



Tesis doctoral

Presentada por:

Mar Zaragoza Iranzo, graduada en Farmacia

Dirigida por:

Bernardino Roca Villanueva, profesor asociado de
Medicina de la Universitat Jaume I

Título:

**"Impacto de un programa educativo
sobre nutrición en el estado de salud a
corto, medio y largo plazo en los
pacientes con fractura de cadera"**

Castellón, abril de 2018

Universitat Jaume I

Agradecimientos

A mi director de tesis, el Dr. Bernardino Roca, por su dedicación y ayuda inestimable, sin el cual, no hubiera podido realizar la presente tesis.

Al Jefe de Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón, el Dr. José Antonio Ferrero, por facilitarme la realización de todas las pruebas bioquímicas analizadas en la presente tesis.

A todos mis compañeros del Servicio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón, por enseñarme todo lo que sé.

A mis padres, por todo el esfuerzo realizado para permitirme completar mis estudios y la confianza depositada en todas las decisiones que he tomado.

Índice

Índice.....	5
Resumen.....	10
Introducción.....	14
Preámbulo.....	15
Las fracturas de cadera: un problema sociosanitario de primer orden.....	15
El envejecimiento de la población.....	15
Incidencia.....	16
Mortalidad.....	17
Costes.....	18
Factores de riesgo para producirse fracturas de cadera.....	19
Osteoporosis.....	19
Caídas.....	23
Importancia de los antecedentes personales de fracturas.....	24
Asistencia clínica de las fracturas de cadera.....	24
Anatomía de la articulación de la cadera.....	24
Clasificación de las fracturas de cadera.....	27
Fracturas intracapsulares, o de la cabeza y el cuello femorales.....	28
Fracturas extracapsulares o trocantéreas.....	30
Evaluación clínica.....	31
Diagnóstico.....	32
Principios generales del tratamiento.....	33
Tratamiento quirúrgico.....	35
Complicaciones post-operatorias.....	37
Tratamiento post-quirúrgico.....	38
Estado nutricional y su importancia en las fracturas de cadera.....	38

Impacto de la edad en la composición y el peso corporal.....	38
Indicadores antropométricos del estado nutricional.....	39
Parámetros bioquímicos relacionados con el estado nutricional	41
Malnutrición	43
Desnutrición y fracturas de cadera	43
Sobrepeso y obesidad, y fracturas de cadera.....	45
Requerimientos nutricionales generales de la población anciana	45
Requerimientos nutricionales en función de los grupos de patologías	48
Estrategias para mejorar la nutrición en los pacientes con fractura de cadera.....	50
Objetivo e hipótesis.....	52
Objetivos	53
Principal.....	53
Secundarios.....	53
Hipótesis	54
Hipótesis a comprobar	54
Hipótesis nula	54
Método	55
Diseño del estudio.....	56
Ámbito del estudio.....	56
Centro en el que se realiza	56
Periodo en el que se lleva a cabo.....	57
Investigadores	58
Pacientes del estudio	59
Población de estudio	59
Criterios de inclusión	59
Criterios de exclusión	60

Intervención	60
Intervención y asistencia que se aplica a cada grupo de pacientes	60
Características básicas del programa educativo sobre nutrición	61
Variables de estudio.....	63
Datos sociodemográficos.....	63
Datos clínicos durante el ingreso.....	63
Datos clínicos de seguimiento a medio y largo plazo	64
Consideraciones éticas	65
Recogida y procesamiento de datos	66
Dificultades para llevar a cabo el estudio.....	67
Estadística	67
Cálculo del tamaño de la muestra	67
Aleatorización de pacientes	68
Estadística descriptiva	68
Análisis comparativos bivariantes	68
Análisis de supervivencia.....	69
Análisis multivariante	69
Nivel de significación	69
Tipos de análisis comparativos.....	70
Imputación de datos perdidos.....	70
Resultados	71
Características basales de los pacientes	72
Seguimiento y análisis bivariantes	77
Análisis de supervivencia.....	79
Análisis multivariante.....	81
Discusión.....	84
Características basales de los pacientes	85

Seguimiento, análisis bivariantes y análisis de supervivencia.....	88
Factores relacionados con la mayor supervivencia.....	90
Limitaciones y fortalezas del estudio.....	92
Implicaciones de los resultados del estudio	94
Conclusiones.....	95
Conflictos de interés y financiación	97
Conflictos de interés.....	98
Financiación.....	98
Referencias	99

Resumen

Introducción y objetivo

Las fracturas de cadera son una de las causas más frecuentes de hospitalización y de cirugía urgente en los ancianos.

Con la presente tesis doctoral se pretende profundizar en el conocimiento de las características de los pacientes que sufren dichas fracturas, y determinar el impacto de un programa educativo sobre nutrición en la morbilidad y en la mortalidad a corto, medio y largo plazo, en tales pacientes.

Método

Estudio prospectivo, abierto y comparativo de dos grupos de pacientes asignados aleatoriamente. Ambos grupos son del mismo tamaño. A uno de los grupos se le aplica el programa educativo y al otro grupo no se le aplica intervención alguna.

Se incluye en el estudio a los pacientes que ingresan en el Hospital General Universitario de Castellón, durante un año, por padecer tales fracturas.

Se estudian las variables sociodemográficas básicas, las variables clínicas básicas y los resultados analíticos que habitualmente se determinan en los pacientes con dicha patología.

Se realiza un seguimiento de un año para comparar la mortalidad y el empleo de recursos sanitarios en los dos grupos de pacientes del estudio, para lo cual se usan análisis bivariantes y un análisis de supervivencia.

Se realiza un análisis multivariante para determinar los factores que se asocian con la mayor supervivencia de los pacientes.

Resultados

La mortalidad global acumulada de los pacientes que ingresan por fractura de cadera en el Hospital General Universitario de Castellón es del 2,8 % durante la estancia hospitalaria, del 13,0 % durante los tres primeros meses de seguimiento tras el alta hospitalaria y del 23,2 % durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria.

Durante los tres primeros meses de seguimiento dicha mortalidad tiende a ser menor en el grupo de pacientes a los que se le aplica la intervención educativa ($P = 0,05$).

El análisis de supervivencia muestra una menor mortalidad en los pacientes del grupo al que se le aplica la intervención educativa ($P = 0,01$).

El análisis multivariante muestra una asociación de la mayor supervivencia con las siguientes variables: mayor nivel sérico de albúmina, mayor nivel sérico de fósforo, menor nivel sérico de urea, menor nivel sérico de proteínas totales, menor nivel sérico de fosfatasa alcalina, menor edad, menor estancia hospitalaria y radiografía de tórax normal.

Conclusiones

Un programa educativo sobre nutrición es eficaz para reducir la mortalidad de los pacientes con fractura de cadera a corto, medio y largo plazo.

Encontramos una asociación de la mayor supervivencia con el mayor nivel sérico de fósforo y el menor nivel sérico de proteínas totales.

Introducción

Preámbulo

Las fracturas de cadera son una de las causas más frecuentes de hospitalización y de cirugía urgente en los ancianos, y además en muchos casos conllevan problemas clínicos que van más allá del mero daño ortopédico^{1,2}. Su impacto sobre la funcionalidad y el bienestar de las personas afectadas es considerable³. Y sus repercusiones económicas sobre los sistemas sanitarios son igualmente substanciales^{4,5}.

Con la presente tesis doctoral se pretende profundizar en el conocimiento del impacto de los aspectos nutricionales en la evolución clínica a corto, medio y largo plazo de los pacientes que sufren ese tipo de fractura^{6,7}.

Las fracturas de cadera: un problema sociosanitario de primer orden

El envejecimiento de la población

El envejecimiento de la población es un fenómeno de especial relevancia social debido al descenso de la natalidad y sobre todo a la cada vez mayor esperanza de vida. En los últimos años, la proporción de personas mayores de 65 años en

España ha ido aumentando progresivamente, de modo que ha pasado de suponer un 10,2 % del total de la población en 1975 a un 18,4 % en 2016 ⁸.

Según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) <http://www.ine.es/>, en la actualidad el 25 % de los mayores de 65 años son octogenarios y se estima que en el año 2050 ese porcentaje será superior al 30 % (Figura 1). El género predominante en la vejez es el femenino, ya que supone el 57,1 % de dicha población mayor de 65 años en la actualidad ⁸.

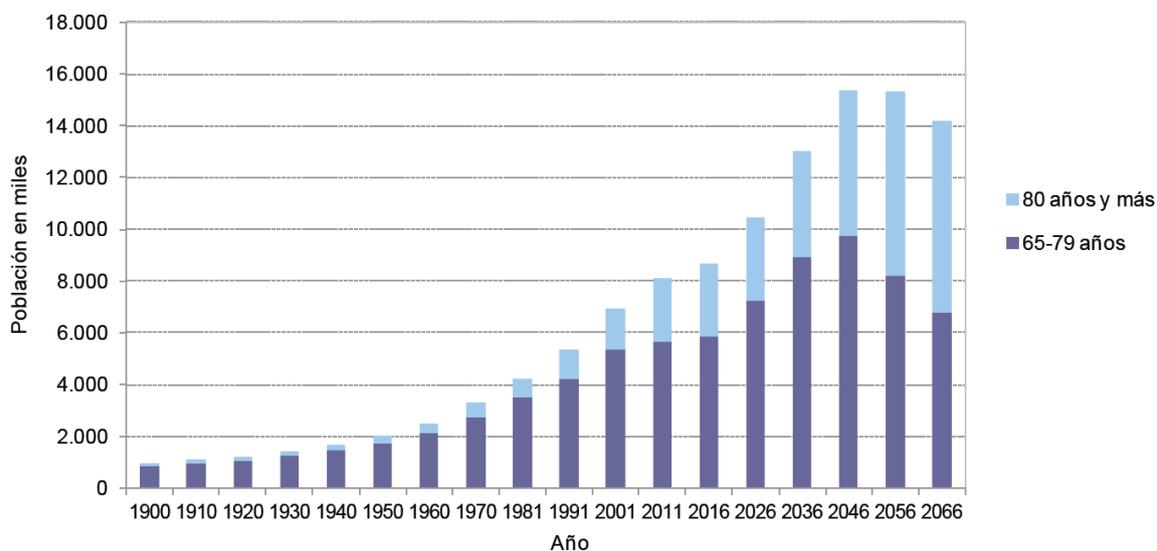


Figura 1. Evolución de la población de edad avanzada en España, 1900 a 2066.

Incidenia

En las últimas décadas, en los países desarrollados, la incidencia de las fracturas de cadera ha ido aumentando progresivamente, como cabe deducir

del envejecimiento constante de la población. No obstante ese aumento se ha frenado substancialmente en los últimos años, presumiblemente debido al amplio uso de los bifosfonatos para prevenir y tratar la osteoporosis ⁹⁻¹². Paradójicamente, el uso prolongado de esos medicamentos se asocia con una rara modalidad de fractura atípica de fémur ¹³.

Se estima que el riesgo absoluto de padecer una fractura de cadera a lo largo de la vida es aproximadamente del 17 % en las mujeres y del 6 % en los hombres.

Según diversos estudios realizados en diferentes países, incluido el nuestro, la incidencia de esas fracturas se sitúa entre las 500 y las 700 por cada 100.000 habitantes y año. Ocurren, la inmensa mayoría de las veces, en personas de más de 65 años y son especialmente frecuentes en mayores de 80 años. Esa incidencia es aproximadamente tres veces superior en mujeres que en hombres, debido fundamentalmente a la mayor tasa de osteoporosis que presentan las mujeres a partir de la menopausia y a su mayor longevidad comparada con la de los hombres ¹⁴. Otros factores que se asocian a una incidencia mayor de fracturas de cadera son la diabetes mellitus y la época invernal comparada con la del resto del año ^{9,15}.

Mortalidad

Las fracturas de cadera constituyen una importante fuente de morbilidad y mortalidad en las personas de edad avanzada ¹⁶. Diferentes estudios muestran que los pacientes que padecen una fractura de cadera presentan una tasa de mortalidad más elevada que la población general de su misma edad y sexo. La

mortalidad intrahospitalaria se sitúa alrededor del 5 %, según datos extraídos del “conjunto mínimo básico de datos” (CMBD), del Sistema Nacional de Salud español ¹⁷. Y la mortalidad en el primer año después de haber sufrido una fractura de cadera oscila entre el 15 y el 30 % ^{5,18}.

La mortalidad varía substancialmente en función de la edad y de la comorbilidad que presente el paciente, y también se correlaciona con otros factores como son la duración de la estancia hospitalaria, el género masculino, y la desnutrición ¹⁹.

Costes

Según un informe elaborado por el Instituto de Información Sanitaria del Ministerio de Sanidad y Política Social español, los costes globales por hospitalizaciones por fractura de cadera ascienden a unos 400 millones de euros al año, lo que supone alrededor del 2,5 % del gasto hospitalario total del país ²⁰.

El coste medio de los pacientes con fractura de cadera se sitúa en más de 9.000 euros al año, lo que supone aproximadamente el doble del coste medio del global de pacientes hospitalizados por todos los motivos ^{5,20}.

Factores de riesgo para producirse fracturas de cadera

Los dos principales factores de riesgo para padecer fracturas de cadera en la población de edad avanzada son la osteoporosis y las caídas ²¹.

Osteoporosis

La osteoporosis es un factor clave en el desarrollo de las fracturas de cadera. La disminución de la densidad mineral ósea que la caracteriza se traduce en una mayor fragilidad de los huesos y, por tanto, en una predisposición a las fracturas.

Su incidencia aumenta con la edad y es más frecuente en las mujeres que en los hombres. Está presente en al menos el 25 % de las mujeres postmenopáusicas.

El diagnóstico se realiza mediante la medición de la densidad mineral ósea. Para ello, la técnica más utilizada es la densitometría o absorciometría de rayos X. Hay otras técnicas como la ultrasonografía cuantitativa y la radiogrametría que son de mayor rapidez que la densitometría, sin embargo, poseen una menor precisión diagnóstica.

La densidad mineral ósea se puede medir en distintas zonas corporales como la columna vertebral o el tercio superior del fémur. Este último es el sitio más adecuado para estimar el riesgo de padecer una fractura de cadera ²².

En función de la densidad mineral ósea se establece el índice T o T-score que representa el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la

densidad mineral ósea media de los adultos jóvenes sanos del mismo sexo. Según esos valores la OMS establece los resultados de normalidad, osteopenia y osteoporosis (Tabla 1).

Tabla 1. Interpretación de los valores del índice T de la densidad mineral ósea.

T-score	Interpretación
> -1 DE	Normalidad
-1 DE a -2,5 DE	Osteopenia
< -2,5 DE	Osteoporosis
Fractura osteoporótica	Osteoporosis establecida

DE, desviación estándar.

También puede utilizarse el índice Z o Z-Score, que representa el número de desviaciones estándar por encima o por debajo de la densidad mineral ósea media de la población sana de la misma edad y el mismo sexo.

Y finalmente existe una herramienta desarrollada por la OMS, denominada FRAX, acrónimo de “Fracture Risk Assessment Tool”, que permite calcular la probabilidad de sufrir una fractura osteoporótica de cadera en los siguientes 10 años. Tal herramienta está disponible de manera gratuita en Internet, en la dirección web <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/index.aspx>, y calcula dicha probabilidad en función de unos datos demográficos y clínicos básicos; no es

imprescindible incluir el resultado de la densitometría ósea, pero con ese dato el resultado obtenido es más fiable ²³.

El riesgo de sufrir una fractura de cadera se incrementa de forma considerable con cada desviación estándar que disminuye la densidad mineral ósea.

La medición de la densidad mineral ósea no debe usarse como técnica de cribado general, sino que está justificada solo cuando hay riesgo de osteoporosis, sobretodo en mujeres mayores de 45 años con fracturas por traumatismos mínimos. También puede estar indicada cuando existe una sospecha radiológica de osteoporosis, en patologías relacionadas con el metabolismo óseo, en pacientes que reciben tratamientos causantes de osteoporosis como corticosteroides o en pacientes con especial riesgo de padecer osteoporosis por cualquier otro motivo ²⁴.

Los principales factores predisponentes para padecer osteoporosis, además de los señalados en el párrafo anterior, son los siguientes ²⁵⁻²⁸:

- Edad: La cantidad de masa ósea va aumentando progresivamente hasta alcanzar un máximo, denominado pico de masa ósea, aproximadamente hacia los 30 años de edad. A partir de ese momento, se produce un descenso lento pero progresivo de dicha masa ósea, de modo que conforme aumenta la edad va incrementándose la fragilidad ósea.
- Género: Las mujeres en general presentan un pico de masa ósea inferior al de los hombres. Además, la pérdida de masa ósea se acentúa especialmente a partir de la menopausia, coincidiendo con la privación hormonal que se produce y la consecuente disminución de

los niveles de estrógenos, esenciales para el correcto mantenimiento del metabolismo óseo.

- Constitución genética. El riesgo de padecer osteoporosis es algo mayor en las personas con antecedentes familiares de la enfermedad.
- Raza: Las mujeres de raza negra presentan una tasa menor de osteoporosis que las de raza blanca y asiática; aquellas tienen un 20 % más de masa ósea a nivel del cuello femoral.
- Peso: Un índice de masa corporal bajo se asocia a una menor masa ósea.
- Calcio: Se trata de un mineral necesario para mantener la correcta homeostasis ósea. Por tanto, cualquier causa de disminución del aporte de calcio al organismo favorece el desarrollo de osteoporosis.
- Exposición a la luz solar: Los rayos ultravioleta solares son necesarios para la síntesis de vitamina D activa, la cual es también necesaria para mantener la correcta homeostasis ósea. Por tanto, la falta de exposición a la luz solar también favorece el desarrollo de osteoporosis.
- Ejercicio físico: La actividad física es necesaria para mantener un correcto metabolismo óseo, por tanto, el sedentarismo favorece el desarrollo de osteoporosis.
- Tabaco: Diversos estudios lo relacionan con la disminución de la masa ósea, debido a que reduce la actividad osteoblástica y dificulta la absorción intestinal de calcio.

- Alcohol: Se trata de un tóxico que dificulta el normal funcionalismo de las células óseas, y además se relaciona con otros factores favorecedores de la osteoporosis, como son el sedentarismo y determinadas carencias nutricionales.
- Café: Aunque se trata de un tema controvertido, algunos estudios sugieren un incremento del riesgo de osteoporosis con el consumo de café. Ello es debido probablemente al aumento de excreción de calcio por las vías urinarias y a la disminución de su absorción intestinal ^{29,30}.

Caídas

La incidencia de caídas aumenta progresivamente con la edad. Aproximadamente un 30 % de las personas mayores de 65 años sufren al menos una caída cada año, mientras que ese porcentaje puede alcanzar el 50 % en las personas mayores de 80 años. Alrededor de un 5 % de estas caídas ocasionan fracturas ³¹. Aproximadamente el 90 % de las fracturas de cadera en las personas de edad avanzada ocurren como consecuencia de caídas producidas mientras se está de pie.

Entre los factores de riesgo de sufrir caídas se encuentran la dificultad para la movilidad, el deterioro cognitivo, los fármacos psicotrópicos e hipotensores, y la patología neuromuscular y osteoarticular ³².

Los principales mecanismos por los cuales se producen fracturas de cadera durante las caídas son los siguientes:

- Traumatismo directo sobre la parte lateral de la cadera al caer.

- Torsión de la cadera: Mientras el pie está plantado y fijo en el suelo, el cuerpo del paciente realiza un movimiento de rotación que provoca la fractura.
- Rotura espontánea del cuello del fémur seguida de caída al suelo.

Importancia de los antecedentes personales de fracturas

Los pacientes que han sufrido una fractura de perfil osteoporótico tienen un riesgo mayor de sufrir otra fractura del mismo perfil, especialmente durante el primer año ³³.

Asistencia clínica de las fracturas de cadera

Anatomía de la articulación de la cadera

La articulación de la cadera, también denominada articulación coxofemoral, une el tronco con las extremidades inferiores (Figuras 2 y 3). Se trata de una enartrosis, formada por la cabeza femoral y la cavidad acetabular del hueso coxal, el cual está compuesto a su vez por el ilion, el pubis y el isquion. Está recubierta por una cápsula articular, con forma de manguito, que se inserta en el hueso coxal y en la cabeza del fémur. Los dos huesos coxales forman la pelvis ósea ³⁴.

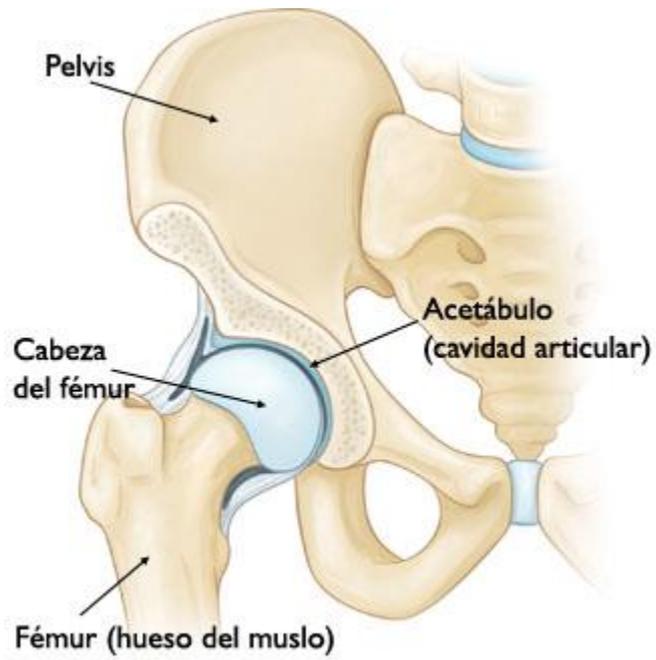


Figura 2. Anatomía de la articulación de la cadera.

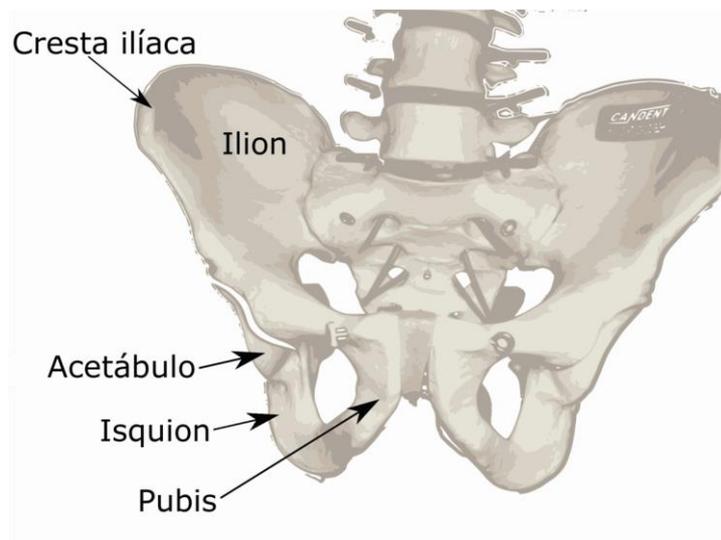


Figura 3. Anatomía de la pelvis ósea.

La articulación de la cadera está dotada de 4 ligamentos o fascículos que se insertan en distintas partes del hueso coxal y el fémur: Ligamento redondo o de la cabeza del fémur, ligamento iliofemoral, ligamento isquiofemoral y ligamento pubofemoral. Además, debido a su condición de articulación multiaxial, puede realizar distintos movimientos como extensión, flexión, abducción, aducción, rotación medial y lateral y circunducción.

La parte más proximal del fémur está constituido por las siguientes regiones anatómicas (Figura 4):

- Cabeza: Parte del fémur que se articula con el hueso coxal. Está recubierta de cartílago articular.
- Cuello: Conecta la cabeza con los trocánteres y tiene una longitud aproximada de 5 cm. Se sitúa dentro de la cavidad articular.
- Macizo trocántereo: Formado por los trocánteres mayor y menor que son prominencias óseas situadas entre la diáfisis y el cuello femoral. El trocánter mayor es externo y superior, mientras que el menor es interno e inferior. Ambos trocánteres son esenciales para la movilidad de la articulación, ya que constituyen puntos de inserción de músculos como el glúteo mediano, los obturadores y los géminos, que se insertan en el trocánter mayor, y el psoas ilíaco, que se inserta en el trocánter menor.

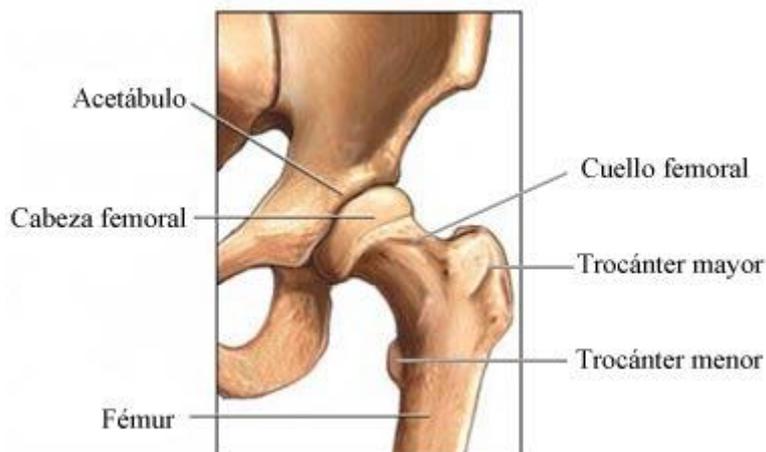


Figura 4. Anatomía del fémur proximal.

La articulación coxofemoral está irrigada principalmente por las ramas circunflejas anterior y posterior de la arteria femoral. Ambas se unen para formar un arco alrededor del cuello femoral y penetran en la epífisis para irrigar la cabeza del fémur. Esta articulación también recibe irrigación proveniente de la arteria obturatriz, rama de la arteria ilíaca externa; aunque el aporte de sangre de esta arteria es mínimo, resulta importante para prevenir la isquemia de la cabeza femoral cuando la circulación de la arteria femoral está comprometida, por ejemplo, en algunos tipos de fractura de cadera.

Clasificación de las fracturas de cadera

Las fracturas de cadera pueden afectar a cualquier hueso de la articulación de la cadera, pero en la inmensa mayoría de casos se trata de fracturas del fémur

proximal ³⁵. En función de su localización anatómica concreta estas fracturas se clasifican en dos grandes grupos:

- Intracapsulares.
- Extracapsulares.

Según diversos estudios, ambos grupos de fracturas se presentan con una incidencia muy similar ³⁶.

Fracturas intracapsulares, o de la cabeza y el cuello femorales

Engloba aquellas fracturas que se encuentran en el interior de la cápsula de la articulación de la cadera, que se inserta por encima de los trocánteres mayor y menor. Pueden comprometer la vascularización, por lo que existe riesgo de necrosis isquémica de la cabeza femoral, ya sea por la rotura de vasos o por la formación de hematomas que impidan el paso de sangre. Se clasifican a su vez en:

- Fracturas de la cabeza femoral: Poco frecuentes debido a que se trata de una zona resistente, por lo que las fracturas a este nivel se producen por traumatismos de alta energía.
- Fracturas del cuello femoral: Se relacionan con la edad de modo que su frecuencia aumenta a partir de los 50 años. En función de la proximidad de la línea de fractura a la cabeza femoral, se subclasifican además en:
 - Fracturas subcapitales: Localizadas en la unión entre la cabeza y el cuello.

- Fracturas transcervicales: Localizadas en la zona central del cuello femoral.
- Fracturas basicervicales: Localizadas en la unión del cuello con el macizo trocantéreo.

Por otra parte, dependiendo de su grado de desplazamiento, y según la clasificación de Garden (Figura 5), las fracturas del cuello femoral pueden ser de:

- Tipo I: Fractura incompleta. El cuello femoral ha impactado dentro de la cabeza femoral en posición de valgo.
- Tipo II: Fractura completa sin desplazamiento.
- Tipo III: Fractura completa con desplazamiento parcial de los fragmentos proximal y distal. Es la más frecuente.
- Tipo IV: Fractura completa con desplazamiento total de los fragmentos proximal y distal.

En los tipos I y II de Garden el cuello se rompe, pero los fragmentos no se desplazan o lo hacen mínimamente, por lo que existe menor riesgo de necrosis, al no dañarse los vasos femorales. En cambio, en los tipos III y IV, sí que existe desplazamiento de los fragmentos, por lo que pueden romperse los vasos con el consecuente aumento del riesgo de necrosis; dicho riesgo es especialmente alto en las fracturas del tipo IV.

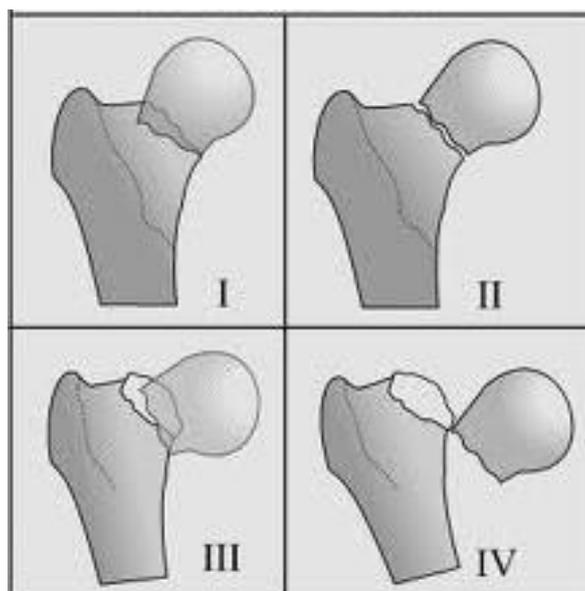


Figura 5. Clasificación de Garden de las fracturas del cuello del fémur.

Fracturas extracapsulares o trocantéreas

Engloban aquellas fracturas que comprenden desde la base del cuello hasta 5 cm por debajo del trocánter menor, incluidas las fracturas de ambos trocánteres. No suelen presentar riesgo de necrosis ya que la región trocantérea se encuentra bien irrigada. En función de la localización de la línea de fractura se clasifican en:

- Fracturas intertrocantéreas: Se producen entre el trocánter mayor y el menor. Se subclasifican en estables o inestables según los criterios de Evans-Jensen, que sirven para determinar tanto el pronóstico como el tratamiento.
- Fracturas pertrocantéreas: Se producen próximas a la línea que une ambos trocánteres.

- Fracturas subtrocantéreas: Se producen en la región que va desde inmediatamente por debajo del trocánter menor hasta 5 cm más debajo. Se producen con traumatismos de alta energía, como por ejemplo en accidentes de tráfico.

Evaluación clínica

Los principales síntomas que presentan los pacientes con fractura de cadera son el dolor local, que suele ser intenso, y la impotencia funcional, que suele imposibilitar la deambulacion. Pero, además, pueden presentar otras muchas manifestaciones clínicas, como son la deshidratación o la rabdomiólisis. Por ello, es necesario evaluar detalladamente a cada paciente que presente este tipo de fractura.

Las guías clínicas establecen que los pacientes con sospecha de fractura de cadera deben ser atendidos lo antes posible y, a poder ser, antes de 4 horas después de producirse la fractura ^{37,38}.

En el área de Urgencias se debe realizar una valoración del paciente que incluya:

- Antecedentes patológicos completos.
- Tratamiento farmacológico previo a la caída.
- Situación basal, que considere los siguientes aspectos:
 - Funcional, con escalas validadas como la de Katz o la de Barthel.
 - Mental, con evaluación del estado cognitivo.

○ Social.

- Detalles sobre la caída: Motivo y circunstancias en las que se ha producido, tiempo que ha permanecido el paciente en el suelo, grado de dolor, etc.
- Constantes vitales: Presión arterial, frecuencia cardíaca, temperatura y saturación de oxígeno.
- Exploración física por aparatos: Hidratación, nutrición, auscultación cardíaca y pulmonar, palpación abdominal, valoración neurológica, etc.
- Petición de analítica básica al laboratorio.
- Estudios radiológicos.
- En la mayoría de casos se recomienda también comenzar cuanto antes con analgesia y fluidoterapia intravenosa, durante la propia evaluación de Urgencias.

Diagnóstico

En un paciente que ha sufrido una caída, el dolor en la zona inguinal debe hacer sospechar la posibilidad de una fractura de cadera. Existen diferencias en la forma clínica de presentación, en función del tipo de fractura: Las del cuello femoral desplazadas se caracterizan por el intenso dolor, que impide la movilización, mientras que en las fracturas no desplazadas el dolor es menos intenso, y en algunas ocasiones el paciente incluso es capaz de andar. Con frecuencia existe también rotación externa y acortamiento de la extremidad

afectada, y debilidad muscular. En las fracturas extracapsulares es frecuente que haya equimosis.

El diagnóstico de confirmación se realiza mediante una radiografía anteroposterior y una radiografía lateral de la cadera afectada. También es convenientes realizar una radiografía de la pelvis completa, para poder comparar ambas caderas, lo cual puede aclarar el diagnóstico en algunos casos. En la mayoría de los pacientes con ello es suficiente para establecer el diagnóstico, sin embargo, en un porcentaje pequeño de ocasiones las fracturas pueden permanecer ocultas con el estudio radiológico simple. En esos casos, cabe recurrir a otros procedimientos de imagen, entre los cuales es de elección la resonancia magnética, ya que aunque su coste es relativamente elevado, su fiabilidad es muy alta ³⁹. En el caso de no poderse realizar la resonancia magnética, la mejor alternativa es generalmente la tomografía computarizada.

Principios generales del tratamiento

El tratamiento de las fracturas de cadera pretende conseguir que el paciente recupere la capacidad funcional previa a la fractura lo antes posible ⁷.

Las guías clínicas que existen al respecto coinciden en recomendar como tratamiento de elección la intervención quirúrgica temprana, dentro de las primeras 36 o 48 horas tras producirse la fractura ⁴⁰. Se ha demostrado que dicho tratamiento precoz favorece la recuperación del funcionalismo de los pacientes, disminuye el riesgo de complicaciones importantes como la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, y disminuye también la mortalidad ^{41,42}.

Los tratamientos no quirúrgicos o conservadores, como diversas modalidades de tracción, no han demostrado buenos resultados, ya que alargan la estancia hospitalaria, favorecen la aparición de complicaciones como neumonías o úlceras por presión, y acaban incrementando el grado de dependencia de los pacientes ⁴³. Estos tratamientos sólo suelen aplicarse en pacientes muy seleccionados, con problemas clínicos concretos, como encamamiento previo, o con un elevado riesgo de sufrir complicaciones derivadas de la cirugía o de la anestesia, por presentar patologías concomitantes descontroladas.

Muchos de los pacientes que sufren fracturas de cadera son personas mayores con distintas comorbilidades, como anemias, trastornos hidroelectrolíticos, diabetes, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, etc. Todas estas enfermedades deben evaluarse y controlarse antes de la cirugía ^{44,45}. Además, muchos pacientes están polimedicados, y a veces en tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes, que deben retirarse varias horas o varios días antes de la cirugía ⁴⁶.

En las personas de edad avanzada el dolor con frecuencia es insuficientemente tratado, lo cual es inhumano e incrementa el riesgo de delirio. Por ello, no debe olvidarse nunca la importancia de proporcionar tratamiento adecuado para el dolor en los pacientes con fractura de cadera, en los que dicho síntoma está omnipresente ⁴⁷.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico a emplear depende del tipo de fractura de cadera que se trate ⁴⁸.

En las fracturas intracapsulares de tipo Garden I y II se utiliza esencialmente la fijación interna con osteosíntesis, para lo cual se utilizan tornillos canulados, clavos, agujas, placas, alambre y otras estructuras ^{49,50} (Figura 6).

En las fracturas intracapsulares de tipo Garden III y IV hay dos alternativas fundamentales, cuya indicación depende de las circunstancias concretas de cada caso:

- Osteosíntesis: Indicada sobre todo en menores de 65 años. Pueden utilizarse tornillos deslizantes o bien tornillos canulados.
- Prótesis de sustitución: Puede realizarse una hemiartroplastia que es una sustitución protésica parcial, bien del acetábulo o bien de la cabeza femoral, o una artroplastia de cadera total que es una sustitución de ambos elementos de la articulación (Figura 7). La hemiartroplastia se emplea en pacientes de edad avanzada, con una esperanza de vida reducida, en los que se pretende conseguir una rápida recuperación funcional. Mientras que la artroplastia total está indicada en pacientes más jóvenes, con una esperanza de vida superior a 5 años.

En las fracturas extracapsulares se colocan tornillos o clavos a través del cuello o de la cabeza del fémur. En las fracturas intertrocantéreas y pertrocantéreas suelen utilizarse tornillos deslizantes extramedulares ⁵¹, y en las fracturas

subtrocantéreas suelen utilizarse clavos intramedulares ⁵². Con menor frecuencia se realizan artroplastias en estos tipos de fracturas.

De todos modos, existe una considerable variabilidad entre los distintos centros en los procedimientos quirúrgicos usados para el tratamiento de estas fracturas ⁵³.



Figura 6. Fractura de la cadera derecha tratada con osteosíntesis.



Figura 7. Artroplastia total de cadera.

Complicaciones post-operatorias

Son numerosas las complicaciones que pueden presentarse tras la cirugía de las fracturas de cadera. La anemia, secundaria sobre todo a la propia fractura y a la cirugía, es muy frecuente, y requiere transfusiones de concentrado de hematíes en muchos casos. La trombosis venosa profunda también es común, y requiere que antes de la intervención quirúrgica se instaure la profilaxis adecuada, habitualmente con heparina de bajo peso molecular ⁵⁴ a la que puede asociarse compresión neumática intermitente ⁵⁵. También pueden ocurrir infecciones, tanto de la herida quirúrgica como de otros tipos, como neumonía o infección urinaria, por lo que está indicado administrar antibióticos, generalmente cefalosporinas, también de modo profiláctico ⁵⁶. Otras posibles complicaciones son el delirio, las úlceras por presión, la necrosis avascular de

la cabeza femoral, la falta de consolidación de la fractura y la luxación de la prótesis ⁵⁷.

Tratamiento post-quirúrgico

Numerosos estudios han demostrado que la movilización precoz tiene efectos beneficiosos para la recuperación de la funcionalidad tras la fractura de cadera. Por tanto, es conveniente empezar con la rehabilitación lo antes posible, incluso en las primeras 24 a 48 horas tras la cirugía ⁵⁸.

Las fracturas de cadera en las personas de edad avanzada son reflejo de la existencia de una osteoporosis importante, de modo que aproximadamente el 20 % de los pacientes que presentan dichas fracturas sufren una nueva fractura a lo largo de los dos años siguientes. Por ello, en todos los pacientes con fractura de cadera la osteoporosis debe ser adecuadamente evaluada y tratada ⁵⁹.

Estado nutricional y su importancia en las fracturas de cadera

Impacto de la edad en la composición y el peso corporal

A medida que se va envejeciendo se producen cambios en la composición corporal, entre los que destaca la disminución de la masa magra y el aumento

de los depósitos grasos. Además, se produce una redistribución de esa grasa, de modo que aumenta en las vísceras y disminuye el tejido subcutáneo ⁶⁰.

Ese conjunto de cambios, junto con la disminución de la actividad física y la menor percepción sensorial de los alimentos, implica una disminución del gasto energético, que en muchas ocasiones se traduce en una disminución de la ingesta calórica.

Por ello, a partir de los 60 años en los hombres y a partir de los 65 años en las mujeres tiende a existir una ligera disminución de peso, que se considera fisiológica, pero que probablemente tiene consecuencias negativas para la salud ⁶¹. Por otra parte, los ingresos hospitalarios por procesos agudos, más frecuentes en los ancianos que en la población general, conllevan también cierta pérdida de peso en más de la mitad de los pacientes.

Las intervenciones existentes para modificar esos cambios en la composición y el peso corporal, consistentes básicamente en el consejo dietético y en los programas para promover el ejercicio físico, poseen una eficacia limitada ⁶².

Indicadores antropométricos del estado nutricional

Existen diferentes tipos de indicadores antropométricos para evaluar el estado nutricional. Hay indicadores que evalúan la masa corporal total, mientras que otros indicadores evalúan la masa grasa o la masa muscular por separado ⁶³.

El indicador más utilizado es el índice de masa corporal, que se calcula simplemente con el peso medido en kilogramos dividido por la talla medida en metros y elevada al cuadrado. Sus valores varían en función de la masa

muscular y la grasa, y se utilizan para clasificar el estado nutricional de los adultos (Tabla 2) ^{64,65}.

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional de los adultos según el índice de masa corporal (IMC).

Grupos de estado nutricional	Estado nutricional	IMC, kg/m ²
Peso bajo	Malnutrición	< 15,00
	Delgadez grave	15,00 – 15,99
	Delgadez moderada	16,00 – 16,99
	Delgadez leve	17,00 – 18,49
Normalidad	Normal	18,50 – 24,99
Peso alto	Sobrepeso	25,00 – 29,99
	Obesidad leve	30,00 – 34,99
	Obesidad moderada	35,00 – 39,99
	Obesidad mórbida	> 40,00

El peso bajo, y especialmente la malnutrición y la delgadez grave, se asocian a una mayor mortalidad en pacientes quirúrgicos en general y en pacientes con fractura de cadera en particular ^{66,67}.

Otras variables antropométricas utilizadas para evaluar el estado nutricional son el pliegue cutáneo sobre el tríceps y el área muscular del brazo, pero

ninguna de las dos, al igual que otras variables similares, aportan mucho más que el índice de masa corporal ⁶⁸.

Finalmente otra alternativa es la valoración del estado nutricional de un modo más subjetivo, basado simplemente en la anamnesis y la exploración física ⁶⁹.

Parámetros bioquímicos relacionados con el estado nutricional

Existen distintos parámetros bioquímicos que se correlacionan con el estado nutricional de las personas, aunque ninguno de los disponibles por ahora es completamente satisfactorio ⁷⁰. La desnutrición se asocia en muchas ocasiones con niveles bajos de distintas proteínas séricas. Aunque debe tenerse presente que en algunas ocasiones dicha alteración se debe a otras patologías ajenas a la desnutrición, como la cirrosis hepática o el síndrome nefrótico ⁷¹.

Las proteínas séricas que más comúnmente se cuantifican para evaluar el estado nutricional son las siguientes:

- **Albúmina:** Es la proteína visceral más abundante en el organismo, realiza funciones de transporte en la sangre y tiene una vida media larga, de unos 18 a 20 días. Además de ser un indicador del estado nutricional, es también un indicador de gravedad en pacientes con distintas enfermedades. Tanto en la desnutrición como en estados patológicos graves, sus niveles séricos tienden a estar disminuidos. Debido a su elevada vida media no refleja bien los cambios agudos en el estado nutricional, ni constituye un buen parámetro de seguimiento nutricional ⁷².

- **Prealbúmina:** También se trata de una proteína visceral de transporte. Aunque, a diferencia de la albúmina, posee una vida media plasmática más corta, de tan solo unas 48 horas, por lo que constituye un parámetro más sensible a los cambios agudos en el estado nutricional, comparada con la albúmina. No obstante, la prealbúmina es también un reactante de fase aguda negativo, de modo que sus niveles tienden a disminuir en caso de cuadros patológicos agudos. Por otra parte, los niveles séricos de prealbúmina tienden a aumentar en caso de insuficiencia renal ⁷².
- **Transferrina:** Es la proteína encargada del transporte del hierro en la sangre. Presenta también una limitada fiabilidad para evaluar el estado nutricional, debido a que sus niveles se encuentran alterados en distintas patologías, como por ejemplo elevados en caso de anemia ferropénica o disminuidos en caso de cirrosis hepática.
- **Proteína ligada al retinol:** Sus niveles aumentan con la ingesta de vitamina A y disminuyen en diversas enfermedades como la cirrosis hepática o determinadas infecciones.
- **Somatomedina:** Péptido cuya síntesis está regulada por la hormona del crecimiento. Constituye un aceptable parámetro de seguimiento nutricional, pero el coste de su determinación es elevado y por ello su uso no está muy extendido.

Malnutrición

La malnutrición es un estado patológico que se produce como consecuencia del consumo inadecuado, insuficiente o excesivo, de uno o más nutrientes esenciales. Constituye uno de los principales problemas de salud implicados en el exceso de morbilidad y mortalidad en la población general y muy particularmente en la población de edad avanzada ⁷³.

A la malnutrición por defecto se le conoce con el nombre de desnutrición y a la malnutrición por exceso se le conoce con los nombres de sobrepeso y obesidad.

Desnutrición y fracturas de cadera

Existen varias modalidades de desnutrición, que se describen brevemente a continuación:

- **Marasmo o desnutrición calórica:** Está producido esencialmente por un déficit de la ingesta energética. Se caracteriza por ocasionar caquexia e importante pérdida de peso. Existe sobretodo pérdida de tejido adiposo y en menor medida de masa muscular. Las proteínas viscerales suelen estar conservadas y no suelen aparecer edemas. La mortalidad que ocasiona es limitada.
- **Kwashiorkor o desnutrición proteica:** Está producida fundamentalmente por un déficit en el aporte proteico, o también en ocasiones por el aumento de requerimientos proteicos que existe en el caso de grandes quemados, cirugía mayor, infecciones graves, politraumatismos, etc. Se caracteriza por la aparición de edemas, y se puede producir o no pérdida

de peso. Existe una disminución de la masa muscular, mientras que el tejido adiposo se encuentra más preservado. Las proteínas del organismo están disminuidas, y la mortalidad que ocasiona es elevada.

- **Desnutrición mixta o calórico-proteica:** Se caracteriza por una disminución tanto de la masa muscular como del tejido adiposo. También están disminuidas las proteínas. Típicamente se presenta en pacientes con desnutrición de tipo marasmo que sufren algún proceso agudo, como politraumatismos, cirugía mayor, etc.
- **Estados carenciales específicos:** Consisten en el déficit aislado de algún nutriente, por disminución de la ingesta o aumento de sus pérdidas.

En los ancianos la desnutrición es bastante frecuente y la modalidad que predomina es la mixta o calórico-proteica.

Un porcentaje considerable de los pacientes que ingresan por fractura de cadera presenta también ese tipo de desnutrición, que se asocia a debilidad muscular y, por tanto, a riesgo de sufrir caídas causantes de fracturas ^{74,75}. Igualmente la debilidad muscular dificulta la adecuada amortiguación de posibles golpes que pueden producirse durante la caída, y de ese modo favorece también que se produzcan fracturas ⁷⁶.

Además, la desnutrición con frecuencia se acompaña de una baja ingesta de calcio y vitamina D, lo cual favorece el desarrollo de osteoporosis, que es el factor de riesgo cardinal para que se produzcan fracturas, en particular de cadera, como se ha comentado en apartados anteriores.

Otras consecuencias negativas de la desnutrición son la disminución de las defensas inmunológicas y el mayor riesgo de infección, y la deficiente cicatrización de heridas.

Finalmente cabe señalar también que la desnutrición dificulta significativamente la adecuada rehabilitación y la recuperación funcional de los pacientes que presentan fractura de cadera, con el consiguiente empeoramiento de su estado de salud, tanto a corto como a largo plazo ⁷⁷.

Sobrepeso y obesidad, y fracturas de cadera

Al contrario de lo que sucede con la desnutrición, la obesidad no parece desempeñar un papel relevante en la patogenia de las fracturas de cadera, e incluso podría ser un factor protector ⁷⁸. Sin embargo, según algunos estudios, la obesidad abdominal, diagnosticada mediante la determinación de la relación entre el perímetro abdominal y el perímetro de la cadera, sí que es un factor de riesgo para sufrir fracturas de cadera ⁷⁹.

Requerimientos nutricionales generales de la población anciana

A continuación se comentan brevemente las características de los principales nutrientes necesarios para el correcto funcionamiento del organismo en las personas de edad avanzada ⁸⁰.

- **Aporte energético:** A medida que se va envejeciendo disminuyen la masa magra y la actividad física, por lo que desciende el gasto energético, y en consecuencia el aporte energético necesario es menor.

No obstante, es conveniente no realizar planes de dietas de menos de 1500 kcal al día, ya que un aporte inferior podría favorecer el desarrollo de déficits de micronutrientes.

- Hidratos de carbono: Es preferible la ingesta de hidratos de carbono complejos, los cuales deben constituir al menos el 50 % del aporte energético.
- Proteínas: En la población anciana es importante el aporte de suficientes proteínas, para evitar en la medida de lo posible la pérdida de masa muscular. Se recomienda la ingesta de 1 a 1,25 g de proteínas por kg de peso corporal al día. La procedencia de estas proteínas conviene que sea variada, y que sea tanto de origen vegetal como animal. Son claramente deseables las proteínas de alto valor biológico, como las del huevo.
- Lípidos: Se recomienda que el aporte de grasas en la población anciana suponga como máximo el 30 al 35 % del aporte energético total. En cuanto al tipo de grasas, conviene que al menos el 90 % sean monoinsaturadas o poliinsaturadas, y no más del 10 % saturadas.
- Fibra: El aporte de fibra, junto con una adecuada ingesta de agua, es importante para prevenir el estreñimiento. Además, la fibra favorece el control de la glucemia y la colesterolemia, y reduce el riesgo de sufrir ciertas neoplasias. Para alcanzar el aporte de fibra necesario es aconsejable seguir dietas a base de leguminosas y vegetales.
- Vitaminas y minerales:

- Calcio: Es importante la ingesta de lácteos, en parte por su contenido en este mineral. Si no es suficiente con el aporte de la dieta, existen suplementos, que suelen administrarse conjuntamente con la vitamina D para aumentar su biodisponibilidad ^{59,62}.
- Vitamina D: Es esencial para el metabolismo óseo. La exposición a la luz solar es fundamental para la síntesis y la activación de esta vitamina. Por ello, es necesario suplementar con vitamina D la dieta de los ancianos con escasa exposición a la luz solar.
- Hierro: Metal esencial para el correcto funcionamiento de diversos tejidos del organismo, entre los que destaca la sangre. Su déficit ocasiona anemia, entre otros problemas clínicos.
- Zinc: Posee una función antioxidante. Su déficit se asocia a inmunodeficiencias, disminución de la capacidad de cicatrización, pérdida de la capacidad gustativa, etc.
- Selenio: Es también un antioxidante que previene la formación de radicales libres. Su déficit puede estar relacionado con algunas neoplasias e inmunodeficiencias.
- Magnesio: Importante para el correcto funcionamiento de diversas enzimas y el mantenimiento de la estructura de los tejidos.
- Vitaminas C y E: Antioxidantes, que mantienen diversas funciones del sistema inmunitario.
- Vitaminas B₆, B₁₂ y ácido fólico: Su déficit provoca diversos trastornos como anemia, enfermedades neurológicas y alteraciones de los

niveles de homocisteína, que a su vez pueden favorecer la aparición de enfermedades cerebrovasculares y demencia.

- Aporte hídrico: El agua es uno de los componentes fundamentales del organismo, y es necesario su correcto aporte para el mantenimiento de las funciones vitales. En los ancianos el riesgo de deshidratación es mayor que en el resto de la población, debido en buena medida a la alteración de los mecanismos que regulan la sed, propia de esa edad. La ingesta diaria aconsejable de agua es generalmente de 20 a 45 ml por kg de peso corporal.
- Sal: Necesaria para numerosas funciones biológicas, aunque en varias enfermedades está indicado limitar su ingesta, con la finalidad de reducir la presión arterial o la sobrecarga circulatoria.

Requerimientos nutricionales en función de los grupos de patologías

Una alta proporción de la población anciana presenta patologías que hacen que sus requerimientos nutricionales varíen con respecto a los del anciano sano. Algunas de estas patologías son:

- Disfagia: Los pacientes que presentan esa patología ven reducido en muchas ocasiones el aporte nutricional debido al esfuerzo y tiempo que puede suponer cada comida. En esos casos es importante proporcionar alimentos de alto contenido calórico y nutricional. La mayoría de las veces estos pacientes ingieren mejor los alimentos de consistencia pastosa que los de consistencia sólida ⁸¹.

- Demencia senil y enfermedad de Alzheimer: Este tipo de patologías se suele asociar a niveles bajos de vitaminas, como la B₆, B₁₂ y ácido fólico, necesarias para numerosos procesos biológicos. Por ello, resulta conveniente en muchos de esos pacientes el aporte de suplementos vitamínicos.
- Obesidad: En los pacientes ancianos no son convenientes dietas hipocalóricas, inferiores a 1.500 kcal al día, ya que pueden favorecer el deterioro del metabolismo del tejido óseo. Es importante en estos pacientes la realización de ejercicio físico, como caminar, y disminuir el consumo dietético de grasas, sobre todo saturadas.
- Diabetes: En este tipo de pacientes es importante que la distribución de los hidratos de carbono a lo largo del día sea equilibrado y acorde con la medicación utilizada. Muchas de estas personas presentan sobrepeso u obesidad por lo que es recomendable que sigan una dieta pobre en grasas, pero en todo caso con suficientes calorías, como comentábamos previamente, para evitar ocasionar desnutrición. Estos pacientes además pueden presentar nefropatías, en cuyo caso puede ser aconsejable restringir las proteínas en la dieta ⁸².
- Dislipemia y enfermedad cardiovascular: En los pacientes con estas patologías se recomienda también la disminución de la ingesta de colesterol y de grasas saturadas y su sustitución por grasas monoinsaturadas o poliinsaturadas. También es aconsejable suprimir el consumo de grasas “trans” ⁸³.

- Patología ósea y articular: Como se ha comentado detalladamente en apartados anteriores, con la edad se produce una pérdida de masa ósea y la aparición de osteoporosis, que es uno de los factores más determinantes para la producción de fracturas, como la de cadera. Son esenciales la prevención y el correcto tratamiento de ese proceso con suplementos de calcio y de vitamina D, bifosfonatos, y otros fármacos.

Estrategias para mejorar la nutrición en los pacientes con fractura de cadera

Una parte considerable de los pacientes que sufren fracturas de cadera presenta desnutrición más o menos importante al ingresar en el hospital para ser atendidos. Además, ese problema clínico suele agravarse como consecuencia del aumento de las necesidades energéticas creadas por el hipercatabolismo y el estrés que ocasionan la propia fractura y la cirugía que debe aplicarse. Por otra parte, durante el ingreso, los enfermos con frecuencia reciben una nutrición insuficiente, como consecuencia de la dinámica del funcionamiento habitual de los centros sanitarios ⁸⁴.

Pese a la importancia de ese problema, en general se le presta poca atención ⁸⁵, y la prescripción de recomendaciones nutricionales en las historias clínicas de los pacientes con fracturas de cadera es casi inexistente, en la mayoría de centros hospitalarios.

Por lo tanto parece suficientemente justificado prestar una mayor atención a ese problema, de modo que, en todos los pacientes que ingresen por fractura de cadera, se lleve a cabo una valoración del estado nutricional, y según sus

resultados se apliquen las intervenciones terapéuticas más adecuadas para cada caso ³⁷.

La investigación clínica sobre esa materia también ha sido bastante limitada hasta ahora. No obstante, hay algunos estudios en los que se han evaluado distintas estrategias para tratar de mejorar la nutrición de los pacientes con fracturas de cadera, como son proporcionar distintos suplementos nutricionales, energéticos o vitamínicos, o efectuar consejos dietéticos ^{6,22,86-90}. En casi todos esos estudios se ha comprobado que la eficacia de dichas intervenciones es bastante limitada. De todos modos, no hay por ahora conclusiones firmes en muchos aspectos y persisten todavía muchas incertidumbres en ese terreno ⁹¹. Por tanto, resulta adecuado continuar investigando en este tema.

La presente tesis doctoral consiste precisamente en un estudio de esas características, en el que se evalúa el efecto de un programa educativo nutricional sobre la morbilidad y la mortalidad, en los pacientes con fractura de cadera.

Objetivo e hipótesis

Objetivos

Principal

Conocer el impacto de un programa educativo sobre nutrición en la morbilidad y en la mortalidad a corto, medio y largo plazo, en los pacientes que ingresan en el hospital por fractura de cadera.

Secundarios

- Conocer la incidencia de las fracturas de cadera en el Departamento de Salud de Castellón.
- Conocer las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con fractura de cadera.
- Conocer el estado nutricional de los pacientes que ingresan en el hospital por fractura de cadera.
- Conocer la morbilidad y la mortalidad a corto, medio y largo plazo de los pacientes que ingresan en el hospital por fractura de cadera.
- Conocer el impacto del programa educativo sobre nutrición empleado en el estudio en el consumo de recursos sanitarios.

Hipótesis

Hipótesis a comprobar

Un programa educativo sobre nutrición es eficaz para mejorar el estado de salud de los pacientes con fractura de cadera, y de ese modo reducir su morbilidad y mortalidad a corto, medio y largo plazo.

Hipótesis nula

Un programa educativo sobre nutrición no es eficaz para mejorar el estado de salud de los pacientes con fractura de cadera, y de ese modo reducir su morbilidad y mortalidad a corto, medio y largo plazo.

Método

Diseño del estudio

La presente tesis doctoral consiste en un estudio prospectivo, abierto y comparativo, de dos grupos de pacientes aleatorizados, de igual tamaño. A uno de los grupos se le aplica una intervención educativa y al otro grupo no se le aplica intervención alguna, y por tanto sirve de control.

Ámbito del estudio

Centro en el que se realiza

El estudio en el que se basa la presente tesis doctoral se realiza en los servicios de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Análisis Clínicos y Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón (Figura 8).

El centro pertenece a la Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana, y por tanto al Servicio Nacional de Salud. Está situado en el distrito 12004 de la ciudad de Castellón de la Plana (Figura 9), es el encargado de atender a la población del Departamento de Salud de Castellón, número 2 de la Comunidad Valenciana, y es el centro de referencia de toda la provincia de Castellón para determinadas especialidades <http://castellon.san.gva.es/>.



Figura 8. Hospital General Universitario de Castellón.

Periodo en el que se lleva a cabo

El estudio se planea y se diseña en los primeros meses de 2015.

La inclusión de pacientes se inicia en octubre de 2015 y continúa ininterrumpidamente hasta septiembre de 2016.

El seguimiento de la totalidad de pacientes es de un año, por tanto, concluye en octubre de 2016 para los primeros pacientes incluidos y en septiembre de 2017 para los últimos pacientes incluidos.

Para dicho seguimiento los pacientes no tienen que realizar visitas adicionales tras el alta hospitalaria, ya que según se había planeado el estudio, los datos

del seguimiento se obtienen mediante la consulta de las historias clínicas electrónicas.

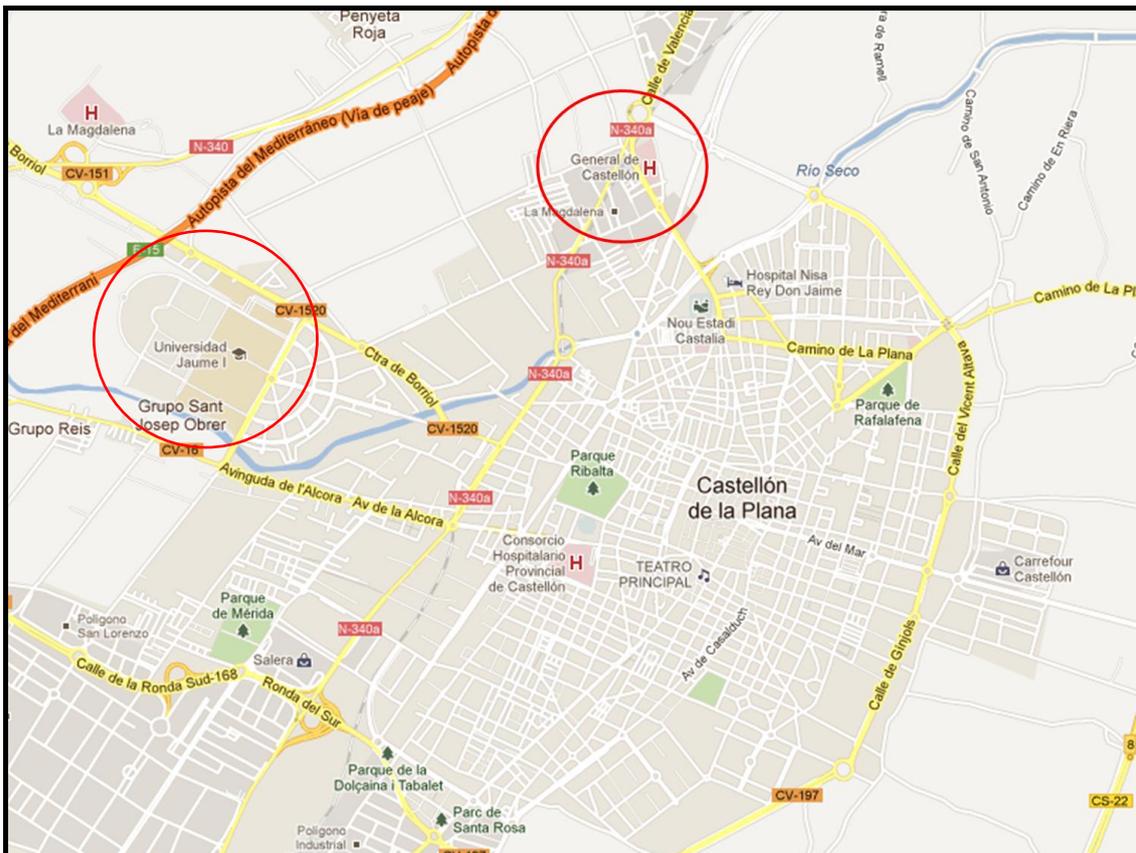


Figura 9. Situación del Hospital General Universitario y la Universitat Jaume I, en la ciudad de Castellón de la Plana.

Investigadores

La autora de esta tesis doctoral es farmacéutica residente de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Castellón.

El director de esta tesis doctoral es facultativo especialista de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón y profesor asociado de Medicina de la Universitat Jaume I de Castellón (Figura 9).

Pacientes del estudio

Población de estudio

Se incluye en el estudio a los pacientes que ingresan por fractura de cadera en el Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital General Universitario de Castellón, y que son controlados en el programa que dedica a la atención de los pacientes con esa patología el Servicio de Medicina Interna del mismo centro.

Criterios de inclusión

Se incluye a todos los pacientes que se especifica en el apartado anterior y que, en el caso del grupo al que se le aplica intervención, aceptan voluntariamente participar.

Criterios de exclusión

Se excluye únicamente a los pacientes del grupo al que se le aplica intervención que expresan su deseo de no participar.

Intervención

Intervención y asistencia que se aplica a cada grupo de pacientes

A los pacientes de uno de los dos grupos, tras solicitárseles permiso, se les aplica una intervención, que consiste en un programa informativo y educativo sobre nutrición, basado en el descrito y utilizado por JJ Breedveld-Peters, de la Universidad de Maastricht, en Holanda ⁸⁹, adaptado a nuestro medio por el director de este proyecto.

A los pacientes del otro grupo no se les aplica intervención alguna.

Por lo demás ambos grupos reciben la asistencia convencional para las fracturas de caderas, consistente en el tratamiento médico y quirúrgico adecuado para cada caso.

Características básicas del programa educativo sobre nutrición

El programa se aplica al propio paciente, a sus familiares o cuidadores, o a todos ellos, del modo que según el criterio del facultativo responsable de proporcionarlo resulta más eficaz.

Como mínimo se realiza una visita al paciente durante la hospitalización por la fractura de cadera, en la que se obtiene información sobre la nutrición habitual del paciente y se proporcionan consejos educativos sobre esa materia.

La información que se obtiene sobre la nutrición del paciente incluye, como mínimo:

- Hábitos dietéticos y determinación de su posible relación con déficits nutricionales.
- Detección de posibles barreras que dificultan la correcta nutrición.

Los consejos educativos sobre nutrición que se proporcionan al paciente y a sus familiares o cuidadores incluyen como mínimo:

- Recomendaciones nutricionales individualizadas en base a la información específica obtenida.
- Recomendaciones para intentar eliminar los obstáculos que se han detectado para la correcta nutrición.

También se proporcionan a los pacientes, o a sus familiares o cuidadores, dos hojas imprimidas en papel con información general sobre nutrición (Figuras 10 y 11).

El programa lo aplica habitualmente la autora de esta tesis; cuando ello no resulta posible lo aplica el director de la tesis.

Recomendaciones nutricionales generales *

- Hacer lo posible para que las dietas sean sencillas y de fácil preparación. Los alimentos elegidos se deben cocinar de tal manera que sean fáciles de masticar, deglutir y digerir. Conviene evitar la utilización de condimentos fuertes.
- Comer con moderación. Es aconsejable fraccionar la dieta en cinco o seis comidas diarias (desayuno, media mañana, comida, merienda y cena). La última comida debe ser ligera.
- Evitar las dietas monótonas, diversificando los alimentos para asegurar la presencia de todos los nutrientes. Todos los días se debe tomar leche o derivados de ella, carne o pescado o huevos, y cereales, vegetales y frutas. En general se deben evitar los alimentos que básicamente proporcionan solo calorías, como dulces, salsas, etc. El menú se debe presentar de forma vistosa y agradable para que estimule el apetito. Véase la pirámide de la alimentación saludable para las personas mayores de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC) en la figura adjunta.
- Limitar las grasas y el azúcar porque pueden reducir el aporte de otros nutrientes más aconsejables. Moderar la utilización de la sal en los casos en que está indicado.
- Estimular la ingestión de agua u otro líquido alternativo hasta completar, en general, 1500 a 2000 mL/día.
- Moderar el consumo de café y de bebidas excitantes y evitar los refrescos edulcorados o con gas. Las bebidas alcohólicas de menor graduación generalmente se pueden tomar, pero con moderación, por ejemplo hasta un vaso de vino al día.

* Resumidas por B. Roca y M. D. Díaz, facultativos de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón, basadas en las recomendaciones "Nutrición y alimentación de las personas de edad avanzada" de C. Martín (E. U. de Enfermería La Paz) disponibles en: https://www.uam.es/personal_pdi/elapaz/mmmartin/4_colaboraciones/nutricion_mayores/alimentacion_mayores.htm.

Figura 10. Información general sobre nutrición proporcionada a los pacientes del estudio, o a sus familiares o cuidadores, primera parte.

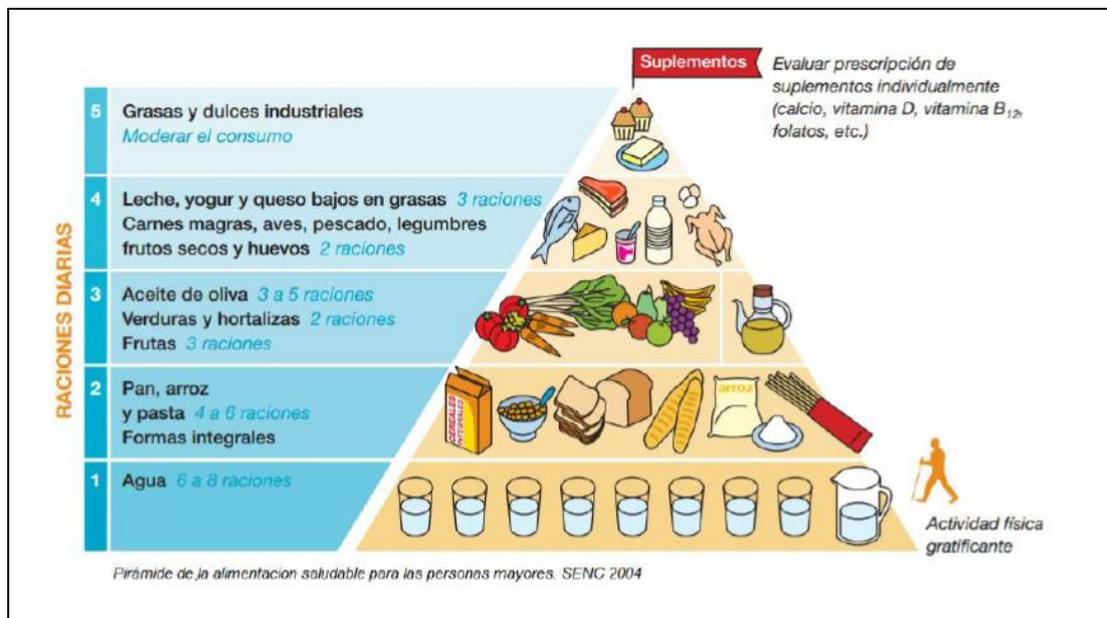


Figura 11. Información general sobre nutrición proporcionada a los pacientes del estudio, o a sus familiares o cuidadores, segunda parte.

Variables de estudio

De todos los pacientes incluidos en el estudio se obtienen las siguientes variables:

Datos sociodemográficos

- Fecha de nacimiento.
- Fecha de ingreso por fractura de cadera.
- Género.
- Peso.
- Talla.

Datos clínicos durante el ingreso

- Primer registro de constantes vitales obtenido en la planta de hospitalización al ingresar en el hospital por la fractura de cadera: Presión arterial sistólica y diastólica, pulso y temperatura timpánica.
- Primer resultado de análisis al acudir al hospital por la fractura de cadera: Hemoglobina, volumen corpuscular medio, leucocitos totales,

neutrófilos totales, plaquetas, glucosa, urea, creatinina, Na, K, proteínas totales, albúmina, prealbúmina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y proteína C reactiva.

- Electrocardiograma, normal o no.
- Radiografía de tórax, normal o no.
- Fecha de intervención de la fractura de cadera.
- Desarrollo de temperatura mayor de 37,5 °C en algún momento durante la estancia en el hospital, sí o no.
- Aplicación del programa educativo sobre nutrición, sí o no.
- Fecha del alta.
- Éxito durante el ingreso, sí o no.

Datos clínicos de seguimiento a medio y largo plazo

Tres meses y 12 meses después del alta se obtienen, de las historias clínicas electrónicas de los pacientes, los siguientes datos:

- Fecha de obtención de dichos datos.
- Éxito ocurrido desde el ingreso inicial en el hospital hasta la fecha de obtención de datos, sí o no.
- Número de ingresos hospitalarios registrados.
- Número de visitas de atención primaria registradas.
- Número de visitas de atención especializada registradas.

Consideraciones éticas

El presente estudio se realiza siguiendo las recomendaciones y los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1964, y actualizaciones posteriores, en relación con la investigación médica que se lleva a cabo con la participación de personas ⁹²⁻⁹⁴.

Los datos identificativos de los participantes no son utilizados en ninguna de las fases del estudio. Inicialmente, para obtener los datos de las distintas variables, se emplea el número del sistema de información poblacional (SIP). Una vez obtenidos todos los datos necesarios, el número SIP de cada paciente es sustituido por un código, de modo que en los distintos cálculos y análisis de los datos no es posible la identificación de los participantes.

De cada paciente del grupo al que se le aplica intervención se obtiene consentimiento oral para su inclusión en el estudio. Dicho consentimiento se obtiene directamente del paciente o bien de su familiar o cuidador, si el estado del paciente lo impide.

El proyecto del presente estudio ha sido evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Departamento de Salud de Castellón, en 2015.

Recogida y procesamiento de datos

Los datos de las variables del estudio los recogen la autora y el director de la presente tesis doctoral, como una actividad suplementaria al programa de control médico integral que el Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Castellón realiza para la atención de todos los pacientes que ingresan en el centro por fractura de cadera. Dichos datos se obtienen de las distintas historias clínicas que se utilizan en el centro: Historia tradicional de papel, Mizar, Orion Clinic y Abucasis, o directamente de los pacientes participantes en el estudio o de sus familiares o acompañantes.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se utiliza el programa “Sample Size Calculator: Comparing Two Proportions” (Select Statistical Services Limited. Oxygen House, Grenadier Road, Exeter Business Park, Exeter EX1 3LH), disponible de modo gratuito en el sitio de Internet <http://www.select-statistics.co.uk/sample-size-calculator-two-proportions>, al que se accede el día 14 de mayo de 2015.

Para la recogida, almacenamiento y parte del depurado de datos se utiliza el programa Excel 2003 para Windows (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA).

Para completar el depurado de los datos y para su análisis estadístico se utiliza el programa SPSS Statistics, version 22, para Windows (IBM Corp., Chicago, Illinois, USA).

Dificultades para llevar a cabo el estudio

La principal dificultad para llevar a cabo el presente proyecto radica en la necesidad de compaginar la actividad clínica convencional de los investigadores con la recogida de datos del estudio, lo cual conlleva un esfuerzo adicional por su parte.

Otra dificultad añadida es la necesidad de consultar distintos formatos de historias clínicas, las cuales se hallan en pleno proceso de digitalización, durante el periodo de realización del estudio.

Estadística

Cálculo del tamaño de la muestra

En base a los resultados de un estudio previo ⁸⁸, calculamos que necesitamos una muestra de 202 pacientes, 101 en cada uno de los dos grupos, para encontrar una diferencia del 25 % en la incidencia de temperatura mayor de 37,5 °C durante la hospitalización, entre el grupo al que se la practica

intervención (23 % de incidencia de temperatura mayor de 37,5 °C) y el otro grupo (48 % de incidencia de temperatura mayor de 37,5 °C), con una potencia del 97 % y un nivel de confianza del 95 %, de una cola.

Aleatorización de pacientes

La aleatorización de los participantes a cada uno de los dos grupos se realiza con el programa SPSS versión 22, mediante el menú Data-Select cases, que dicho software posee para realizar ese tipo de tareas.

Estadística descriptiva

Para resumir las variables discretas se utilizan los valores absolutos y las frecuencias. Y para resumir las variables continuas se utilizan la media aritmética y la desviación estándar, si poseen una distribución normal, o la mediana y el rango intercuartil, si poseen una distribución que no es normal.

Para evaluar la normalidad de las distintas variables se usa el test de Kolmogorov-Smirnov, así como histogramas y gráficos Q-Q de normalidad.

Análisis comparativos bivariantes

Para comparar variables discretas se utiliza la prueba ji cuadrado (χ^2).

Para comparar variables continuas se utilizan la prueba t de Student para muestras independientes o pareadas, cuando se trata de variables con distribución normal, o la prueba U de Mann-Whitney, la prueba de Wilcoxon de

rangos asignados o la prueba de Kruskal-Wallis H cuando se trata de variables con distribución que no es normal.

Para determinar la asociación entre variables continuas se utiliza el test de correlación de Pearson.

Análisis de supervivencia

Se realiza un análisis de supervivencia con el método de Kaplan-Meyer, en el cual se comparan las curvas de supervivencia de los pacientes de los dos grupos del estudio, y se aplican los tests log rank, Breslow y Tarone-Ware para ver si hay diferencias entre ambas curvas.

Análisis multivariable

Para tratar de detectar factores relacionados con la mortalidad, se lleva a cabo un análisis de regresión logística, en el que la mortalidad o la supervivencia es la variable dependiente y el resto de variables del estudio son las variables independientes.

Nivel de significación

En todas las pruebas estadísticas realizadas en el estudio se utiliza un nivel de confianza del 95 %, equivalente a un nivel de significación de $P < 0,05$, de una cola o de dos colas, dependiendo de las características de cada análisis.

Tipos de análisis comparativos

Los análisis comparativos entre los dos grupos de pacientes, siempre que resulta factible, se realizan según la modalidad de “intención de tratar”. Cuando ello no resulta factible, dichos análisis se realizan según la modalidad de “como tratados”.

Imputación de datos perdidos

Tal como se plantea el estudio, cuando existen datos de las distintas variables que no están disponibles por cualquier motivo, se contempla la posibilidad de imputarlos mediante el modelo automático de imputación múltiple de datos, disponible en el programa IBM SPSS Statistics, version 22 ⁹⁵.

Resultados

Características basales de los pacientes

Se incluye en el estudio a un total de 213 pacientes. Todos los pacientes del grupo al que se le aplica intervención aceptan voluntariamente participar.

Están disponibles para el análisis todos los datos basales de todas las variables de los pacientes hasta producirse el alta hospitalaria, con la excepción de los valores tanto del peso como de la talla de un total de 9 pacientes (4 %). Dichos valores son imputados de la forma que se indica en el apartado Método - Estadística - Imputación de datos perdidos. No existen diferencias entre los datos de antes y de después de dicha imputación ($P = 0.909$ para el peso y $0,899$ para la talla).

En las Tablas 3, 4, 5-A y 5-B se resumen las características antropométricas y clínicas de los pacientes del estudio, y se comparan los datos de los dos grupos de pacientes.

En los pacientes en los que la fractura de cadera se trata con cirugía (Tabla 4), la mediana y el rango intercuartil del tiempo transcurrido entre el ingreso y la cirugía son las siguientes: En el total de pacientes 2 (1 a 4) días, en el grupo de pacientes que han recibido el programa educativo 2 (1 a 3) días y en el grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo 2 (1 a 4) días ($P = 0,76$).

Tabla 3. Características antropométricas y clínicas básicas de los pacientes del estudio, variables continuas; datos globales y datos diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	Total, N = 213		GPE, N = 108		GNPE, N = 105		Dif.
	Media	DE	Media	DE	Media	DE	P =
Edad, años	82,45	10,94	82,05	8,97	84,19	9,39	0,09
Peso, kg	66,22	8,91	65,09	8,19	67,38	9,51	0,06
Talla, cm	164,41	7,76	163,80	7,33	165,04	8,17	0,24
IMC, kg/m ²	24,47	2,70	24,24	2,50	24,71	2,88	0,20
PAs, mm Hg	144,65	25,12	142,90	24,33	146,46	25,91	0,30
PAd, mm Hg	76,07	13,31	75,42	13,37	76,74	13,27	0,47
Pulso	78,25	12,16	77,82	11,33	78,69	13,00	0,61
T ^a , °C	36,59	0,52	36,55	0,50	36,64	0,54	0,20
Estancia, días	8,86	6,29	8,80	6,77	8,92	5,79	0,89

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; DE, desviación estándar; IMC, índice de masa corporal; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica.

Tabla 4. Características antropométricas y clínicas básicas de los pacientes del estudio, variables discretas; datos globales y datos diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	Total, N = 213		GPE, N = 108		GNPE, N = 105		Dif.
	Nº *	%*	Nº **	%**	Nº **	%**	P =
Género, mujer	150	70,4	80	74,4	70	66,7	0,23
ECG, patológico	54	25,4	27	25,0	27	25,7	0,90
Radiografía de tórax patológica	32	15,0	12	11,1	20	19,0	0,10
Fractura tratada con cirugía	202	94,8	104	96,3	98	93,3	0,32
Fiebre durante el ingreso	31	14,6	14	13,0	17	16,2	0,50

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; * número y porcentaje respecto al total de pacientes del estudio; ** número y porcentaje respecto al número de pacientes de cada grupo; ECG, electrocardiograma.

Tabla 5-A. Análisis de los pacientes del estudio; valores normales de referencia y resultados globales.

	Valores normales	Total, N = 213	
		Media	DE
Hemoglobina, g/L	12 - 18	11,84	1,65
VCM, fl	80 - 94	91,46	6,38
Leucocitos, /mm ³	4.800 - 10.800	10.950	4.040
Neutrófilos, /mm ³	1.900 - 8.000	9.058	3.913
Plaquetas, /mm ³	130.000 - 400.000	211.854	80.446
Glucosa, mg/dL	70 - 110	141,24	51,61
Urea, mg/dL	10 - 50	56,36	27,20
Creatinina, mg/dL	0,67 - 1,17	1,08	0,56
Sodio, mEq/L	134 -145	137,87	3,63
Potasio, mEq/L	3,5 - 5,0	4,27	0,59
Proteínas totales, g/dL	6,6 - 8,0	6,47	1,18
Albúmina, g/dL	3,50 - 5,20	3,49	0,70
Prealbúmina, mg/dL	17 - 34	15,21	5,89
Calcio, mg/dL	8,5 - 10,5	8,57	1,17
Fósforo, mg/dL	2,5 - 4,5	3,35	0,64
Fosfatasa alcalina, UI/L	40 - 145	93,21	40,32
PCR, mg/L	3 - 10	48,09	62,65

DE, desviación estándar; VCM, volumen corpuscular medio de los eritrocitos; PCR, proteína C reactiva.

Tabla 5-B. Análisis de los pacientes del estudio; resultados diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	GPE, N = 108		GNPE, N = 105		Dif.
	Media	DE	Media	DE	P =
Hemoglobina, g/L	11,91	1,60	11,76	1,70	0,50
VCM, fl	91,90	5,73	91,01	6,98	0,31
Leucocitos, /mm ³	11.298	4.070	10.591	3.996	0,20
Neutrófilos, /mm ³	9.268	3.821	8.842	4.013	0,43
Plaquetas, /mm ³	220.527	93.746	202.933	63.179	0,11
Glucosa, mg/dL	143,52	57,23	138,90	45,27	0,52
Urea, mg/dL	55,14	27,69	57,62	26,77	0,51
Creatinina, mg/dL	1,03	0,41	1,14	0,67	0,18
Sodio, mEq/L	137,56	3,27	138,18	3,96	0,22
Potasio, mEq/L	4,29	0,58	4,25	0,60	0,62
Proteínas totales, g/dL	6,54	1,18	6,40	1,19	0,39
Albúmina, g/dL	3,56	0,67	3,41	0,72	0,12
Prealbúmina, mg/L	15,93	5,71	14,47	6,01	0,07
Calcio, mg/dL	8,67	1,15	8,47	1,19	0,21
Fósforo, mg/dL	3,43	0,66	3,28	0,62	0,09
Fosfatasa alcalina, UI/L	97,14	42,57	89,17	37,65	0,15
PCR, mg/L	44,36	62,60	51,92	62,76	0,38

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; DE, desviación estándar; VCM, volumen corpuscular medio de los eritrocitos; PCR, proteína C reactiva.

Seguimiento y análisis bivariantes

Un total de 6 pacientes (2,8 %) son pérdidas de seguimiento, en todos los casos por tratarse de personas que tienen como lugar de residencia habitual comunidades autónomas diferentes a la Valenciana. Todas esas pérdidas se producen durante los tres primeros meses de seguimiento.

En la Tabla 6 se resume el número de éxitos que se producen a lo largo del periodo de seguimiento del estudio. En las Tablas 7 y 8 se resumen los datos consumo de recursos sanitarios de los pacientes del estudio a lo largo del periodo de seguimiento del estudio.

Durante los tres primeros meses de seguimiento 28 pacientes del grupo que ha recibido el programa educativo (29,2 %) y 16 pacientes del grupo que no ha recibido el programa educativo (19,0 %) ingresan al menos una vez en el hospital ($P = 0,11$).

Durante los doce meses de seguimiento 47 pacientes del grupo que ha recibido el programa educativo (55,3 %) y 31 pacientes del grupo que no ha recibido el programa educativo (41,9 %) ingresan al menos una vez en el hospital ($P = 0,09$).

Los días transcurridos entre el ingreso y la cirugía de la cadera tienden a ser menos en los pacientes que no son éxitos al final del seguimiento (mediana 2, rango intercuartil 1 a 3 días) en comparación con los que son éxitos al final del seguimiento (mediana 2, rango intercuartil 1 a 4 días), aunque no existen diferencias entre ambos grupos ($P = 0,06$).

Tabla 6. Éxitos ocurridos en los pacientes del estudio durante todo el periodo de seguimiento; datos globales y datos diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	Total		GPE		GNPE		Dif.
	Nº *	%*	Nº **	%**	Nº **	%**	P =
Éxitos en el ingreso	6	2,8	2	1,9	4	3,8	0,39
Éxitos a los 3 meses***	27	13,0	9	8,6	18	17,6	0,05
Éxitos a los 12 meses***	48	23,2	20	19,0	28	27,4	0,15

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; * número y porcentaje respecto al total de pacientes del estudio; ** número y porcentaje respecto al número de pacientes de cada grupo; *** acumulados, incluidos los producidos durante el ingreso.

Tabla 7. Consumo de recursos sanitarios de los pacientes del estudio durante los tres primeros meses de seguimiento; datos globales y datos diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	Total, N = 180		GPE, N = 96		GNPE, N = 84		Dif.
	Med.	RI	Med.	RI	Med.	RI	P =
Ingresos hospitalarios	0	0-0	0	0-1	0	0-0	0,12
Consultas a Atención Primaria	11	6-19	11	6-22	10	6-16	0,23
Consultas a Atención Especializada	0	0-3	1	1-3	1	0-2	0,48
Ingresos y consultas totales	11	8-23	13	8-27	11	8-19	0,32

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; Med., mediana; RI, rango intercuartil

Tabla 8. Consumo de recursos sanitarios de los pacientes del estudio durante los doce meses de seguimiento; datos globales y datos diferenciales de los dos grupos de pacientes.

	Total, N = 159		GPE, N = 85		GNPE, N = 74		Dif.
	Med.	RI	Med.	RI	Med.	RI	P =
Ingresos hospitalarios	0	0-1	1	0-1	0	0-1	0,15
Consultas a Atención Primaria	27	16-43	27	17-54	26	15-41	0,21
Consultas a Atención Especializada	3	2-7	4	2-7	3	1-7	0,26
Total de ingresos y consultas	31	19-53	31	19-61	30	18-43	0,22

GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo; Dif., diferencia entre los dos grupos de pacientes; Med., mediana; RI, rango intercuartil.

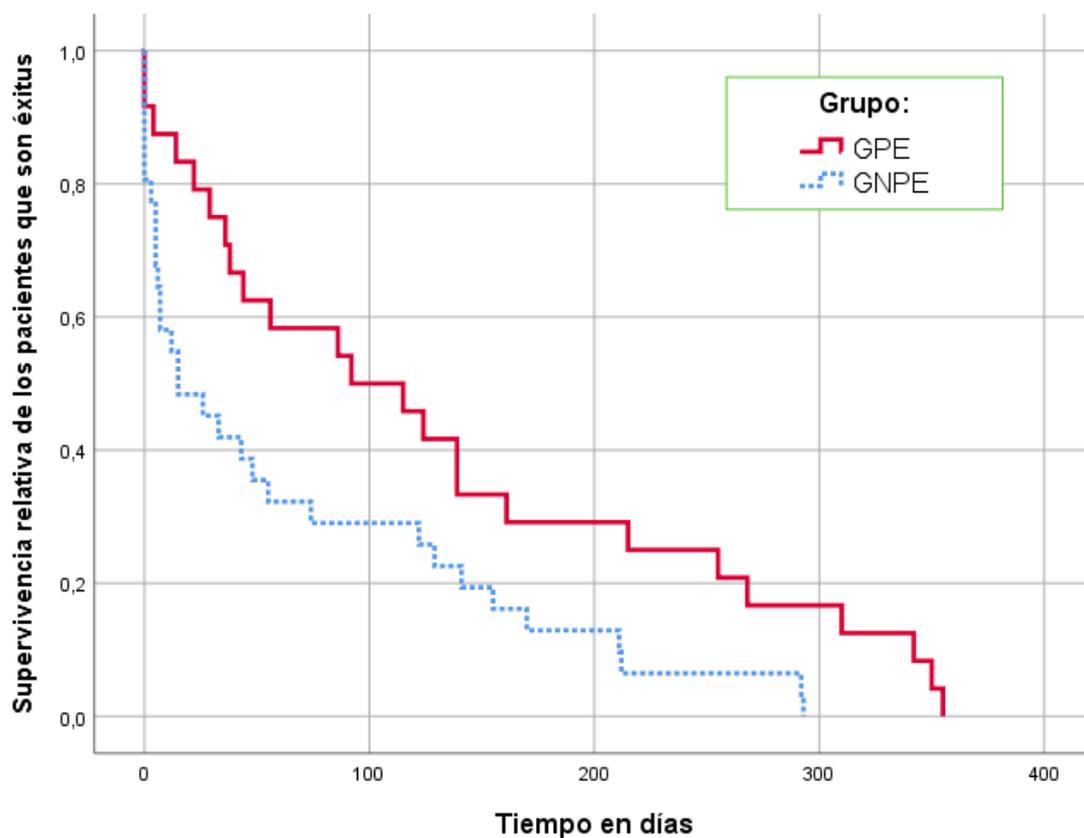
Análisis de supervivencia

La media estimada de la supervivencia es de 314 días para los pacientes del grupo que ha recibido el programa educativo, y de 277 días para los pacientes del grupo que no ha recibido el programa educativo.

En la Figura 12 aparecen las curvas de supervivencia correspondientes a los pacientes de cada grupo que han fallecido durante el periodo de seguimiento del estudio, es decir, 20 pacientes del grupo que ha recibido el programa

educativo (19,0 %) y 28 pacientes del grupo que no ha recibido el programa educativo (27,4 %).

Las curvas de supervivencia son diferentes para ambos grupos de pacientes, con cualquiera de los tres tests usados: Log Rank $P = 0,01$, Breslow $P = 0,02$ y Tarone-Ware $P = 0,02$.



GPE, grupo de pacientes que han recibido el programa educativo; GNPE, grupo de pacientes que no han recibido el programa educativo.

Figura 12. Supervivencia relativa de los pacientes de los dos grupos del estudio que son éxitos durante el periodo de seguimiento.

Análisis multivariable

Se realiza un análisis de regresión logística directa con el método “enter”, en el cual se incluye a todos los participantes en el estudio que no son pérdidas de seguimiento, es decir a 207 pacientes (97,2 % del total).

La variable dependiente es la supervivencia o no tras los 12 meses de seguimiento de que consta el estudio. La supervivencia se codifica como 1 y la no supervivencia como 0.

Las variables independientes son las que figuran en la Tabla 9. Las opciones de las variables dicótomas que se especifican en dicha tabla se codifican como 1 y las opciones opuestas que no se especifican en la tabla se codifican como 0.

El análisis del modelo completo frente al modelo de la constante sola es estadísticamente fiable: χ^2 61,2; $P < 0,01$. Ello indica que las variables independientes son útiles para predecir de forma fiable a la variable dependiente.

La variación en la variable dependiente explicada por las variables independientes es ligera a moderada con un coeficiente de Cox & Snell $R^2 = 0,26$ y un coeficiente de Nagelkerke $R^2 = 0,39$.

La predicción de la supervivencia a los 12 meses de seguimiento es correcta en el 94,9 % de los casos, mientras que la predicción de la no supervivencia a

los 12 meses es correcta en el 45,8 % de los casos. Globalmente la predicción es correcta en el 83,5 % de los casos.

La Tabla 9 muestra el resultado del análisis de regresión logística. Como puede comprobarse en dicha tabla, la mayor supervivencia se asocia a:

- Mayor nivel sérico de albúmina.
- Mayor nivel sérico de fósforo.
- Menor nivel sérico de urea.
- Menor nivel sérico de proteínas totales.
- Menor nivel sérico de fosfatasa alcalina.
- Menor edad.
- Menor estancia hospitalaria.
- Radiografías de tórax normales.

Tabla 9. Resultado del análisis de regresión logística, en el que se muestran los coeficientes de regresión (B), los niveles de significación estadística y el resto de datos correspondientes a cada una de las variables independientes de la regresión.

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Edad	-0,07	0,03	5,04	1,00	0,03	0,93
Género hombre	-0,32	0,52	0,38	1,00	0,54	0,73
IMC	0,02	0,08	0,06	1,00	0,81	1,02
PAs	0,01	0,01	0,75	1,00	0,39	1,01
PAd	0,01	0,02	0,05	1,00	0,83	1,01
Pulso	0,01	0,02	0,33	1,00	0,57	1,01
Hemoglobina	0,20	0,14	2,01	1,00	0,16	1,22
VCM	0,04	0,04	1,23	1,00	0,27	1,04
Leucocitos	0,00	0,00	1,98	1,00	0,16	1,00
Neutrófilos	0,00	0,00	1,93	1,00	0,16	1,00
Plaquetas	0,00	0,00	0,12	1,00	0,73	1,00
Glucosa	0,00	0,01	0,15	1,00	0,70	1,00
Urea	-0,03	0,01	6,79	1,00	0,01	0,97
Creatinina	1,14	0,71	2,54	1,00	0,11	3,12
Sodio	-0,02	0,06	0,11	1,00	0,74	0,98
Potasio	-0,09	0,39	0,05	1,00	0,82	0,92
Proteínas totales	-0,97	0,31	9,73	1,00	0,00	0,38
Albúmina	1,24	0,62	4,07	1,00	0,04	3,47
Prealbúmina	0,01	0,06	0,05	1,00	0,82	1,01
Calcio	0,40	0,29	1,84	1,00	0,18	1,49
Fósforo	0,87	0,38	5,18	1,00	0,02	2,38
Fosfatasa alcalina	-0,01	0,01	4,88	1,00	0,03	0,99
PCR	0,00	0,00	0,09	1,00	0,76	1,00
ECG patológico	0,42	0,52	0,67	1,00	0,41	1,52
RXt patológicas	-1,79	0,82	4,71	1,00	0,03	5,98
Cirugía realizada	0,90	0,97	0,87	1,00	0,35	2,46
Fiebre	-0,41	0,61	0,46	1,00	0,50	0,67
Estancia	-0,07	0,03	5,03	1,00	0,03	0,93
Constante	-0,71	9,49	0,01	1,00	0,94	0,49

B = coeficiente de regresión; S.E. = error estándar; df = grados de libertad; Sig. = significación estadística o P; Exp(B) = odds ratio; IMC, índice de masa corporal; PAs, presión arterial sistólica; PAd, presión arterial diastólica; VCM, volumen corpuscular medio de los eritrocitos; PCR, proteína C reactiva; ECG, electrocardiograma; RXt, radiografías de tórax. En negrita se destacan los resultados estadísticamente significativos.

Discusión

Características basales de los pacientes

Entre los objetivos secundarios de esta tesis doctoral figuran conocer las características de los pacientes que ingresan por fractura de cadera en el centro donde se realiza el estudio.

A la vista de nuestros resultados, la incidencia de fracturas de cadera en el Departamento de Salud de Castellón parece ser más bien baja, si la comparamos con la de otras zonas geográficas ^{9,10,14}. En cualquier caso, este dato debe interpretarse con precaución, ya que la población de dicho Departamento es atendida no solo por el Hospital General Universitario de Castellón, centro de realización del presente estudio, sino también en determinados casos por el Hospital Provincial de Castellón.

La edad de nuestros pacientes es avanzada, como cabía esperar, al tratarse las fracturas de cadera de una patología propia de pacientes de ese grupo de edad. Algo similar cabría decir del predominio del género femenino entre nuestros pacientes, en total concordancia con los datos existentes en la literatura ^{10,14,21}.

La media aritmética del índice de masa corporal de nuestros pacientes se sitúa justo por debajo del límite entre la normalidad y el sobrepeso, indicativo por tanto de que una parte considerable de nuestros pacientes padece sobrepeso u obesidad ^{65,78}.

De modo similar, le media aritmética de la presión arterial sistólica de nuestros pacientes se sitúa claramente por encima de las cifras recomendables ⁹⁶. No obstante, debe tenerse en cuenta que el registro de presión arterial en nuestro estudio se realiza nada más ingresar el paciente en la planta de hospitalización, relativamente poco tiempo después de haber sufrido la fractura, por lo que la medición de la presión arterial puede estar influenciada por la situación de estrés a la que está sometido el paciente, como han comprobado otros autores en situaciones equivalentes ⁹⁷.

La temperatura al ingresar es normal en la gran mayoría de pacientes, y solo una pequeña proporción padece fiebre durante la hospitalización, lo cual sugiere una baja tasa de infecciones durante el postoperatorio. Presumiblemente ello es debido, al menos en parte, al uso de profilaxis antibiótica que se lleva a cabo en nuestro centro en los pacientes con fractura de cadera que requieren cirugía, tal como recomiendan las guías existentes al respecto ^{56,98}.

Según nuestros resultados, el tiempo de hospitalización de nuestros pacientes es similar al de otros centros de nuestro medio ⁹⁹, aunque claramente superior al existente en otros países, con sistemas sanitarios completamente diferentes al nuestro ^{100,101}.

El porcentaje de pacientes de nuestro estudio con electrocardiograma o con radiografía de tórax patológicos es considerable. Ello se corresponde bien con la avanzada edad y con la pluripatología propia de los pacientes con fractura de cadera, como se pone de manifiesto tanto con nuestros datos, como con los de otros autores ^{6,7,102}.

De acuerdo con las recomendaciones generales existentes, la gran mayoría de nuestros pacientes son tratados quirúrgicamente de sus fracturas de cadera ^{2,3}.

En cuanto al resultado de los análisis, observamos en nuestros pacientes algunas alteraciones frecuentes, que se corresponden nuevamente con su avanzada edad y con la pluripatología. Por ejemplo, la media aritmética de la hemoglobina del conjunto de pacientes se encuentra en cifras propias de anemia normocítica, la cual puede deberse en parte al estado basal de los pacientes, pero también a la propia fractura de cadera, causante de significativas hemorragias en el sitio de la fractura en muchos casos ¹⁰³.

En cuando a los niveles de albúmina y prealbúmina, indicativos del estado nutricional, observamos en nuestros pacientes que la media aritmética de ambas determinaciones está ligeramente disminuida, lo cual indica cierto grado de desnutrición en una parte substancial de ellos ^{104,105}.

También observamos una elevación de la media aritmética del recuento de leucocitos, del recuento de neutrófilos y de los niveles séricos de proteína C reactiva, alteraciones propias, todas ellas, de procesos agudos de cualquier etiología ^{106,107}. Algo similar podría decirse de la elevación de la glucemia, si bien su elevación es poco valorable en el contexto de nuestro estudio, al no tratarse de una determinación basal ¹⁰⁸.

La media aritmética de los niveles séricos de urea son algo más altos de lo normal en nuestros pacientes, a diferencia de lo que ocurre con la media aritmética de los niveles séricos de creatinina, que son normales. Para esa diferencia no encontramos una explicación clara. Aunque ese hallazgo analítico

es especialmente característico de las hemorragias digestivas altas ¹⁰⁹, también se ha descrito en otros contextos clínicos ¹¹⁰⁻¹¹².

La media aritmética del resto de determinaciones analíticas incluidas en el estudio: Plaquetas, sodio, potasio, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina, es en todos los casos normal.

Todas las características basales son similares en ambos grupos de pacientes del estudio.

Seguimiento, análisis bivariantes y análisis de supervivencia

La mortalidad global de los pacientes de nuestro estudio es considerable, como cabe esperar de un grupo de pacientes de edad avanzada. La mortalidad durante el ingreso hospitalario es similar a la que han descrito otros autores en nuestro medio ¹⁷. Sin embargo la mortalidad de nuestros pacientes durante el primer año es algo superior a la observada en otros centros ^{5,18,113}.

Como resultado más relevante de nuestro estudio encontramos que la mortalidad es menor en los pacientes del grupo que han recibido el programa educativo, en comparación con los del grupo que no han recibido el programa educativo. La diferencia entre ambos grupos es limitada, pero ocurre a lo largo de todo el seguimiento, de un año de duración. Dicha diferencia se observa con especial claridad en el análisis de supervivencia.

Es considerable el consumo de recursos sanitarios durante el seguimiento de los pacientes de nuestro estudio, tanto en lo referente a reingresos como en lo referente a la asistencia a los distintos tipos de consultas. Otros autores han encontrado datos similares ^{114,115}. En nuestro estudio no encontramos diferencias entre los dos grupos de pacientes en ninguna de las variables analizadas.

Son escasos los estudios similares al nuestro en los que se analice, de un modo u otro, el impacto de programas educativos o consejos dietéticos sobre la morbilidad y la mortalidad de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera, y ninguno de esos estudios se ha llevado a cabo en nuestro país. El resultado de todos esos trabajos pone de manifiesto, en general, que tales programas son eficaces para mejorar la salud de los pacientes, pero de un modo bastante limitado ^{89,90,116,117}. Por tanto, dichos resultados concuerdan con los nuestros.

En otros estudios se ha analizado el impacto de la prescripción de suplementos dietéticos en la mortalidad, en el reingreso hospitalario ¹¹⁸ y en la aparición de diversas complicaciones médicas ⁶, en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. Los resultados de esos estudios indican también, en general, un limitado impacto de dichos suplementos en los distintos indicadores de salud analizados durante el seguimiento a corto, medio o largo plazo de los pacientes.

Todos esos estudios, incluido el nuestro, ponen de manifiesto que con intervenciones sencillas sobre distintos aspectos relacionados con la nutrición es posible mejorar, aunque sea de modo limitado, el estado de salud de los pacientes que han sufrido una fractura de cadera.

Factores relacionados con la mayor supervivencia

En nuestro estudio encontramos un total de ocho factores relacionados con una mayor supervivencia, en los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. Varios de dichos factores son indicativos de un estado óptimo de salud, por tanto, es lógico que se asocien a una mayor supervivencia. En concreto se trata del mayor nivel sérico de albúmina, el menor nivel sérico de urea, el menor nivel sérico de fosfatasa alcalina, la menor edad, la menor estancia hospitalaria y la normalidad de la radiografía de tórax. Otros autores han encontrado resultados similares en lo referente a esos factores, aunque los hallazgos concretos varían substancialmente de unos estudios a otros ^{101,119-123}.

Pero por otra parte encontramos dos factores más cuya asociación con la mayor supervivencia no es tan obvia. Se trata del mayor nivel sérico de fósforo y del menor nivel sérico de proteínas totales.

El impacto del nivel sérico de fósforo en la mayor o menor supervivencia se ha estudiado fundamentalmente en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, en los cuales se ha comprobado que tanto la hiperfosfatemia como la hipofostatemia significativas se asocian a un mayor riesgo de fallecimiento ¹²⁴. En la población general existen muchos menos datos, pero en los diversos estudios llevados a cabo también se han encontrado resultados contradictorios, en cuanto al impacto de los niveles séricos de fósforo en la mortalidad ¹²⁵⁻¹²⁷.

En una revisión de la literatura, a través PubMed, en el sitio de Internet <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, con el perfil de búsqueda [(phosphorus OR *phosphatemia) AND (mortality OR death) AND hip fracture] solo hemos encontrado otro estudio en el que se evalúa el posible efecto del nivel sérico de fósforo en la mayor o menor supervivencia, en pacientes con fractura de cadera ¹²⁸. En ese estudio no se encuentra asociación alguna entre dichos niveles y el fallecimiento de los pacientes.

A la vista de todo ello resulta difícil interpretar tanto nuestros resultados como la globalidad de datos existentes por ahora en torno al posible efecto de los niveles séricos de fósforo en la mayor o menor supervivencia, no solo en los pacientes con fractura de cadera o con insuficiencia renal crónica, sino también en la población general. Obviamente son necesarios más estudios en esa materia para clarificar el asunto.

También resulta difícil de interpretar el resultado de nuestro estudio que indica una mayor supervivencia en los pacientes con menores niveles de proteínas séricas totales. Aproximadamente la mitad de dichos niveles corresponden a la albúmina, que es un indicador bien establecido del estado nutricional, concepto con el cual concuerdan nuestros resultados, en el sentido de mayor supervivencia en los pacientes con mayores niveles de albúmina. Mientras que la otra mitad de dichos niveles está constituida por una variedad de proteínas entre las que destacan los distintos tipos de globulinas. Dada la amplia gama de esas sustancias, resulta muy complicado explicar nuestro hallazgo de mayor supervivencia en los pacientes con menores niveles de dichas sustancias ¹²⁹. En una revisión de la literatura, a través PubMed, en el sitio de Internet <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>, con el perfil de búsqueda

[("blood proteins" OR globulins) AND (mortality OR death)], no hemos encontrado ningún artículo que evalúe el posible efecto del nivel sérico de proteínas totales o de globulinas en la mayor o menor supervivencia, en pacientes con fractura de cadera.

Por otra parte, varios estudios han demostrado que el tratamiento quirúrgico de las fracturas de cadera, y especialmente su tratamiento quirúrgico precoz, son factores determinantes para mejorar la supervivencia de los pacientes ^{113,130}. En nuestro estudio decidimos no incluir esa variable porque con la información disponible en las historias clínicas resultaba complicado documentar el tiempo exacto transcurrido entre el ingreso y la realización de la cirugía y también porque en nuestro centro existe un programa de cirugía precoz de las fracturas de cadera, de modo que el tiempo transcurrido entre el ingreso y la cirugía es similar en la gran mayoría de pacientes. Además, si hubiéramos incluido esa variable, habríamos tenido que eliminar del análisis multivariable a todos los pacientes no tratados con cirugía, con lo cual dicho análisis hubiera perdido potencia estadística.

Limitaciones y fortalezas del estudio

La principal limitación de este estudio consideramos que es el número relativamente bajo de pacientes incluidos. No obstante, ello puede compensarse, al menos en parte, con el hecho de la realización del trabajo en

su totalidad en el mismo centro y con las mismas condiciones, como son el mismo personal investigador, el mismo personal clínico encargado de la atención de los pacientes, el mismo laboratorio donde se llevan a cabo las determinaciones analíticas, etc. Todo ello redundará en una clara reducción de los sesgos propios de los estudios multicéntricos ¹³¹.

Otro inconveniente es la no disponibilidad de algunos de los datos de las variables del estudio, en concreto del peso y de la talla de algunos de los pacientes incluidos. No obstante, la imputación automática de dichos datos, como se describe en el apartado Método – Estadística – Imputación de datos perdidos, nos permite considerar a todos los pacientes para todos los análisis del estudio, incluido el análisis multivariable, sin que se vea comprometida la fiabilidad de dichos análisis ⁹⁵.

Otra limitación de nuestro estudio es su diseño abierto, el cual es bien sabido que condiciona su validez interna. Aunque resulta evidente que en un estudio de las características del nuestro no resulta factible aplicar el método del doble ciego ni siquiera el simple ciego, por motivos obvios. No obstante la asignación de pacientes a los dos grupos sí que se realiza aleatoriamente, y además prácticamente la totalidad de análisis de los datos se efectúa de un modo ciego, sin que el analizador sepa a qué grupo de los dos pertenecen los datos analizados ¹³².

Por otra parte el hecho de que el estudio se base en la práctica clínica real es una ventaja en cuanto a la generalizabilidad de sus conclusiones, que puede contrarrestar, al menos en parte, algunos de los inconvenientes de su diseño ¹³³.

Implicaciones de los resultados del estudio

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto la importancia de atender los aspectos nutricionales en los pacientes que ingresan en el hospital por haber sufrido una fractura de cadera. En otros estudios se ha comprobado que la administración de suplementos dietéticos es capaz de mejorar el estado de salud de dichos pacientes y de disminuir su morbilidad y mortalidad a corto, medio y largo plazo. Y en algunos otros estudios, al igual que en el nuestro, se ha comprobado que proporcionar a esos pacientes información personalizada sobre la adecuada nutrición es también eficaz para mejorar su estado de salud.

Es cierto que, con las distintas estrategias usadas en todos esos estudios, incluido el nuestro, la mejoría que se ha conseguido en el estado de salud de los pacientes es limitada. Pero también es verdad que cualquier beneficio en la salud de los pacientes, por pequeño que sea, debe tenerse en consideración.

A la vista de todos esos resultados, parece razonable la conveniencia de diseñar y establecer programas sobre la adecuada nutrición y aplicarlos a todos los pacientes que han sufrido una fractura de cadera. Para ello es esencial tener en cuenta las conclusiones de todos los estudios realizados en esa materia.

Conclusiones

- **La mortalidad acumulada de los pacientes que ingresan por fractura de cadera en el Hospital General Universitario de Castellón es del 2,8 % durante el ingreso, del 13,0 % durante los tres primeros meses de seguimiento tras el alta hospitalaria y del 23,2 % durante el primer año de seguimiento tras el alta hospitalaria.**
- **Un programa educativo sobre nutrición es eficaz para reducir la mortalidad de dichos pacientes a corto, medio y largo plazo.**
- **Encontramos una asociación de la mayor supervivencia con el mayor nivel sérico de fósforo y el menor nivel sérico de proteínas totales.**

Conflictos de interés y financiación

Conflictos de interés

El autor y el director declaran que no tienen conflictos de interés en relación con la presente tesis doctoral.

Financiación

Para la realización del estudio en el que se basa la presente tesis doctoral y para la elaboración del presente texto se emplean diversos medios pertenecientes a la Asociación Valenciana de Estudios Clínicos y Epidemiológicos, entidad sin ánimo lucro número 593 de Valencia, que no recibe financiación en la actualidad, pero que ha recibido en el pasado financiación de:

- La Asociación Médica VACH de hospitales españoles.
- La Red del sida del ISCIII, RETIC RD06/006.

Referencias

1. Peeters CM, Visser E, Van de Ree CL, Gosens T, Den Oudsten BL, De Vries J. Quality of life after hip fracture in the elderly: A systematic literature review. *Injury* 2016;47:1369-82.
2. Egol KA, Leucht P. Proximal Femur Fractures. Cham (ZG) Switzerland: Springer International Publishing AG; 2018.
3. Bhandari M, Swiontkowski M. Management of Acute Hip Fracture. *N Engl J Med* 2017;377:2053-62.
4. Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea A, Rovira E, Cuesta-Peredo D. Orthogeriatric care: improving patient outcomes. *Clin Interv Aging* 2016;11:843-56.
5. Caeiro JR, Bartra A, Mesa-Ramos M, et al. Burden of First Osteoporotic Hip Fracture in Spain: A Prospective, 12-Month, Observational Study. *Calcif Tissue Int* 2017;100:29-39.
6. Avenell A, Smith TO, Curtain JP, Mak JC, Myint PK. Nutritional supplementation for hip fracture aftercare in older people. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;11:Cd001880.
7. Callaghan JJ, Rosenberg AG, Rubash HE, Clohisy J, Beaulé P, DellaValle C. *The Adult Hip (Two Volume Set): Hip Arthroplasty Surgery Third Edition*. Philadelphia: Wolters Kluwer 2016.
8. Abellán A, Ayala A, Pujol R. Un perfil de las personas mayores en España, 2017. *Indicadores estadísticos básicos*. Madrid: Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC); 2017.

9. Pueyo-Sanchez MJ, Larrosa M, Suris X, et al. Secular trend in the incidence of hip fracture in Catalonia, Spain, 2003-2014. *Age Ageing* 2017;46:324-8.
10. Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, Rosen AB. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573-9.
11. Cirera E, Perez K, Santamarina-Rubio E, Novoa AM, Olabarria M. Improvements in hip fracture incidence counterbalanced by the rise of other fracture types: data from Spain 2000-2010. *Injury* 2014;45:2076-83.
12. Pedersen AB, Ehrenstein V, Szepliget S, et al. 35-year trends in first-time hospitalization for hip fracture, one year mortality, and the prognostic impact of comorbidity: a Danish nationwide cohort study, 1980-2014. *Epidemiology* 2017.
13. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment: issues and controversies related to their surgical management. *The bone & joint journal* 2017;99-b:295-302.
14. Lobo E, Marcos G, Santabarbara J, et al. Gender differences in the incidence of and risk factors for hip fracture: A 16-year longitudinal study in a southern European population. *Maturitas* 2017;97:38-43.
15. Lopez-de-Andres A, Jimenez-Garcia R, Jimenez-Trujillo I, et al. Incidence, surgical procedures, and outcomes of hip fracture among elderly type 2 diabetic and non-diabetic patients in Spain (2004-2013). *Osteoporos Int* 2016;27:605-16.

16. 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;281:300-10.
17. Estadísticas comentadas: La atención a la fractura de cadera en los hospitales del SNS. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
18. Radosavljevic N, Nikolic D, Lazovic M, Jeremic A. Hip fractures in a geriatric population - rehabilitation based on patients needs. *Aging Dis* 2014;5:177-82.
19. Sheehan KJ, Sobolev B, Chudyk A, Stephens T, Guy P. Patient and system factors of mortality after hip fracture: a scoping review. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:166.
20. Anónimo. Estadísticas comentadas: La atención a la fractura de cadera en el SNS. Madrid: Instituto de Información Sanitaria, Ministerio de Sanidad y Política Social; 2010.
21. Falaschi P, Marsh DR. *Orthogeriatrics*. Cham (ZG), Switzerland: Springer International Publishing AG; 2017.
22. Nguyen VH. Community osteoporosis screening services for the prevention of osteoporotic fractures in population health: a literature review. *Int J Evid Based Healthc* 2017;15:43-52.
23. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Oden A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom* 2017.
24. Kendler DL, Borges JL, Fielding RA, et al. The Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry: Indications of Use and Reporting of DXA for Body Composition. *J Clin Densitom* 2013;16:496-507.

25. Raska I, Jr., Raskova M, Zikan V, Skrha J. Prevalence and Risk Factors of Osteoporosis in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Cent Eur J Public Health* 2017;25:3-10.
26. Martin-Merino E, Huerta-Alvarez C, Prieto-Alhambra D, Montero-Corominas D. Cessation rate of anti-osteoporosis treatments and risk factors in Spanish primary care settings: a population-based cohort analysis. *Arch Osteoporos* 2017;12:39.
27. Bijelic R, Milicevic S, Balaban J. Risk Factors for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *Med Arch* 2017;71:25-8.
28. Adler RA. Risk factors for osteoporosis 2000-2012. *Endocrine* 2017;55:664-5.
29. Hallstrom H, Byberg L, Glynn A, Lemming EW, Wolk A, Michaelsson K. Long-term coffee consumption in relation to fracture risk and bone mineral density in women. *Am J Epidemiol* 2013;178:898-909.
30. Yu Q, Liu ZH, Lei T, Tang Z. Subjective evaluation of the frequency of coffee intake and relationship to osteoporosis in Chinese men. *J Health Popul Nutr* 2016;35:24.
31. Graffeo CS, Perry A, Puffer RC, et al. Deadly falls: operative versus nonoperative management of Type II odontoid process fracture in octogenarians. *J Neurosurg Spine* 2017;26:4-9.
32. Balogun S, Winzenberg T, Wills K, et al. Prospective Associations of Low Muscle Mass and Function with 10-Year Falls Risk, Incident Fracture and Mortality in Community-Dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging* 2017;21:843-8.

33. Perez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, et al. [2011 Up-date of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin* 2011;7:357-79.
34. McKinley MP, O'Loughlin VD, Bidle TS. *Anatomy & Physiology, an integrative approach*. New York: McGraw-Hill; 2016.
35. Eltorai AEM, Ebersson CP, Daniels AH. *Orthopedic Surgery Clerkship*. New York: Springer 2017.
36. Beerekamp MSH, de Muinck Keizer RJO, Schep NWL, Ubbink DT, Panneman MJM, Goslings JC. Epidemiology of extremity fractures in the Netherlands. *Injury* 2017;48:1355-62.
37. Ftouh S, Morga A, Swift C. Management of hip fracture in adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2011;342:d3304.
38. Pitzul KB, Munce SE, Perrier L, et al. Scoping review of potential quality indicators for hip fracture patient care. *BMJ open* 2017;7:e014769.
39. Iwata T, Nozawa S, Dohjima T, et al. The value of T1-weighted coronal MRI scans in diagnosing occult fracture of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94:969-73.
40. Tay E. Hip fractures in the elderly: operative versus nonoperative management. *Singapore Med J* 2016;57:178-81.
41. 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.

42. Pincus D, Ravi B, Wasserstein D, et al. Association Between Wait Time and 30-Day Mortality in Adults Undergoing Hip Fracture Surgery. *JAMA* 2017;318:1994-2003.
43. Handoll HH, Queally JM, Parker MJ. Pre-operative traction for hip fractures in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011:Cd000168.
44. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. *Can J Cardiol* 2017;33:17-32.
45. Prestmo A, Hagen G, Sletvold O, et al. Comprehensive geriatric care for patients with hip fractures: a prospective, randomised, controlled trial. *Lancet* 2015;385:1623-33.
46. Kabboord AD, van Eijk M, Fiocco M, van Balen R, Achterberg WP. Assessment of Comorbidity Burden and its Association With Functional Rehabilitation Outcome After Stroke or Hip Fracture: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:1066.e13-.e21.
47. A'Court J, Lees D, Harrison W, Ankers T, Reed MR. Pain and Analgesia Requirements With Hip Fracture Surgery. *Orthop Nurs* 2017;36:224-8.
48. Bhandari M, Devereaux PJ, Einhorn TA, et al. Hip fracture evaluation with alternatives of total hip arthroplasty versus hemiarthroplasty (HEALTH): protocol for a multicentre randomised trial. *BMJ open* 2015;5:e006263.
49. Hoshino CM, O'Toole RV. Fixed angle devices versus multiple cancellous screws: what does the evidence tell us? *Injury* 2015;46:474-7.

50. Fixation using alternative implants for the treatment of hip fractures (FAITH): design and rationale for a multi-centre randomized trial comparing sliding hip screws and cancellous screws on revision surgery rates and quality of life in the treatment of femoral neck fractures. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15:219.
51. Socci AR, Casemyr NE, Leslie MP, Baumgaertner MR. Implant options for the treatment of intertrochanteric fractures of the hip: rationale, evidence, and recommendations. *The bone & joint journal* 2017;99-b:128-33.
52. Liu P, Wu X, Shi H, et al. Intramedullary versus extramedullary fixation in the management of subtrochanteric femur fractures: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2015;10:803-11.
53. Johansen A, Golding D, Brent L, et al. Using national hip fracture registries and audit databases to develop an international perspective. *Injury* 2017.
54. Bautista M, Llinas A, Bonilla G, Mieth K, Diaz M, Rodriguez F. Thromboprophylaxis after major orthopedic surgery: Improving compliance with clinical practice guidelines. *Thromb Res* 2016;137:113-8.
55. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141:e278S-e325S.
56. El-Daly I, Ibraheim H, Culpán P, Bates P. Pre-operative Waterlow score: Predicts risk of post-operative infection in patients with neck of femur fractures. *Injury* 2015;46:2394-8.

57. Carpintero P, Caeiro JR, Carpintero R, Morales A, Silva S, Mesa M. Complications of hip fractures: A review. *World journal of orthopedics* 2014;5:402-11.
58. Chu CH, Paquin K, Puts M, McGilton KS, Babineau J, van Wyk PM. Community-Based Hip Fracture Rehabilitation Interventions for Older Adults With Cognitive Impairment: A Systematic Review. *JMIR rehabilitation and assistive technologies* 2016;3:e3.
59. Morris J, Karkenny AJ, Toro JB. The Management of Osteoporosis After Fragility Fracture: The Orthopaedic Perspective. *JBJS reviews* 2017.
60. Dhana K, Koolhaas C, Schoufour J, et al. Association of anthropometric measures with fat and fat-free mass in the elderly: The Rotterdam study. *Maturitas* 2016;88:96-100.
61. Hamer M, O'Donovan G. Sarcopenic obesity, weight loss, and mortality: the English Longitudinal Study of Ageing. *Am J Clin Nutr* 2017;106:125-9.
62. Schultz TJ, Roupas P, Wiechula R, et al. Nutritional interventions for optimizing healthy body composition in older adults in the community: an umbrella review of systematic reviews. *JBIC database of systematic reviews and implementation reports* 2016;14:257-308.
63. Madden AM, Smith S. Body composition and morphological assessment of nutritional status in adults: a review of anthropometric variables. *J Hum Nutr Diet* 2016;29:7-25.
64. Kent S, Fusco F, Gray A, Jebb SA, Cairns BJ, Mihaylova B. Body mass index and healthcare costs: a systematic literature review of individual participant data studies. *Obes Rev* 2017;18:869-79.

65. Price C, Cohen D, Pribis P, Cerami J. Nutrition Education and Body Mass Index in Grades K-12: A Systematic Review. *J Sch Health* 2017;87:715-20.
66. Pedersen AB, Gammelager H, Kahlert J, Sorensen HT, Christiansen CF. Impact of body mass index on risk of acute kidney injury and mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Osteoporos Int* 2017;28:1087-97.
67. Vosoughi AR, Emami MJ, Pourabbas B, Mahdaviiazad H. Factors increasing mortality of the elderly following hip fracture surgery: role of body mass index, age, and smoking. *Musculoskelet Surg* 2017;101:25-9.
68. Ononamadu CJ, Ezekwesili CN, Onyeukwu OF, Umeogaju UF, Ezeigwe OC, Ihegboro GO. Comparative analysis of anthropometric indices of obesity as correlates and potential predictors of risk for hypertension and prehypertension in a population in Nigeria. *Cardiovasc J Afr* 2017;28:92-9.
69. da Silva Fink J, Daniel de Mello P, Daniel de Mello E. Subjective global assessment of nutritional status - A systematic review of the literature. *Clin Nutr* 2015;34:785-92.
70. Srinivasan B, Lee S, Erickson D, Mehta S. Precision nutrition - review of methods for point-of-care assessment of nutritional status. *Curr Opin Biotechnol* 2017;44:103-8.
- 71.Sizer FS, Whitney E. *Nutrition: Concepts and Controversies*. 13th ed. Belmont, CA, USA: Cengage Learning; 2013.
72. Smith SH. Using albumin and prealbumin to assess nutritional status. *Nursing* 2017;47:65-6.

73. Abizanda P, Sinclair A, Barcons N, Lizan L, Rodriguez-Manas L. Costs of Malnutrition in Institutionalized and Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Med Dir Assoc* 2016;17:17-23.
74. Drevet S, Bioteau C, Maziere S, et al. Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75 years of age admitted for hip fracture. *Orthop Traumatol Surg Res* 2014;100:669-74.
75. Diaz de Bustamante M, Alarcon T, Menendez-Colino R, Ramirez-Martin R, Otero A, Gonzalez-Montalvo JI. Prevalence of malnutrition in a cohort of 509 patients with acute hip fracture: the importance of a comprehensive assessment. *Eur J Clin Nutr* 2017.
76. Goisser S, Schrader E, Singler K, et al. Malnutrition According to Mini Nutritional Assessment Is Associated With Severe Functional Impairment in Geriatric Patients Before and up to 6 Months After Hip Fracture. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:661-7.
77. Bell JJ, Pulle RC, Crouch AM, Kuys SS, Ferrier RL, Whitehouse SL. Impact of malnutrition on 12-month mortality following acute hip fracture. *ANZ J Surg* 2016;86:157-61.
78. Tang X, Liu G, Kang J, et al. Obesity and Risk of Hip Fracture in Adults: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *PLoS One* 2013.
79. Li X, Gong X, Jiang W. Abdominal obesity and risk of hip fracture: a meta-analysis of prospective studies. *Osteoporos Int* 2017.
80. Grattagliano I, Mastronuzzi T. Nutrition as a Health Determinant in Elderly Patients. *Curr Med Chem* 2017.

81. Niwano M. The nutritional intake of elderly patients with dysphagia admitted to the internal medical department of the emergency hospital was analyzed. The Fujishima dysphagia scale after care and treatment by the Nutrition Support Team was assessed. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* 2016;53:238-43.
82. Mordarska K, Godziejewska-Zawada M. Diabetes in the elderly. *Przegląd menopauzalny = Menopause review* 2017;16:38-43.
83. Wanders AJ, Zock PL, Brouwer IA. Trans Fat Intake and Its Dietary Sources in General Populations Worldwide: A Systematic Review. *Nutrients* 2017;9.
84. Stansfield C. Nutrition in hospital. *Nurs Stand* 2016;30:61-2.
85. Laur CV, Keller HH, Curtis L, Douglas P, Murphy J, Ray S. Comparing Hospital Staff Nutrition Knowledge, Attitudes, and Practices Before and 1 Year After Improving Nutrition Care: Results From the More-2-Eat Implementation Project. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2017:148607117718493.
86. Milte R, Miller MD, Crotty M, et al. Cost-effectiveness of individualized nutrition and exercise therapy for rehabilitation following hip fracture. *J Rehabil Med* 2016;48:378-85.
87. Fiatarone Singh MA. Exercise, nutrition and managing hip fracture in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2014;17:12-24.
88. Myint MW, Wu J, Wong E, et al. Clinical benefits of oral nutritional supplementation for elderly hip fracture patients: a single blind randomised controlled trial. *Age Ageing* 2013;42:39-45.

89. Breedveld-Peters JJ, Reijven PL, Wyers CE, et al. Integrated nutritional intervention in the elderly after hip fracture. A process evaluation. *Clin Nutr* 2012;31:199-205.
90. Hoekstra JC, Goosen JH, de Wolf GS, Verheyen CC. Effectiveness of multidisciplinary nutritional care on nutritional intake, nutritional status and quality of life in patients with hip fractures: a controlled prospective cohort study. *Clin Nutr* 2011;30:455-61.
91. Anderson J, Garner S, Klemmer P. *Diet, Nutrients, and Bone Health*. Boca Raton, FL, US: CRC Press; 2012.
92. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coll Dent* 2014;81:14-8.
93. Hellmann F, Verdi M, Schlemper BR, Jr., Caponi S. 50th anniversary of the Declaration of Helsinki: the double standard was introduced. *Arch Med Res* 2014;45:600-1.
94. Asplund K, Hermeren G. The need to revise the Helsinki Declaration. *Lancet* 2017;389:1190-1.
95. Hayati Rezvan P, Lee KJ, Simpson JA. The rise of multiple imputation: a review of the reporting and implementation of the method in medical research. *BMC Med Res Methodol* 2015;15:30.
96. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, et al. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2017.

97. Edmondson D, Sumner JA, Kronish IM, Burg MM, Oyesiku L, Schwartz JE. The Association of Posttraumatic Stress Disorder With Clinic and Ambulatory Blood Pressure in Healthy Adults. Psychosom Med 2018;80:55-61.

98. Bryson DJ, Gulihar A, Aujla RS, Taylor GJ. The hip fracture best practice tariff: early surgery and the implications for MRSA screening and antibiotic prophylaxis. Eur J Orthop Surg Traumatol 2015;25:123-7.

99. Sanchez-Hernandez N, Saez-Lopez P, Paniagua-Tejo S, Valverde-Garcia JA. [Results following the implementation of a clinical pathway in the process of care to elderly patients with osteoporotic hip fracture in a second level hospital]. Revista española de cirugía ortopédica y traumatología 2016;60:1-11.

100. Katrancha ED, Zipf J, Abrahams N, Schroeder R. Retrospective Evaluation of the Impact of a Geriatric Trauma Institute on Fragility Hip Fracture Patient Outcomes. Orthop Nurs 2017;36:330-4.

101. Bohl DD, Shen MR, Hannon CP, Fillingham YA, Darrith B, Della Valle CJ. Serum Albumin Predicts Survival and Postoperative Course Following Surgery for Geriatric Hip Fracture. J Bone Joint Surg Am 2017;99:2110-8.

102. Cheung WH, Shen WY, Dai DL, et al. Evaluation of a multidisciplinary rehabilitation programme for elderly patients with hip fracture: A prospective cohort study. J Rehabil Med 2017.

103. Zhang L, Yin P, Lv H, et al. Anemia on Admission Is an Independent Predictor of Long-Term Mortality in Hip Fracture Population: A Prospective Study With 2-Year Follow-Up. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2469.
104. Xu WZ, Li F, Xu ZK, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutrition index predict prognosis for glioblastoma. *Onco Targets Ther* 2017;10:725-33.
105. Zhang SQ, Peng B, Stary CM, Jian ZH, Xiong XX, Chen QX. Serum prealbumin as an effective prognostic indicator for determining clinical status and prognosis in patients with hemorrhagic stroke. *Neural regeneration research* 2017;12:1097-102.
106. Forget P, Dillien P, Engel H, Cornu O, De Kock M, Yombi JC. Use of the neutrophil-to-lymphocyte ratio as a component of a score to predict postoperative mortality after surgery for hip fracture in elderly subjects. *BMC Res Notes* 2016;9:284.
107. Kim BG, Lee YK, Park HP, et al. C-reactive protein is an independent predictor for 1-year mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery: A retrospective analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5152.
108. Li RP, Xue FS, Liu GP, Sun C. Assessing the association of hyperglycaemia with mortality in patients with hip fractures. *Eur J Emerg Med* 2015;22:293-4.
109. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, et al. Patient characteristics with high or low blood urea nitrogen in upper gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol* 2015;21:7500-5.

110. Kim H, Lee K, Choi HA, Samuel S, Park JH, Jo KW. Elevated Blood Urea Nitrogen/Creatinine Ratio Is Associated with Venous Thromboembolism in Patients with Acute Ischemic Stroke. *J Korean Neurosurg Soc* 2017;60:620-6.
111. Balestracci A, Meni Battaglia L, Toledo I, Martin SM, Alvarado C. Blood urea nitrogen to serum creatinine ratio as a prognostic factor in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a validation study. *Eur J Pediatr* 2017.
112. Akimoto T, Ito C, Kato M, Ogura M, Muto S, Kusano E. Reduced hydration status characterized by disproportionate elevation of blood urea nitrogen to serum creatinine among the patients with cerebral infarction. *Med Hypotheses* 2011;77:601-4.
113. Chaysri R, Leerapun T, Klunklin K, Chiewchantanakit S, Luevitoonvechkij S, Rojanasthien S. Factors related to mortality after osteoporotic hip fracture treatment at Chiang Mai University Hospital, Thailand, during 2006 and 2007. *J Med Assoc Thai* 2015;98:59-64.
114. Fliss E, Weinstein O, Sherf M, Dreihier J. Healthcare services utilization following admission for hip fracture in elderly patients. *Int J Qual Health Care* 2017.
115. Weycker D, Li X, Barron R, Bornheimer R, Chandler D. Hospitalizations for osteoporosis-related fractures: Economic costs and clinical outcomes. *Bone Rep* 2016;5:186-91.
116. Wengstrom Y, Wahren LK, Grodzinsky E. Importance of dietary advice, nutritional supplements and compliance for maintaining body weight and body fat after hip fracture. *J Nutr Health Aging* 2009;13:632-8.

117. Bell JJ, Bauer JD, Capra S, Pulle RC. Multidisciplinary, multi-modal nutritional care in acute hip fracture inpatients - results of a pragmatic intervention. *Clin Nutr* 2014;33:1101-7.
118. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016;35:18-26.
119. Pajulammi HM, Pihlajamäki HK, Luukkaala TH, Jousmäki JJ, Jokipii PH, Nuotio MS. The Effect of an In-Hospital Comprehensive Geriatric Assessment on Short-Term Mortality During Orthogeriatric Hip Fracture Program-Which Patients Benefit the Most? *Geriatr Orthop Surg Rehabil* 2017;8:183-91.
120. Harrison SJ, Messner J, Leeder DJ, Stephenson J, Sidhom SA. Are Albumin Levels a Good Predictor of Mortality in Elderly Patients with Neck of Femur Fractures? *J Nutr Health Aging* 2017;21:699-703.
121. Cenzer IS, Tang V, Boscardin WJ, et al. One-Year Mortality After Hip Fracture: Development and Validation of a Prognostic Index. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1863-8.
122. 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* 2014;43:464-71.
123. Tsang C, Boulton C, Burgon V, Johansen A, Wakeman R, Cromwell DA. Predicting 30-day mortality after hip fracture surgery: Evaluation of the National Hip Fracture Database case-mix adjustment model. *Bone Joint Res* 2017;6:550-6.

124. Hou Y, Li X, Sun L, Qu Z, Jiang L, Du Y. Phosphorus and mortality risk in end-stage renal disease: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2017;474:108-13.
125. Bai W, Li J, Liu J. Serum phosphorus, cardiovascular and all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2016;461:76-82.
126. Yoo KD, Kang S, Choi Y, et al. Sex, Age, and the Association of Serum Phosphorus With All-Cause Mortality in Adults With Normal Kidney Function. *Am J Kidney Dis* 2016;67:79-88.
127. Liu B, Cheng Y, Shen F, et al. [Hypophosphatemia is associated with poor prognosis of critically ill patients: a meta-analysis of 1 555 patients]. *Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue* 2018;30:34-40.
128. Fisher AA, Southcott EK, Srikusalanukul W, et al. Relationships between myocardial injury, all-cause mortality, vitamin D, PTH, and biochemical bone turnover markers in older patients with hip fractures. *Ann Clin Lab Sci* 2007;37:222-32.
129. Geyer PE, Kulak NA, Pichler G, Holdt LM, Teupser D, Mann M. Plasma Proteome Profiling to Assess Human Health and Disease. *Cell systems* 2016;2:185-95.
130. Maheshwari K, Planchard J, You J, et al. Early Surgery Confers One-Year Mortality Benefit in Hip-Fracture Patients. *J Orthop Trauma* 2017.
131. Friedman L, Furberg C, DeMets D. *Fundamentals of Clinical Trials*. New York, NY, USA: Springer; 2010.

132. Kahan BC, Cro S, Dore CJ, et al. Reducing bias in open-label trials where blinded outcome assessment is not feasible: strategies from two randomised trials. *Trials* 2014;15:456.

133. Saturni S, Bellini F, Braido F, et al. Randomized Controlled Trials and real life studies. Approaches and methodologies: a clinical point of view. *Pulm Pharmacol Ther* 2014;27:129-38.