802/>
  28. Daugaard CL, Jorgensen HL, Riis T, Lauritzen JB, Duus BR, Van Der Mark S. Is mortality after hip fracture associated with surgical delay or admission during weekends and public holidays? A retrospective study of 38,020 patients. *Acta Orthop* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 11];83(6):609–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23140106/>
  29. Shiga T, Wajima Z, Ohe Y. Is operative delay associated with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Can J Anesth* [Internet]. 2008 [cited 2021 Feb 11];55(3):146–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18310624/>
  30. Nyholm AM, Gromov K, Palm H, Brix M, Kallemsen T, Troelsen A, et al. 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 Jt Surg - Am Vol* [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 11];97(16):1333–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26290084/>
  31. Castronuovo E, Pezzotti P, Franzo A, Di Lallo D, Guasticchi G. Early and late mortality in elderly patients after hip fracture: A cohort study using administrative health databases in the Lazio region, Italy. *BMC Geriatr* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 11];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21819551/>
  32. Lizaur-Utrilla A, Martinez-Mendez D, Collados-Maestre I, Miralles-Muñoz FA, Marco-Gomez L, Lopez-Prats FA. Early surgery within 2 days for hip fracture is not reliable as healthcare quality indicator. *Injury* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2021 Feb 11];47(7):1530–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27168082/>
  33. Nordström P, Gustafson Y, Michaëlsson K, Nordström A. Length of hospital stay after hip fracture and short term risk of death after discharge: A total cohort study in Sweden. *BMJ* [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2021 Feb 11];350. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25700551/>
  34. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S, Guyatt GH, Schemitsch E,

- DeBeer J, et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: Systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 182, CMAJ. Canadian Medical Association; 2010 [cited 2021 Feb 11]. p. 1609–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20837683/>
35. Sánchez-Crespo MR, Bolloque R, Pascual-Carra A, Pérez-Aguilar MD, Rubio-Lorenzo M, Alonso-Aguirre MA, et al. Relationship between one-year mortality in hip fractures and surgical delay. *Rev Española Cirugía Ortopédica y Traumatol (English Ed)*. 2010 Jan 1;54(1):34–8.
  36. Moran CG, Wenn RT, Sikand M, Taylor AM. Early mortality after hip fracture: Is delay before surgery important? *J Bone Jt Surg - Ser A* [Internet]. 2005 Mar [cited 2021 Feb 11];87(3):483–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15741611/>
  37. Agudo Quiles M, Sanz-Reig J, Alcalá-Santaella Oria de Rueca R. Antiagregación en pacientes con fractura subcapital desplazada de fémur tratados con prótesis parcial cementada. Estudio de complicaciones y mortalidad. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2015 Mar 1;59(2):104–11.
  38. Maheshwari R, Acharya M, Monda M, Pandey R. Factors influencing mortality in patients on antiplatelet agents presenting with proximal femoral fractures. *J Orthop Surg (Hong Kong)* [Internet]. 2011 [cited 2021 Feb 15];19(3):314–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184161/>
  39. Chatterton BD, Moores TS, Ahmad S, Cattell A, Roberts PJ. Cause of death and factors associated with early in-hospital mortality after hip fracture. *Bone Jt J* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2021 Feb 10];97-B(2):246–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25628290/>
  40. Alzahrani K, Gandhi R, Davis A, Mahomed N. In-hospital mortality following hip fracture care in southern Ontario. *Can J Surg* [Internet]. 2010 [cited 2021 Feb 10];53(5):294–8. Available from: </pmc/articles/PMC2947119/>
  41. Guay J, Parker MJ, Gajendragadkar PR, Kopp S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults [Internet]. Vol. 2016, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2016 [cited 2021 Feb 15]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26899415/>
  42. Chen DX, Yang L, Ding L, Li SY, Qi YN, Li Q. Perioperative outcomes in geriatric patients undergoing hip fracture surgery with different anesthesia techniques: A systematic review and meta-analysis. *Med (United States)* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 15];98(49). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31804347/>
  43. Cary MP, Zhuang F, Draelos RL, Pan W, Amarasekara S, Douthit BJ, et al. Machine Learning Algorithms to Predict Mortality and Allocate Palliative Care for Older Patients With Hip Fracture. *J Am Med Dir Assoc* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2021 Feb 15];22(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33132014/>
  44. Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* [Internet]. New York Academy of Sciences; 2000 [cited 2021 Feb 17]. p. 244–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10911963/>
  45. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *Journals Gerontol Ser*

- A Biol Sci Med Sci [Internet]. 2014 Jun 1 [cited 2021 Feb 16];69(Suppl 1):S4–9. Available from:  
<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glu057>
46. Fleit HB. Chronic Inflammation. In: Pathobiology of Human Disease: A Dynamic Encyclopedia of Disease Mechanisms [Internet]. Elsevier Inc.; 2014 [cited 2021 Feb 17]. p. 300–14. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493173/>
  47. Chang H, Wang X, Yang S. miR-350-3p Contributes to Age-Associated Impairment of IL-6 Production by Macrophages. Immunol Invest [Internet]. 2018 Nov 17 [cited 2021 Feb 17];47(8):790–800. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30260716/>
  48. Zabielska P, Wieder-Huszla S, Karakiewicz B, Skonieczna-Żydecka K, Lubkowska A, Jurczak A. Analysis of the levels of inflammatory parameters in persons over the age of 90. Exp Gerontol [Internet]. 2021 Feb 13 [cited 2021 Feb 18];111278. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S053155652100053X>
  49. Jabłońska MK. Subliminal Chronic Inflammation – Cause or Consequence of Disease and Aging? Pielęgniarstwo i Zdr Publiczne Nurs Public Heal [Internet]. 2015 [cited 2021 Feb 18];5(1):73–9. Available from:  
<http://www.pzp.umed.wroc.pl/en/article/2015/5/1/73/>
  50. Wyss-Coray T, Rogers J. Inflammation in Alzheimer disease-A brief review of the basic science and clinical literature. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 17];2(1). Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315714/>
  51. Crotti G, Gianfagna F, Bonaccio M, Di Castelnuovo A, Costanzo S, Persichillo M, et al. Body Mass Index and Mortality in Elderly Subjects from the Moli-Sani Study: A Possible Mediation by Low-Grade Inflammation? Immunol Invest [Internet]. 2018 Nov 17 [cited 2021 Feb 17];47(8):774–89. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30422032/>
  52. Knopp P, Miles A, Webb TE, Mcloughlin BC, Mannan I, Raja N, et al. Presenting features of COVID-19 in older people: relationships with frailty, inflammation and mortality. Eur Geriatr Med [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Feb 17];11(6):1089–94. Available from:  
<https://doi.org/10.1007/s41999-020-00373-4>
  53. Farr JN, Khosla S. Cellular senescence in bone. Bone [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2021 Feb 18];121:121–33. Available from:  
</pmc/articles/PMC6485943/>
  54. Saribal D, Hocaoglu-Emre FS, Erdogan S, Bahtiyar N, Caglar Okur S, Mert M. Inflammatory cytokines IL-6 and TNF- $\alpha$  in patients with hip fracture. Osteoporos Int [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Feb 5];30(5):1025–31. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30701344/>
  55. Sedlář M, Kvasnička J, Krška Z, Tománková T, Linhart A. Early and subacute inflammatory response and long-term survival after hip trauma and surgery. Arch Gerontol Geriatr [Internet]. 2015 May 1 [cited 2021 Feb 19];60(3):431–6. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25704919/>
  56. Sun T, Wang X, Liu Z, Chen X, Zhang J. Plasma concentrations of pro-

- and anti-inflammatory cytokines and outcome prediction in elderly hip fracture patients. *Injury* [Internet]. 2011 Jul [cited 2021 Feb 6];42(7):707–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21349515/>
57. Temiz A, Ersözlü S. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio and postoperative mortality in elderly patients with hip fracture. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg* [Internet]. 2019 [cited 2021 Feb 19];25(1):71–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30742290/>
  58. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, Coagulation, and the Pathway to Frailty [Internet]. Vol. 122, *American Journal of Medicine*. NIH Public Access; 2009 [cited 2021 Feb 19]. p. 605–13. Available from: </pmc/articles/PMC5999023/>
  59. Villalba Saorín AJ, Gómez Vallejo J. Antiagregantes y fractura de cadera.
  60. Mas-Atance J, Marzo-Alonso C, Matute-Crespo M, Trujillano-Cabello JJ, Català-Tello N, de Miguel-Artal M, et al. Estudio comparativo aleatorizado de la intervención quirúrgica temprana frente a la demorada en los pacientes con fractura de cadera tratados con antiagregantes plaquetarios. Determinación de la agregabilidad plaquetaria y el sangrado perioperatorio, y la. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* [Internet]. 2013 Jul [cited 2021 Feb 8];57(4):240–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23885649/>
  61. Collinge CA, Kelly KC, Little B, Weaver T, Schuster RD. The effects of clopidogrel (Plavix) and other oral anticoagulants on early hip fracture surgery. *J Orthop Trauma* [Internet]. 2012 Oct [cited 2021 Feb 6];26(10):568–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22441640/>
  62. Kragh AM, Waldén M, Apelqvist A, Wagner P, Atroshi I. Bleeding and first-year mortality following hip fracture surgery and preoperative use of low-dose acetylsalicylic acid: An observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. 2011 Dec 7 [cited 2021 Feb 6];12(1):254. Available from: <http://bmcmsculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2474-12-254>
  63. Ueoka K, Sawaguchi T, Goshima K, Shigemoto K, Iwai S, Nakanishi A. The influence of pre-operative antiplatelet and anticoagulant agents on the outcomes in elderly patients undergoing early surgery for hip fracture. *J Orthop Sci* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Feb 6];24(5):830–5. Available from: <http://www.journaloforthopaedicscience.com/article/S0949265819300065/fulltext>
  64. Ferrari E, Benhamou M, Cerboni P, Marcel B. Coronary syndromes following aspirin withdrawal: A special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2005 Feb 1 [cited 2021 May 3];45(3):456–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15680728/>
  65. Yang Z, Ni J, Long Z, Kuang L, Gao Y, Tao S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2020 Mar 12 [cited 2021 Feb 22];15(1):1–14. Available from: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s13018-020-01624-7>
  66. Librero J, Peiró S, Leutscher E, Merlo J, Bernal-Delgado E, Ridao M, et al. Timing of surgery for hip fracture and in-hospital mortality: A

- retrospective population-based cohort study in the Spanish National Health System. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2012 [cited 2021 Feb 10];12(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22257790/>
67. Kirkwood KL. Inflammaging [Internet]. Vol. 47, *Immunological Investigations*. Taylor and Francis Ltd; 2018 [cited 2021 Feb 16]. p. 770–3. Available from: <https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iimm20>
  68. Norring-Agerskov D, Bathum L, Pedersen OB, Abrahamsen B, Lauritzen JB, Jørgensen NR, et al. Biochemical markers of inflammation are associated with increased mortality in hip fracture patients: the Bispebjerg Hip Fracture Biobank. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2019 Dec 1 [cited 2021 Feb 6];31(12):1727–34. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-019-01140-7>
  69. Steinhubl SR, Badimon JJ, Bhatt DL, Herbert JM, Lüscher T. Clinical evidence for anti-inflammatory effects of antiplatelet therapy in patients with atherothrombotic disease. *Vasc Med* [Internet]. 2007 [cited 2021 Feb 22];12(2):113–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17615799/>
  70. Levi M, Van Der Poll T. Two-way interactions between inflammation and coagulation. Vol. 15, *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier; 2005. p. 254–9.
  71. Mahmood MM, Abdlwahid M, Mohammed Mahmood M, Albayati AF. Reflections of the Anti-inflammatory Properties of Aspirin on Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus-related Pathological Markers. *Syst Rev Pharm* [Internet]. 2020 [cited 2021 Feb 22];11(7):393–5. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/343834433>
  72. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. *Diabetes* [Internet]. 2006 Mar 1 [cited 2021 Feb 22];55(3):780–4. Available from: <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/55/3/780>
  73. Puzianowska-Kuźnicka M, Owczarż M, Wieczorowska-Tobis K, Nadrowski P, Chudek J, Slusarczyk P, et al. Interleukin-6 and C-reactive protein, successful aging, and mortality: The PolSenior study. *Immun Ageing* [Internet]. 2016 Jun 3 [cited 2021 Feb 18];13(1). Available from: </pmc/articles/PMC4891873/>
  74. Muhlestein JB. Effect of antiplatelet therapy on inflammatory markers in atherothrombotic patients [Internet]. Vol. 103, *Thrombosis and Haemostasis*. *Thromb Haemost*; 2010 [cited 2021 Feb 22]. p. 71–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20062914/>
  75. Ghanem ES, Richard RD, Wingert NCH, Gotoff JR, Graham JH, Bowen TR. Preoperative Use of Clopidogrel Does Not Affect Outcomes for Femoral Neck Fractures Treated With Hemiarthroplasty. *J Arthroplasty* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Feb 22];32(7):2171–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28262456/>
  76. Jang C-Y, Kwak D-K, Kim D-H, Lee H-M, Hwang J-H, Yoo J-H. Perioperative antiplatelet in elderly patients aged over 70 years treated with proximal femur fracture: continue or discontinue? *BMC*



- Musculoskelet Disord [Internet]. 2019 Dec 25 [cited 2021 Feb 22];20(1):124. Available from: <https://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-019-2504-5>
77. Yoo MS, Zhu S, Jiang S fang, Hammer HL, McBride WJ, McCarthy CM, et al. Association of Reversal of Anticoagulation Preoperatively on 30-Day Mortality and Outcomes for Hip Fracture Surgery. *Am J Med*. 2020 Aug 1;133(8):969-975.e2.
  78. Mahmood A, Thornton L, Whittam DG, Maskell P, Hawkes DH, Harrison WJ. Pre-injury use of antiplatelet and anticoagulations therapy are associated with increased mortality in a cohort of 1038 hip fracture patients. *Injury*. 2021;
  79. Schuetze K, Eickhoff A, Dehner C, Gebhard F, Richter PH. Impact of oral anticoagulation on proximal femur fractures treated within 24 h – A retrospective chart review. *Injury*. 2019 Nov 1;50(11):2040–4.
  80. Doleman B, Moppett IK. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2021 Feb 22];46(6):954–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25818054/>
  81. Wordsworth DR, Halsey T, Griffiths R, Parker MJ. Clopidogrel has no effect on mortality from hip fracture. *Injury* [Internet]. 2013 Jun [cited 2021 Feb 22];44(6):743–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23290871/>
  82. Smith T, Pelpola K, Ball M, Ong A, Myint PK. Pre-operative indicators for mortality following hip fracture surgery: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 10];43(4):464–71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24895018/>
  83. Navarrete FE, Baixauli F, Fenollosa B, Jolín T. Hip fractures in the elderly: mortality predictive factors at one year from surgery. *Rev Española Cirugía Ortopédica y Traumatol (English Ed)*. 2009 Jul 1;53(4):237–41.
  84. Belmont PJ, Garcia EJ, Romano D, Bader JO, Nelson KJ, Schoenfeld AJ. Risk factors for complications and in-hospital mortality following hip fractures: A study using the National Trauma Data Bank. *Arch Orthop Trauma Surg* [Internet]. 2014 [cited 2021 Feb 10];134(5):597–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24570142/>
  85. Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures. *J Bone Miner Res* [Internet]. 2005 Mar [cited 2021 Feb 13];20(3):494–500. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15746995/>
  86. Tolppanen AM, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S. Comparison of predictors of hip fracture and mortality after hip fracture in community-dwellers with and without Alzheimer’s disease - Exposure-matched cohort study. *BMC Geriatr* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2021 Feb 10];16(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27908278/>