


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

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

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



Universitat Autònoma de Barcelona

**Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía**

**OPTIMIZACIÓN DEL TIEMPO DE ESPERA PARA LA CIRUGÍA, EN
PACIENTES CON FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR Y EN
TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS, DE MANERA INDIVIDUALIZADA GUIADA POR
MÉTODOS DE MEDICIÓN DE AGREGABILIDAD PLAQUETARIA.**

Memoria de Tesis doctoral programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas,
presentada en la modalidad de compendio de publicaciones realizada por

Rafael Anaya Camacho

Tesis realizada bajo la dirección de las doctoras:

Dra. María José Martínez Zapata

Dra. Mireia Rodríguez Prieto

Tutor:

Dr. Xavier León Vintró

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Universidad Autònoma de Barcelona 2023



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultad de Medicina
Departamento de Cirugía

**OPTIMIZACIÓN DEL TIEMPO DE ESPERA PARA LA CIRUGÍA, EN
PACIENTES CON FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR Y EN
TRATAMIENTO CRÓNICO CON ANTIAGREGANTES
PLAQUETARIOS, DE MANERA INDIVIDUALIZADA GUIADA POR
MÉTODOS DE MEDICIÓN DE AGREGABILIDAD PLAQUETARIA.**

Memoria de Tesis doctoral programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas,
presentada en la modalidad de compendio de publicaciones realizada por

Rafael Anaya Camacho

Tesis realizada bajo la dirección de las doctoras:

Dra. María José Martínez Zapata

Dra. Mireia Rodríguez Prieto

Tutor:

Dr. Xavier León Vintro

Programada de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas
Universidad Autònoma de Barcelona 2023

A Miren, Pello y Aitana

A mis Padres, Gabriel y Fuensanta

A mi familia Anaya-Camacho

A mi familia Taberna-Sanz

ÍNDICE

1	AGRADECIMIENTOS	1
2	ABREVIATURAS	3
3	RESUMEN	5
3.1	INTRODUCCIÓN	5
3.2	MATERIAL Y MÉTODOS.....	6
3.3	RESULTADOS.....	7
3.4	CONCLUSIONES	8
4	INTRODUCCIÓN	9
4.1	EPIDEMIOLOGÍA	9
4.1.1	Incidencia.....	9
4.1.2	Factores de Riesgo.....	9
4.1.3	Mortalidad	10
4.2	TIPOS DE FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR Y CIRUGÍA	11
4.2.1	Tipos de fractura	11
4.2.2	Tipos de cirugía.....	13
4.3	TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA.....	14
4.4	FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR EN PACIENTES ANTIAGREGADOS.....	16
4.4.1	Tipos de tratamiento antiagregante plaquetario	16
4.4.2	Riesgo trombótico y hemorrágico asociado a la cirugía en pacientes antiagregados	18
4.4.3	Tiempo hasta la cirugía en pacientes antiagregados.....	22
4.5	TIPO DE ANESTESIA EN CIRUGÍA DE FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR	26
4.5.1	Anestesia general vs. Anestesia espinal.....	26
4.5.2	Consideraciones en pacientes antiagregados	27
4.6	PRUEBAS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA	31
4.6.1	Pruebas basadas en agregación plaquetaria	31
4.6.2	Pruebas basadas en adhesión bajo tensión de cizallamiento	34
4.6.3	Pruebas en combinación con métodos viscoelásticos	35
4.7	JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS.....	38
5	HIPÓTESIS.....	41
5.1	PRINCIPAL	41
5.2	SECUNDARIAS.....	41

6	OBJETIVOS.....	43
6.1	PRINCIPAL	43
6.2	SECUNDARIOS.....	43
7	MATERIAL Y MÉTODOS.....	45
7.1	PARTICIPANTES.....	46
7.2	CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	46
7.3	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
7.4	ALEATORIZACIÓN.....	46
7.5	INTERVENCIÓN	47
7.6	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
7.6.1	Estudio principal.....	48
7.6.2	Subestudio.....	49
8	RESULTADOS.....	51
8.1	CONCORDANCIA ENTRE LAS PRUEBAS PFA-100® Y PLATELETWORKS®.....	57
8.2	FUNCIÓN PLAQUETARIA.....	58
8.3	VARIABLE PRINCIPAL: TIEMPO DESDE EL INGRESO HASTA LA CIRUGÍA	59
8.4	VARIABLES SECUNDARIAS: COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS Y MORTALIDAD	60
9	DISCUSIÓN	63
9.1	LIMITACIONES.....	68
9.2	FORTALEZAS.....	69
10	CONCLUSIONES.....	71
11	COPIA DE LOS TRABAJOS PUBLICADOS	73
12	DOCUMENTACION COMPLEMENTARIA.....	95
13	REFERENCIAS	103

1 AGRADECIMIENTOS

A todos los pacientes que de manera voluntaria participaron en esta tesis, la finalidad de este proyecto de investigación es poder ofrecer una mejor atención médica a los pacientes con fractura proximal de fémur.

A la Dra. M^a José Martínez Zapata, del Centro Cochrane Iberoamericano-Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública, IIB Sant Pau, como Investigadora principal del estudio y por codirigir este proyecto Tesis, sin ella este proyecto no hubiese sido posible.

A la Dra. Mireia Rodríguez Prieto, del Servicio de Anestesia del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por codirigir esta Tesis, colaborar en este proyecto y sobre todo por su compañerismo en el trabajo y amistad.

Al Dr. Xavier León Vintró, del Servicio de Otorrinolaringología del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su cercanía y experiencia para Tutorizar esta Tesis.

Al servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau por su formación a nivel clínico y científico. En especial a la Dra. Victoria Moral, por confiar en mí e incluirme en el desarrollo de este proyecto de investigación. Al Dr. Josep María Gil, Anestesiólogo e investigador del grupo AFFEcT, compañero y amigo. Al resto de compañeros del servicio de Anestesia, que dentro y fuera del quirófano han participado y ayudado a que este proyecto salga adelante.

A todo el equipo investigador del estudio AFFEcT del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de los servicios de Traumatología, Hematología y Epidemiología. Al equipo investigador de los otros centros colaboradores del estudio AFFEcT: Hospital Xarxa Assistencial Universitaria de Manresa, Hospital de la Vall d'Hebron y Hospital Clínic de Barcelona.

A la Dra. Pilar Sierra, por enseñarme sus amplios conocimientos en la Anestesiología, antiagregación y anticoagulación ya desde residente de 2º año y por cederme y permitirme usar su propiedad intelectual en una de mis figuras.

Al servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del dolor del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, donde actualmente ejerzo mi profesión. Por seguir impulsando mi proyección clínica y académica.

A mis Padres, Gabriel y Fuensanta. Por estar siempre a mi lado, por su apoyo incondicional, por su amor. Por todo. A mis Hermanos y cuñados por la ayuda, a veces instintiva, otras deliberada, para seguir haciendo camino, siempre hacia arriba.

A Conchita, Pedro, Pello y Bea, por vuestra generosidad y apoyo, gracias por acogerme.

A mi mujer, Miren, por todo lo que hemos vivido y seguiremos viviendo, por impulsarme a ser mejor estando siempre cerca. A mis hijos Pello y Aitana, el mejor proyecto que hemos hecho. Os quiero.

2 ABREVIATURAS

ASA: American Society of Anesthesiologists
PFA: Platelet function analyzer
DHS: Dynamic Hip Screw
g/L: Gramos/Litro
mmol/L: Milimoles/Litro
Lat/min: Latidos/minuto
COX: Ciclooxygenasa
AAS: Acido Acetil Salicílico
AINEs: Antiinflamatorio no esteroideo
ADP: Adenosindifosfato
GP: Glicoproteína
TXA₂: Tromboxano A₂
PAR: Protease-activated receptor
VWF: Factor Von Willebrand
AIT: Accidente isquémico transitorio
BLF: Balón liberador de fármaco
CRC: Cirugía de revascularización coronaria
DM: Diabetes Mellitus
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
ICP: Intervención coronaria percutánea
IRC: Insuficiencia renal crónica
SFA: Stent farmacoactivo
SM: Stent metálico
TCI: Tronco coronario izquierdo.
IV: Intravenoso
VO: Vía oral
DAP: Doble antiagregación plaquetaria
Mg: Miligramos
LTA: Light Transmission platelet Aggregometry
PRP: Plasma rico en plaquetas

AA: Acido araquidónico
MEA: Multiple Electrode Aggregometry
POC: Point-of-Care
AU: Arbitrary Aggregation Units
Min: Minutos
AUC: Área bajo la curva
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético
TEG: Tromboelastografía
CT: Tiempo de cierre
OT: Tiempo de oclusión
LT: Tiempo de Lisis
MA: Amplitud máxima
WB: Sangre completa
GTT: Global thrombosis test
HTC: Hematocrito
IQR: Rango intercuartílico
SD: Desviación standard
g/dL: Gramos/decilitro
Hb: Hemoglobina

3 RESUMEN

3.1 INTRODUCCIÓN

El incremento en la esperanza de vida y el envejecimiento de la población ha producido un aumento en la incidencia de las fracturas proximales de fémur asociando un gran impacto a nivel sanitario y socioeconómico. Los pacientes con este tipo de fracturas suelen asociar muchas comorbilidades, presentando el 70% una clasificación III/IV de la escala ASA (American Society of Anesthesiologists), lo cual implica un manejo perioperatorio más complejo. Este es el caso, de aquellos pacientes en tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios.

La cirugía precoz (antes de 48 horas desde su ingreso en urgencias) en los pacientes con fractura proximal de fémur, reduce la morbilidad, mortalidad, la estancia hospitalaria, y complicaciones perioperatorias asociadas. Los pacientes en tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios que presentan fracturas proximales de fémur, pese a que puedan tener mayor riesgo de sangrado perioperatorio por su capacidad hemostática alterada farmacológicamente, parecen también beneficiarse de una cirugía precoz.

Existe controversia sobre la técnica anestésica empleada en la cirugía y si alguna de ellas aporta mayor beneficio en la fractura proximal de fémur. Algunos estudios han demostrado menor estancia hospitalaria y menor mortalidad a favor de la anestesia espinal en este tipo de cirugía. Ensayos clínicos posteriores no han conseguido observar estas diferencias, aun así, en la práctica clínica habitual se prefiere realizar la anestesia espinal frente a la general.

Al realizar una cirugía precoz en pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento crónico con antiagregantes, no es posible esperar el tiempo recomendado para la eliminación del efecto del fármaco antiagregante y por tanto se desconoce la capacidad de agregación de sus plaquetas. Por este motivo se contraindica realizar una técnica anestésica espinal, debido al riesgo de provocar un hematoma espinal, aunque

por otro lado se asume el potencial riesgo aumentado de sangrado perioperatorio al desconocer la capacidad de agregación del paciente para la hemostasia quirúrgica.

3.2 MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y abierto, para evaluar la reducción del tiempo hasta la cirugía. Para ello, individualizamos y guiamos la toma de decisión mediante métodos de medición de la funcionalidad plaquetaria, asegurando así una adecuada hemostasia perioperatoria y pudiendo ofrecer una técnica anestésica espinal en el intraoperatorio. El ensayo fue aprobado por los Comités Éticos de los hospitales participantes, siendo el del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España) el Comité Ético de referencia. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos que participaron en el ensayo.

Reclutamos pacientes con fractura de fémur en tratamiento crónico con antiagregantes entre el 26 de septiembre de 2017 y 5 diciembre de 2020. Nuestro objetivo principal fue evaluar la reducción del tiempo de espera desde el ingreso a la cirugía bajo anestesia espinal en los pacientes con fractura proximal de fémur guiado por métodos de medición de la funcionalidad plaquetaria (Plateletworks®). Como objetivos secundarios evaluamos la funcionalidad plaquetaria y los eventos clínicos como morbilidad asociada a la intervención: sangrado perioperatorio, número de transfusiones precisadas y mortalidad. Realizamos un subestudio con los primeros 20 pacientes reclutados para evaluar la correlación entre dos métodos de medición de funcionalidad plaquetaria Plateletworks® y PFA-100®.

Los criterios de inclusión fueron hombres y mujeres adultos ≥ 18 años de edad; ingresados en urgencias y diagnosticados de fractura proximal de fémur y que recibieran tratamiento con agentes antiplaquetarios, como inhibidores de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico (AAS) > 100 mg/día o triflusal > 300 mg/día) o inhibidores del receptor P2Y12 (cualquier dosis de clopidogrel, prasugrel, ticagrelor o ticlopidina), tras firmar un consentimiento informado por escrito. Los criterios de exclusión fueron: presencia de

fracturas múltiples o patológicas, pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, nuevos anticoagulantes o con coagulopatía congénita o adquirida.

La aleatorización se estratificó por centro, utilizando una plataforma basada en la web (www.clipnasis.com) para asignar pacientes a las intervenciones.

El análisis estadístico se realizó mediante el test U de Mann-Whitney para la variable principal (tiempo desde ingreso hasta cirugía, en días) presentada como mediana y rango intercuartílico y la correlación entre los dos métodos de medición de funcionalidad plaquetaria se realizó mediante coeficiente de Kappa.

3.3 RESULTADOS

Incluimos y aleatorizamos 156 pacientes, 78 pacientes en el grupo de cirugía precoz guiada por métodos de funcionalidad plaquetaria y 78 pacientes en el grupo de cirugía diferida, respetando el tiempo de seguridad recomendado para cada fármaco antiagregante. La cirugía precoz se programó cuando la cifra de plaquetas funcionantes era $>80 \times 10^9/L$, medido mediante Plateletworks®.

En nuestros resultados observamos una reducción del tiempo hasta la cirugía en el grupo experimental con una mediana (IQR) de 2,3 (1,5-3,7) días frente a 4,9 (4,4-5,6) días para el grupo control. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la cifra de plaquetas funcionantes antes de la cirugía (media (IQR); $118 \times 10^9/L$ (90-144 $\times 10^9/L$) en grupo experimental; $136 \times 10^9/L$ (98-176 $\times 10^9/L$) en el grupo control; p 0,13). No se encontraron diferencias en complicaciones perioperatorias ni en mortalidad entre los dos grupos. No se registró ningún hematoma espinal, ni se encontraron diferencias en el número de efectos adversos o de efectos adversos serios en los dos grupos de estudio durante el seguimiento.

Respecto al estudio de concordancia entre los dos métodos de medición de la funcionalidad plaquetaria, encontramos una concordancia débil entre Plateletworks® y

PFA-100® (Coeficiente kappa de Cohen de 0,327 Y 0,2 para los test de PFA100-ADP y PFA100-EPI, respectivamente).

3.4 CONCLUSIONES

- Como conclusiones podemos destacar que es posible acortar el tiempo hasta la cirugía en los pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento antiagregante, pudiendo realizar una cirugía precoz guiada por métodos de medición de la función plaquetaria.
- Que las pruebas de medición de la función plaquetaria nos permiten conocer la capacidad de agregación preoperatoria del paciente e identificar el momento óptimo para realizar la intervención, individualizando la toma de decisión y ofreciendo mayor seguridad al paciente.
- Las pruebas de medición de la función plaquetaria proporcionan seguridad, pues no hubo diferencias en morbimortalidad, sangrado perioperatorio y número de transfusiones.
- No se registró ningún hematoma espinal en el grupo de cirugía precoz. Por lo que las pruebas de medición de la función plaquetaria nos permiten realizar un bloqueo espinal intraoperatorio seguro, sin esperar el tiempo de seguridad de cada fármaco antiagregante, ofreciendo una alternativa a la anestesia general en estos pacientes frágiles.
- Existe una correlación débil entre las dos pruebas de medición de funcionalidad plaquetaria, PFA100® y Plateletworks®. Dado que Plateletwork tiene mayor correlación con la LTA (prueba de referencia) deducimos que es más fiable que el PFA-100®.

4 INTRODUCCIÓN

4.1 EPIDEMIOLOGÍA

4.1.1 Incidencia

La fractura proximal de fémur es una patología ampliamente estudiada, con diferentes incidencias en la prevalencia entre distintos países^{1,2}. Los países del norte de Europa y Estados Unidos presentan una mayor incidencia que las regiones del sur de Europa y América. En nuestro país se producen alrededor de 33.000 fracturas proximales de fémur al año, una incidencia aproximada de unos 300 casos por 100.000 habitantes/año, con una razón de 3-4:1 en mujeres respecto a hombres y se estima que hasta un 15 % de estos presentarán una segunda fractura³⁻⁵. En los países industrializados representa entre el 42% y el 50% de todas las fracturas en los pacientes ancianos⁶ y se prevé que la cifra total de fracturas proximales de fémur vaya en aumento en los próximos años. Se ha estimado que para el año 2050 se sobrepase, a nivel mundial, los 6 millones de fracturas de fémur proximal⁷.

Este incremento en la incidencia se ve justificado por el aumento en la esperanza de vida y envejecimiento poblacional, dado que aproximadamente el 90% de este tipo de fracturas ocurren en pacientes con edades superiores a 64 años⁸. La Fractura proximal de fémur se puede considerar un problema de Salud Pública, pues el escenario al que nos enfrentamos, tanto a nivel nacional como internacional, es un envejecimiento poblacional con un aumento progresivo del número de fracturas con un gran impacto socioeconómico⁹ y que exigen el planteamiento de estrategias concretas de manejo y prevención.

4.1.2 Factores de Riesgo

Entre los distintos factores de riesgo para este tipo de fracturas, la osteoporosis en personas de edad avanzada y las caídas engloban la mayoría de las causas. La osteoporosis reduce la masa ósea, aumentando así la fragilidad del hueso y la

probabilidad de sufrir una fractura. Las mujeres presentan una mayor incidencia de osteoporosis y, por tanto, la fractura proximal de fémur es más común en el sexo femenino. Aproximadamente el 90% de las fracturas en pacientes ancianos ocurren por caídas desde su propia altura¹⁰. Así mismo, en países desarrollados, dependiendo del estrato socioeconómico se pueden observar diferencias en cuanto a la incidencia de las fracturas proximales de fémur asociando una mayor probabilidad aquellos estratos más desfavorecidos, sin observarse diferencias en la mortalidad a los 30 días¹¹.

La fractura proximal de fémur se asocia con el empeoramiento funcional y la fragilidad del paciente presentando el 70% de ellos una clasificación III/IV de la escala ASA (American Society of Anesthesiologists)¹², y alrededor del 30% de los pacientes con este tipo de fractura presentan previamente deterioro cognitivo¹³.

4.1.3 Mortalidad

La fractura proximal de fémur en pacientes de edad avanzada aumenta la morbilidad y mortalidad asociadas. La mortalidad intrahospitalaria se sitúa alrededor del 5%, siendo en torno a un 10% (9-11%) a los 30 días y varía entre el 18% y el 33%¹⁴⁻¹⁷ a los 360 días. La tasa de mortalidad de estos pacientes duplica la de las personas de la misma edad sin fractura proximal de fémur. Representan un mayor riesgo los varones, los pacientes de edad avanzada, los pacientes frágiles y con mayor clasificación en la escala ASA, aquellos con mala situación funcional previa, con demencia establecida y los pacientes institucionalizados. Las principales causas de mortalidad son la enfermedad cardiovascular, la enfermedad pulmonar crónica y la enfermedad cerebro vascular. La fractura proximal de fémur repercute de manera directa e importante en la dependencia posterior de estos pacientes, el 11% estarán en cama, el 16% estarán en un centro de atención a largo plazo y el 80% utilizarán una ayuda para caminar un año después de este tipo de fracturas^{18,19}. Es un proceso que afecta de forma directa y determinante al estado funcional del paciente, que se traduce en una sobrecarga familiar y/o institucional según el nuevo estatus de dependencia que adquieran después de la fractura proximal de fémur.

Por todo ello parece importante generar protocolos y guías de actuación para que se reduzca en lo posible el impacto en la morbilidad y la mortalidad en este tipo de patología. Distintas sociedades de traumatología, anestesia y geriatría entre otras han creado guías de consenso para adoptar un manejo multidisciplinar para este tipo de pacientes²⁰⁻²³. El abordaje multidisciplinar de estos pacientes incluye el período desde el diagnóstico de la fractura proximal de fémur e ingreso en urgencias hasta el alta hospitalaria. El manejo multidisciplinar tiene como objetivos asegurar una correcta optimización preoperatoria de estos pacientes (detectando aquellos con mayor riesgo y mayor comorbilidad), garantizar una cirugía precoz dentro las 24-48 horas desde su ingreso²⁴, ofrecer un correcto manejo del dolor pre y postoperatorio y promover una adecuada rehabilitación posterior.

4.2 TIPOS DE FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR Y CIRUGÍA

4.2.1 Tipos de fractura

Existen distintos tipos de fractura proximal de fémur que se pueden clasificar dependiendo de su localización respecto a la cápsula articular de la cadera (Figura1), denominándose intracapsulares si el trazo de fractura se sitúa dentro de la cápsula o, por el contrario, extracapsulares si se localiza fuera de la cápsula²⁵.

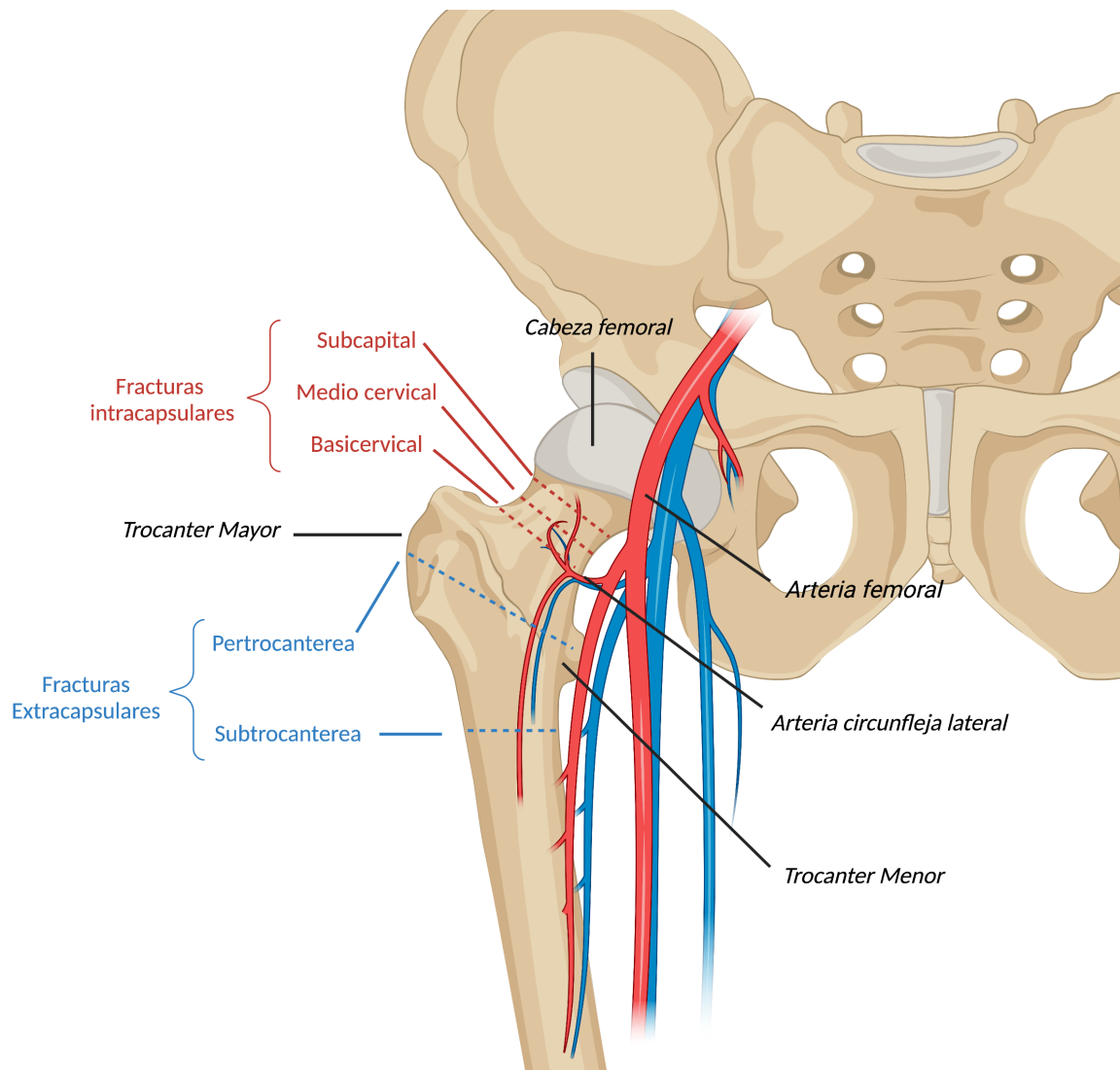
Las fracturas intracapsulares afectan al cuello anatómico denominándose subcapitales o de cuello de fémur. La clasificación de Garden es la más utilizada, clasificándolas dependiendo de si presentan mayor o menor desplazamiento entre sus fragmentos y asociando mayor o menor compromiso vascular²⁶.

- Tipo I: fractura no desplazada, incompleta o impactada en valgo.
- Tipo II: fractura completa, no desplazada.
- Tipo III: fractura completa con desplazamiento parcial en varo y generalmente en retroversión.
- Tipo IV: fractura completa y desplazamiento total.

Las fracturas extracapsulares representan aproximadamente el 60% de las fracturas proximales de fémur, clasificándose en intertrocanteréas o subtrocanteréas si el trazo se sitúa por debajo del trocánter mayor.

Aproximadamente el 98% de las fracturas de fémur se tratan quirúrgicamente, lo cual ofrece una mejor recuperación de la fractura, siendo 4 veces mayor la mortalidad al año para aquellos pacientes que no han sido intervenidos mediante cirugía.

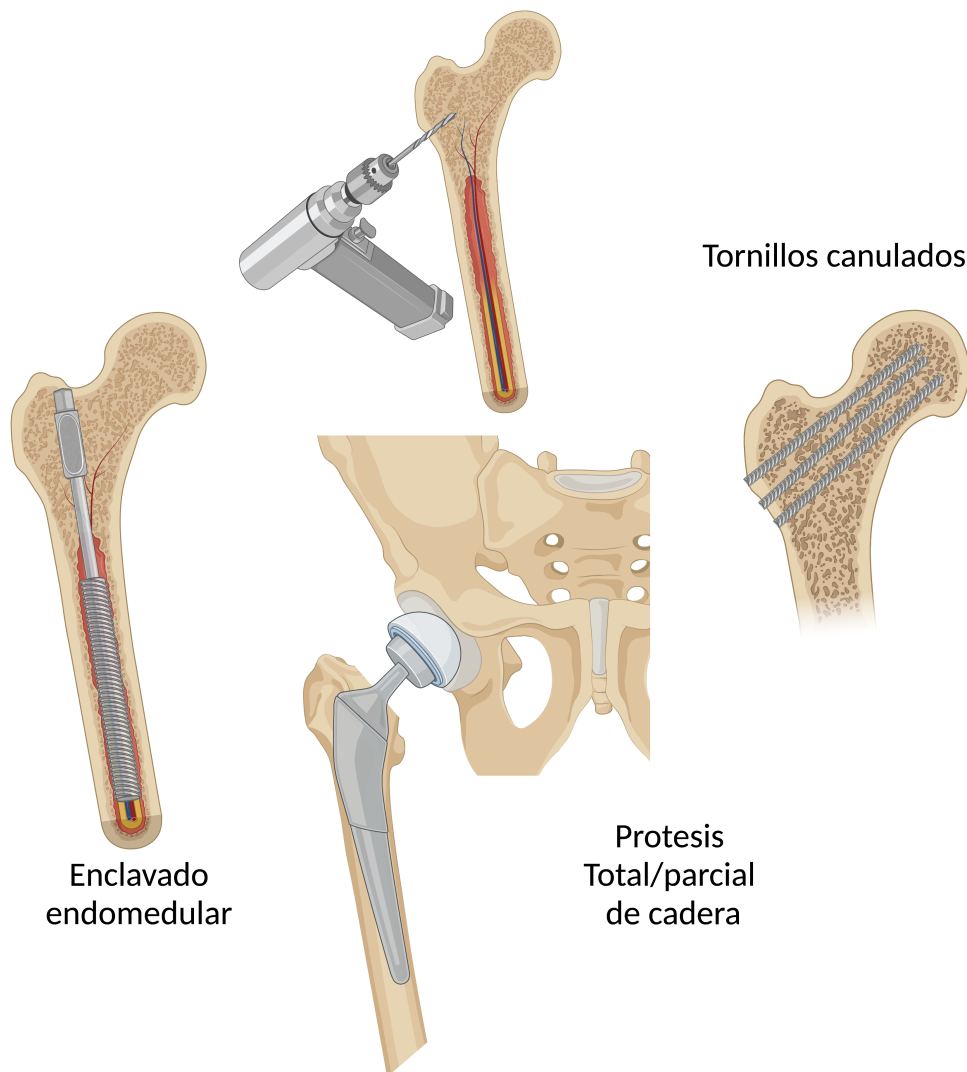
Figura 1. Tipos de fractura proximal de fémur



4.2.2 Tipos de cirugía

El tipo de tratamiento quirúrgico dependerá del tipo de fractura que presente el paciente, de si los fragmentos están o no desplazados, o si la fractura es o no es estable. Los tratamientos quirúrgicos para la fractura de fémur proximal incluyen la fijación con tornillos canulados, la osteosíntesis con tornillo dinámico o “Dynamic Hip Screw” (DHS), el enclavado endomedular o bien la prótesis parcial o total de cadera (Figura 2).

Figura 2. Tipos de cirugía



En la figura 2 podemos observar algunos de los distintos tipos de reparación quirúrgica de la fractura proximal de fémur.

4.3 TIEMPO HASTA LA CIRUGÍA

El tiempo óptimo para realizar la cirugía de osteosíntesis es uno de los puntos clave en el manejo de la fractura de fémur. Se puede pensar que la demora de la intervención quirúrgica puede ayudar a la optimización preoperatoria del paciente como, por ejemplo, corregir la deshidratación o la reposición de volumen. Sin embargo, este retraso en realizar la cirugía también favorece la aparición de complicaciones tales como infecciones de orina, neumonía y aquellas derivadas de la inmovilización como úlceras por decúbito o tromboembolismos. También puede favorecer el sangrado del foco de fractura, el cual será mayor en las fracturas extracapsulares respecto a las intracapsulares, dado que en las segundas estará contenido por la cápsula y no se distribuirá por los tejidos circundantes²⁷.

Diversos estudios han demostrado que la demora quirúrgica se asocia a una mayor estancia hospitalaria y complicaciones, así como un incremento del 41% en la mortalidad a los 30 días y del 32% al año^{28,29}. Por ello, las principales guías clínicas de manejo de la fractura de fémur recomiendan realizar la cirugía antes de las primeras 24-48 horas del ingreso del paciente²¹⁻²⁴.

Existe una tendencia a tratar de intervenir a este tipo de pacientes de la manera más precoz posible⁶. Siguiendo esta tendencia y para poder responder a esta pregunta de si una cirugía acelerada (menor de 6 horas desde su diagnóstico) puede ofrecer mejores resultados a los pacientes que han sufrido fractura de fémur, se realizó el estudio internacional HIP ATTACK (Hip fracture accelerated surgical treatment and care track)³⁰. En este ensayo clínico multicéntrico y randomizado se demostró que una cirugía acelerada (<6 horas desde su diagnóstico) no mejoraba la mortalidad ni las complicaciones mayores no mortales (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, sepsis, neumonía, hemorragia potencialmente mortal y hemorragia mayor) a los 90 días, comparado con una cirugía estándar realizada 24 horas tras su diagnóstico. Por otro lado, la cirugía acelerada sí que demostró una reducción significativa del delirio postoperatorio y de la estancia hospitalaria, y una mejora en el tiempo a la movilización postoperatoria.

Aun así, existen situaciones clínicas del paciente que pueden ser optimizadas de manera preoperatoria y que demoren el momento de la intervención quirúrgica a más de las 24-48 horas recomendadas. Griffiths et al. en la guía de manejo de fracturas de fémur de 2011 consideraron como causas aceptables de retraso de la cirugía las siguientes alteraciones³¹:

1. Hemoglobina inferior a 80 g/L.
2. Concentración plasmática de sodio <120 o >150 mmol/L y concentración de potasio <2,8 o > 6,0 mmol/L.
3. Diabetes no controlada.
4. Disfunción ventricular izquierda aguda o no controlada.
5. Arritmia cardíaca corregible con frecuencia ventricular > 120 lat/min.
6. Infección pulmonar con sepsis.
7. Coagulopatía reversible.

En la revisión de esta guía en 2020 Griffiths et al. siguen teniendo en cuenta estas posibles descompensaciones clínicas, pero recomiendan que, de manera multidisciplinar con equipos de anestesia y ortogeriatría, se intenten solucionar antes de las 36 horas, ya que parece ser tiempo suficiente para corregirlas. En caso contrario y de no haberse podido corregir se debería reevaluar la situación clínica del paciente cada 12 horas y así replantear el momento de la cirugía²¹. Del mismo modo The Fragility Fracture Network guidance recomiendan que la cirugía debe retrasarse sólo si los beneficios del tratamiento médico adicional para optimizar a los pacientes superan los riesgos de retrasar la cirugía³².

4.4 FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR EN PACIENTES ANTIAGREGADOS

4.4.1 Tipos de tratamiento antiagregante plaquetario

Como se ha comentado previamente las fracturas de fémur ocurren principalmente en pacientes de edad avanzada y con mayor comorbilidad, aproximadamente el 70% de los pacientes se clasifican como ASA III-IV^{12,33}. Por este motivo, el manejo preoperatorio de estos pacientes y su optimización para la cirugía se hace más compleja.

En este tipo de pacientes es común el uso de tratamiento crónico antiagregante como prevención o tratamiento de eventos tromboembólicos de origen cardiológico, cerebral o periférico. Debido a la acción de este tipo de fármacos, se tiene que valorar su administración antes de realizar el tratamiento quirúrgico, por el potencial aumento del riesgo de sangrado.

Existen distintos tipos de antiagregantes plaquetarios que actúan sobre diferentes vías y receptores plaquetarios para inhibir su función (Figura 3). Se pueden clasificar en:

1. Inhibidores de la COX1

- Ácido acetil salicílico (AAS)
- Trifusal
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

2. Inhibidores del ADP mediante receptor P2Y₁₂

- Clopidogrel
- Prasugrel
- Ticagrelor
- Ticlopidina

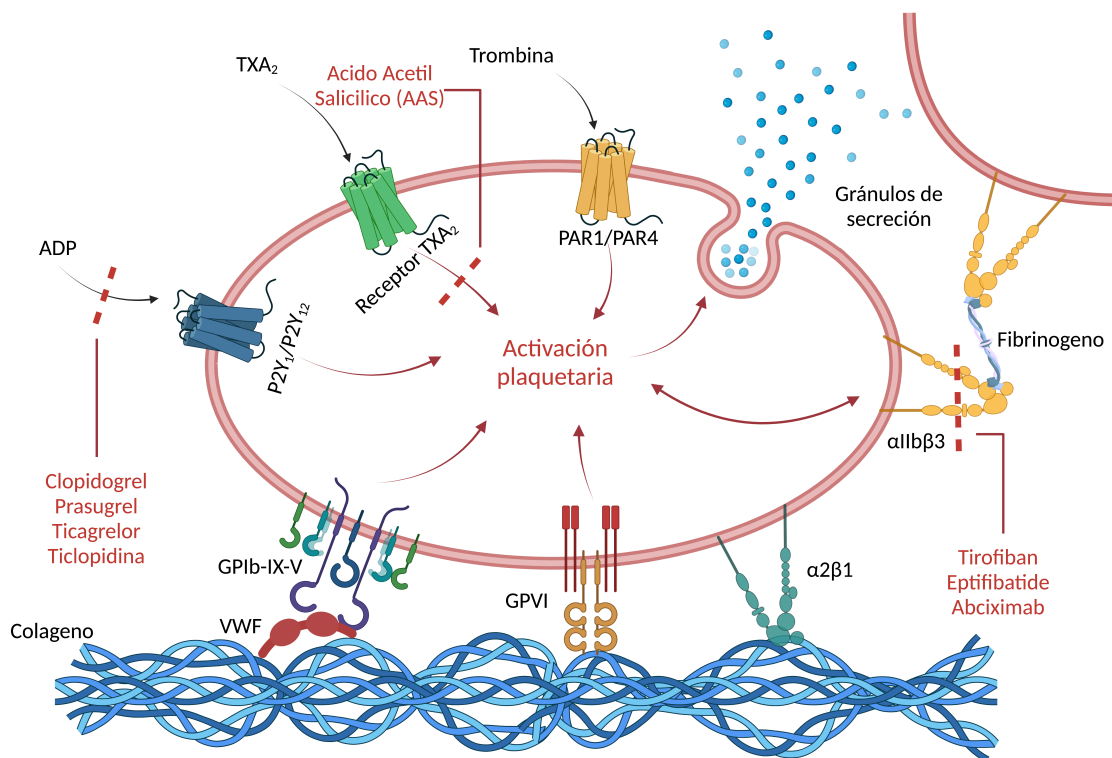
3. Inhibidores de la Fosfodiesterasa

- Dipyridamol
- Cilostazol

4. Inhibidores de GP IIb-IIIa

- Tirofiban
- Eptifibatide
- Abciximab

Figura 3. Vías de acción de antiagregantes plaquetarios



En la Figura 3 podemos observar algunas de las distintas vías de activación plaquetaria y el mecanismo mediante el cual algunos de los fármacos antiagregantes bloquean dicha activación.

Dentro de los antiagregantes plaquetarios, los más utilizados son el Ácido Acetil Salicílico (AAS) que inhibe la síntesis de tromboxano A_2 por medio de inhibición irreversible de la Ciclooxygenasa-1 y el clopidogrel, el prasugrel y el ticagrelor que inhiben la vía del ADP bloqueando al receptor plaquetario $P2Y_{12}$. El bloqueo del receptor $P2Y_{12}$ puede ser reversible o irreversible dependiendo del fármaco antiagregante, siendo un bloqueo irreversible en el caso de las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) y reversible para las ciclopentiltriazolopirimidinas (ticagrelor). Existe una variabilidad interindividual

importante en cuanto a la eficiencia de algunos de los fármacos antiagregantes, pudiéndose clasificar hasta un 40% de los pacientes en tratamiento crónico con clopidogrel como poco respondedores³⁴ y un 57% aproximadamente de pacientes en tratamiento con AAS que no responden de manera adecuada al tratamiento antiagregante^{35,36}.

4.4.2 Riesgo trombótico y hemorrágico asociado a la cirugía en pacientes antiagregados

El tratamiento crónico antiagregante altera la hemostasia del paciente. Por un lado, reduce la agregabilidad plaquetaria y provoca un aumento del riesgo hemorrágico perioperatorio. Por otro lado, su suspensión perioperatoria aumenta el riesgo tromboembólico para el paciente. Por ese motivo, para suspender y reiniciar el tratamiento antiagregante de la manera más segura se debe conocer tanto el riesgo tromboembólico como el hemorrágico inherentes al paciente y a la cirugía.

El menor riesgo hemorrágico asociado al tratamiento antiagregante está relacionado con el uso de AAS. Por el contrario, el Prasugrel es el antiagregante con mayor riesgo hemorrágico. De la misma manera, el tratamiento antiagregante en monoterapia asociará menor riesgo de sangrado comparado con la doble antiagregación (AAS + inhibidor de P2Y₁₂)³⁷.

Según el tipo de intervención quirúrgica, se ha propuesto la siguiente estratificación para clasificar el riesgo hemorrágico³⁸:

A. Cirugías con riesgo hemorrágico bajo

Son aquellas que:

- Permiten una hemostasia adecuada.
- Un posible sangrado no supone un riesgo vital para el paciente, ni compromete el resultado de la cirugía.
- Habitualmente no requiere transfusión.

Estos tipos de cirugía son: cirugía menor, periférica, plástica, ortopédica menor, otorrinolaringología endoscópica, cámara anterior del ojo, procedimientos dentales.

B. Cirugías con riesgo hemorrágico moderado

Son aquellas en que:

- La hemorragia aumenta la necesidad de transfusión o reintervención.
- La hemostasia quirúrgica puede ser difícil.

Estos tipos de cirugía son: cirugía mayor visceral, cardiovascular, ortopédica mayor, otorrinolaringología (amigdalectomía), reconstructiva, urología endoscópica (resección transuretral de próstata).

C. Cirugías con riesgo hemorrágico alto

Son aquellas en que:

- La hemorragia perioperatoria puede comprometer la vida del paciente o el resultado de la cirugía.

Estos tipos de cirugía son: neurocirugía intracraneal, canal medular, cámara posterior del ojo.

Del mismo modo, también podemos clasificar las cirugías según el riesgo tromboembólico:

A. Cirugías con riesgo tromboembólico bajo

- Cirugía de duración inferior a 30 minutos.
- Cirugía mayor no oncológica en menores de 40 años sin factores de riesgo asociados.
- Si la deambulación es precoz (en 24 h).

B. Cirugías con riesgo tromboembólico moderado

- Cirugía menor en pacientes con factores de riesgo asociados.
- Cirugía mayor no neoplásica abierta o laparoscópica.
- Cirugía endoscópica de duración > 30 minutos en:
 - Pacientes < 40 años con factores de riesgo.
 - Pacientes > 40 años sin factores de riesgo asociados.

C. Cirugías con riesgo tromboembólico alto

- Cirugía oncológica mayor o fibrosis retroperitoneal.
- Cirugía abierta no neoplásica en pacientes obesos.
- Cirugía mayor no neoplásica y cirugía menor en pacientes con trombofilia o antecedentes de enfermedad tromboembólica.

El riesgo tromboembólico asociado al paciente dependerá de la causa por la que está en tratamiento antiagregante y el tiempo desde que ocurrió el evento. De esta manera, se puede clasificar el riesgo tromboembólico del paciente según la Tabla 1³⁹:

Teniendo en cuenta estas consideraciones respecto al manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante y el riesgo trombótico y hemorrágico asociado, surge la duda de cuál es el tiempo óptimo para intervenir quirúrgicamente a los pacientes con fractura proximal de fémur antiagregados, con el objetivo de minimizar el riesgo y las complicaciones asociadas desde su ingreso en el hospital hasta su recuperación postoperatoria.

Tabla 1. Estratificación riesgo tromboembólico de los pacientes en tratamiento antiagregante

Riesgo	Evolución (meses)	Motivo de la antiagregación			
		Síndrome coronario agudo	Enfermedad Coronaria estable	Enfermedad Cerebrovascular Enfermedad arterial periférica	
Alto	<3	Tratamiento médico	ICP+SM/SFA/BLF o CRC	Ictus isquémico	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SFA o en oclusiones crónicas
	<6	ICP+SM/SFA/BLF,CRC, o si la ICP conlleva más de uno de los siguientes factores de riesgo: ictus/AIT previo, DM, IRC, FEVI <30%, procedimiento complejo (stents largos, múltiples, bifurcaciones, TCI, vasos únicos, solapamiento, vasos <2,5mm o injertos de vena safena)			
	<12	ICP + SFA de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible			
Moderado	3-6	Tratamiento médico	ICP+SM/SFA/BLF o CRC	Ictus isquémico	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SFA o en oclusiones crónicas
	6-12	ICP+SM/SFA/BLF,CRC, o si la ICP conlleva más de uno de los siguientes factores de riesgo: ictus/AIT previo, DM, IRC, FEVI <30%, procedimiento complejo (stents largos, múltiples, bifurcaciones, TCI, vasos únicos, solapamiento, vasos <2,5mm o injertos de vena safena)			
	>12	ICP + SFA de primera generación (rapamicina, paclitaxel) y stent con armazón vascular bioabsorbible			
Bajo	>6	Tratamiento médico	ICP+SM/SFA/BLF o CRC	Ictus isquémico	Evento agudo vascular periférico + revascularización con SFA o en oclusiones crónicas
	>12	ICP+SM/SFA/BLF, CRC, o si la ICP conlleva más de uno de los siguientes factores de riesgo: ictus/AIT previo, DM, IRC, FEVI <30%, procedimiento complejo (stents largos, múltiples, bifurcaciones, TCI, vasos únicos, solapamiento, vasos <2,5mm o injertos de vena safena)			

AIT: accidente isquémico transitorio; BLF: balón liberador de fármaco; CRC: cirugía de revascularización coronaria; DM: Diabetes Mellitus; FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICP: Intervención coronaria percutánea; IRC: insuficiencia renal crónica; SFA: stent farmacoactivo; SM: stent metálico; TCI: tronco coronario izquierdo.

*El riesgo trombótico es especialmente alto durante el primer mes.

Tabla modificada de Vivas D. et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jul;71(7):553-564.

4.4.3 Tiempo hasta la cirugía en pacientes antiagregados

La suspensión de un tratamiento antiagregante en un paciente con riesgo tromboembólico supone un riesgo aumentado de repetir cualquier evento trombótico y también la no suspensión de un tratamiento antiagregante asociado con un intervencionismo quirúrgico supone un riesgo aumentado de sangrado. Existe evidencia que respalda la cirugía precoz dentro de las de 24-48h desde el ingreso en pacientes con fractura de fémur para disminuir la mortalidad y complicaciones asociadas. Por todo ello, nos cuestionamos el manejo perioperatorio del tratamiento antiagregante y el momento óptimo para la cirugía con el menor riesgo de complicaciones asociadas.

Una consideración previa importante es diferenciar entre el concepto de una cirugía programada o diferible respecto a una cirugía urgente o no diferible. En la cirugía programada, no existe un riesgo vital en posponer la intervención y debemos optimizar al paciente en el preoperatorio para que acuda al quirófano en las mejores condiciones y así disminuir los riesgos asociados quirúrgicos y anestésicos. Por este motivo, existen diferentes guías de consenso para recomendar los tiempos de suspensión de los tratamientos antiagregantes previo a la cirugía adecuado a cada tipo de fármaco y a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas³⁹⁻⁴², disminuyendo así el riesgo hemorrágico quirúrgico con un riesgo tromboembólico asumible (Tabla 2).

Tabla 2. Características de los antiagregantes plaquetarios

Grupo	Vía	Dosis carga	Dosis mantenimiento	Vida media	Tiempo máxima inhibición	Tiempo de interrupción preoperatoria ^a
Inhibidores COX-1						
<i>Irreversible</i>						
AAS	VO	150-325mg	75-100mg	0,3h	0,5h/4-5h (retard)	3-5 días
Trifusal	VO		300-600mg	0,5/34h		3-5 días
<i>Reversible</i>						
AINES	VO		Variable	Variable	Variable	2 vidas medias
	IV					
Antagonista P2Y₁₂-ADP						
<i>Irreversible</i>						
Ticlopidina	VO	250mg (x2)	250mg (x2)	24-33h	3-5 días	10 días
Clopidogrel	VO	600-900mg	75mg	8h	4-8h	3-5 días
Prasugrel	VO	60mg	10mg	7,4h	2h	5-7 días ^b
<i>Reversible</i>						
Ticagrelor	VO	180mg	90mg (x2)	7-8,5h	1-2h	3-5 días ^b
Incremento AMP_c						
<i>Inhibidores de la fosfodiesterasa</i>						
Dipiridamol	VO		200mg (x2)	10h		2 días
Cilostazol	VO		100mg (x2)	11h		2 días
Antagonistas GP IIb-IIIa						
<i>Irreversible</i>						
Abciximab	IV	0,25 mcg/kg/min	0,125 mcg/kg/min	10-30 min	10 min	24-48h
<i>Reversible</i>						
Tirofiban	IV	10-25 mcg/kg/min	0,1 mcg/kg/min	2h	10-15 min	4-6h
Eptifibatida	IV	180 mcg/kg/min	2 mcg/kg/min	2,5h	10-15 min	4-6h

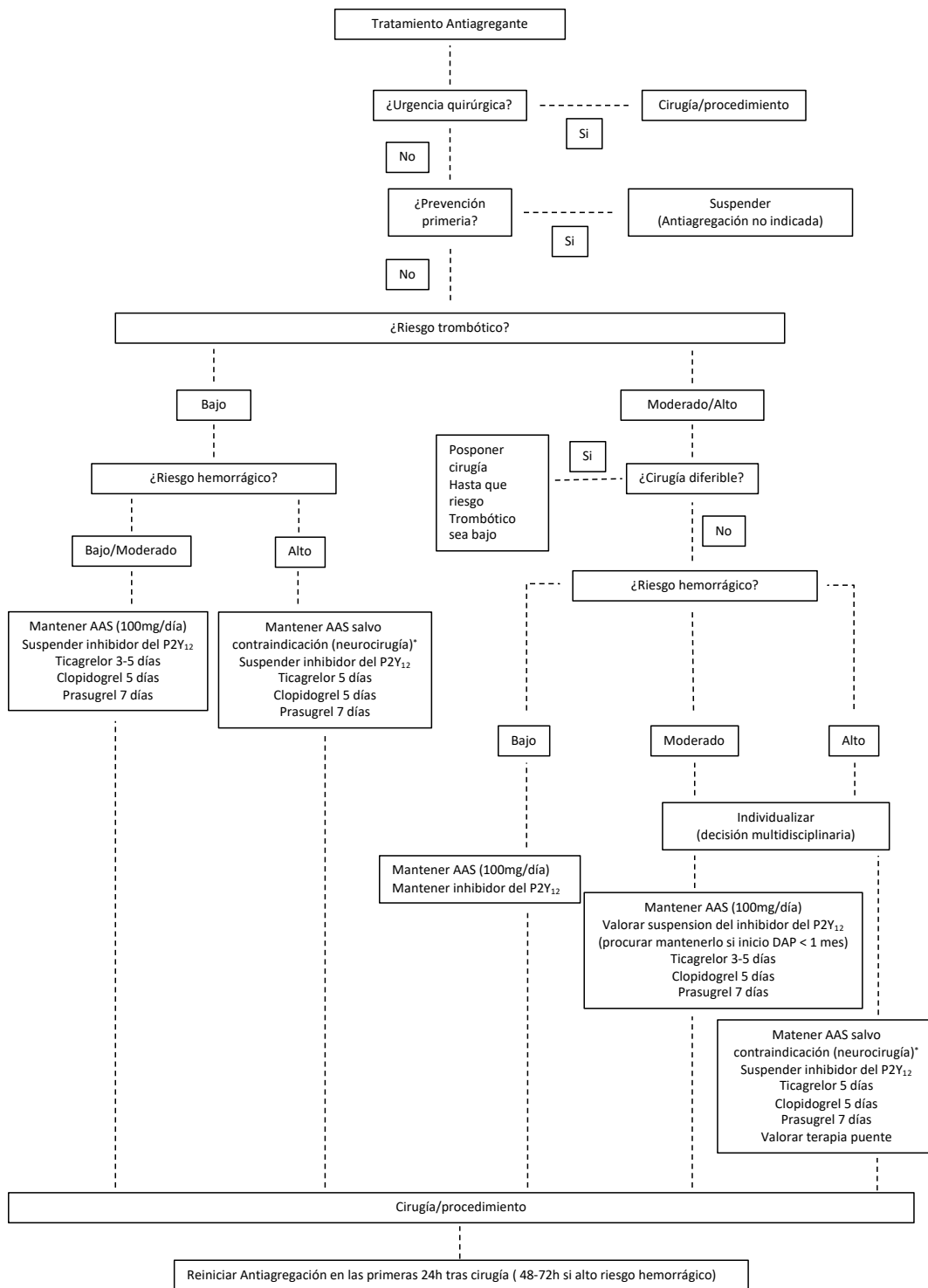
AAS: ácido acetilsalicílico; AINE: antiinflamatorio no esteroideo; IV vía intravenosa; VO: vía oral

^aLa recuperación de la competencia hemostática no requiere, probablemente, la desaparición completa del efecto del fármaco. ^bEl tiempo de interrupción puede ser menor en situaciones de urgencia diferida o en casos de alto riesgo trombótico.

Tabla modificada de Sierra, P et al. Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2019; 66, 18–36.

El manejo de los antiagregantes plaquetarios difiere en cirugía urgente. Esta diferencia está justificada por el riesgo vital que puede suponer para el paciente la demora en la cirugía. Por lo tanto, no está indicado diferir la intervención quirúrgica y se asume el riesgo hemorrágico, el cual se deberá tratar, con transfusión plaquetaria o hemoderivados, si éste pone en riesgo la vida del paciente. A continuación, presentamos un algoritmo de toma de decisión para el manejo del tratamiento antiagregante dependiendo del tipo de intervención quirúrgica, del riesgo hemorrágico, del riesgo trombótico del paciente y del tipo de fármaco (Figura 4).

Figura 4. Recomendaciones para la retirada de fármacos antiagregantes según el tipo de cirugía y de los riesgos trombóticos y hemorrágicos



AAS: ácido acetilsalicílico; DAP: doble antiagregación plaquetaria. *: De ser necesario, suspender el AAS 3 días antes de la intervención. Modificado de Vivas D. et al. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018 Jul;71(7):553-564.

La cirugía de fractura proximal de fémur no podemos incluirla estrictamente dentro de uno de estos dos tipos de cirugías (programada/urgente) ya que parece presentar aspectos de cada una de ellas y, por este motivo, se clasifica como una cirugía urgente-diferible. Urgente, ya que se ha demostrado que una cirugía precoz en menos de 48 horas reduce las complicaciones asociadas y la mortalidad^{28,29}. Diferible, ya que existen situaciones clínicas descompensadas en las que el paciente parece beneficiarse de posponer la cirugía sin asociar un riesgo vital directo en la demora de la intervención. La cirugía acelerada (<6h desde el diagnóstico) no demostró mejorar la mortalidad ni las complicaciones mayores³⁰.

Por lo tanto, nos planteamos cuál es el tiempo óptimo para la cirugía en los pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento crónico con antiagregantes plaquetarios. Se han realizado varios estudios en esta línea, con el objetivo de demostrar si la demora quirúrgica ofrecía más perjuicio al paciente que el riesgo de sangrado perioperatorio y, por lo tanto, era más conveniente intervenir antes de 48 horas asumiendo el riesgo de sangrado⁴³⁻⁴⁶.

La bibliografía parece demostrar que la cirugía precoz en pacientes antiagregados con fractura proximal de fémur, también ofrece beneficios reduciendo la estancia hospitalaria y mortalidad⁴⁷⁻⁴⁹. Un meta-análisis observó que no existían diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria, en la mortalidad a los 30 días y al año entre los pacientes con tratamiento antiagregante intervenidos mediante cirugía precoz y aquellos sin tratamiento antiagregante también intervenidos mediante cirugía precoz⁴⁹. Es cierto que la cirugía precoz en pacientes antiagregados parece asociarse con un aumento del sangrado perioperatorio⁴³⁻⁴⁹, pero de la misma manera no parece asociar un sangrado clínicamente significativo. En algunos estudios el mayor riesgo de sangrado tampoco se asocia a un aumento de la tasa de transfusión de unidades de concentrados de hematíes^{43,46,49}.

Así pues, podemos concluir que también en los pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento con antiagregantes se debe intentar realizar una cirugía precoz (menor de 48 horas desde su diagnóstico).

4.5 TIPO DE ANESTESIA EN CIRUGÍA DE FRACTURA PROXIMAL DE FÉMUR

4.5.1 Anestesia general vs. Anestesia espinal

Una revisión sistemática Cochrane de 2016 comparó la anestesia regional frente a la anestesia general en cirugía de fractura proximal de fémur sin observar diferencias entre las dos técnicas anestésicas en la mortalidad al mes. Tampoco se observaron diferencias en el riesgo de neumonía, de infarto de miocardio, de accidente cerebrovascular ni de cuadro confusional agudo. Únicamente se encontraron diferencias en el riesgo de trombosis venosa profunda, a favor del grupo de anestesia espinal, cuando no se utilizaba trombotoprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular⁵⁰. Cabe destacar que el nivel de evidencia fue bajo y la potencia de los estudios era insuficiente.

Sin embargo, publicaciones posteriores sí que parecen encontrar diferencias entre las distintas técnicas anestésicas y la supervivencia en cirugía de fractura proximal de fémur. Una revisión sistemática observó menor incidencia de mortalidad intrahospitalaria en el grupo de anestesia espinal frente al grupo de anestesia general, aunque, por el contrario, no se obtuvieron diferencias en la mortalidad a los 30 días⁵¹. Los pacientes operados de fractura proximal de fémur en los hospitales que utilizaban más del 20 al 25% de anestesia espinal parecían tener una mayor supervivencia⁵² y se observó una menor estancia intrahospitalaria a favor de la anestesia espinal^{51,53,54}.

Las ventajas a favor de la anestesia espinal frente a la general en la fractura proximal de fémur están basadas en revisiones sistemáticas que se basan fundamentalmente en estudios retrospectivos con mayor probabilidad de sesgos, por el contrario, posteriores ensayos clínicos randomizados (dos publicados, RAGA-Delirium y REGAIN, y un tercero, iHOPE, en marcha)⁵⁵⁻⁵⁷, no parecen encontrar los mismos resultados. El estudio RAGA-Delirium, comparó la anestesia regional versus la general en la incidencia del delirio y los estudios iHOPE y REGAIN, evalúan diferencias entre ambas técnicas anestésicas en la mortalidad y otras complicaciones en los pacientes mayores sometidos a cirugía de fractura proximal de fémur.

Recientemente se han publicado los resultados de los estudios REGAIN y RAGA-delirium, donde se ha demostrado que no parece haber superioridad de la anestesia espinal frente a la anestesia general en supervivencia y recuperación a los 60 días⁵⁸, así como tampoco se ha observado que la anestesia espinal en los pacientes intervenidos de fractura proximal de fémur reduzca la incidencia de delirio agudo postoperatorio frente a la anestesia general^{58,59}.

Pese a que no existe una evidencia clara que justifique la superioridad de una técnica anestésica frente a la otra, si existe una tendencia en la práctica clínica habitual, al menos a nivel nacional, de intentar realizar como primera elección un bloqueo espinal, frente a la anestesia general, en este tipo de pacientes y cirugía. Esta tendencia podría estar motivada porque la anestesia espinal parece ser menos invasiva sobre el paciente, respetando la respiración espontánea y así evitando manipular directamente la vía aérea y ventilación. Puede disminuir también la administración de mórnicos en pacientes frágiles e intentar un mejor control hemodinámico, que dependerá del manejo anestésico intraoperatorio, lo cual sí parece tener un efecto directo sobre la evolución del paciente^{60,61}.

4.5.2 Consideraciones en pacientes antiagregados

De la misma manera que existe un riesgo hemorrágico quirúrgico asociado al tratamiento antiagregante, el intervencionismo anestésico conllevará un riesgo hemorrágico dependiendo de la técnica anestésica que se realice a estos pacientes⁶². Será mayor este riesgo en aquellos espacios anatómicos menos expandibles donde un pequeño sangrado pueda tener gran significación clínica, dependerá también de los órganos o estructuras adyacentes susceptibles de lesión y de si el sangrado se sitúa en zonas compresibles que permitan controlarlo. Por esta razón, un bloqueo anestésico periférico y superficial plantea un menor riesgo hemorrágico respecto a un bloqueo del neuroeje, epidural o espinal, donde el riesgo de presentar un hematoma supone peores consecuencias^{63,64} (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo asociado a bloqueo espinal y bloqueos periféricos en pacientes con alteraciones de coagulación


	Tipo de bloqueo	Ejemplos de bloqueo por categoría
Riesgo Alto	Epidural con catéter Epidural dosis única Bloqueo espinal Bloqueos paravertebrales	Bloqueo paravertebral Bloqueo de plexo lumbar
	Bloqueos profundos	Bloqueo de plexo celiaco Bloqueo de ganglio estrellado Bloqueo ciático proximal Bloqueo Obturador Bloqueo infraclavicular (plexo braquial) Bloqueo supraclavicular (plexo braquial)
	Bloqueos superficiales perivasculares	Bloqueo ciático poplíteo Bloqueo nervio femoral Bloqueo intercostal Bloqueo interescalénico (plexo braquial) Bloqueo axilar (plexo braquial)
	Bloqueos fasciales	Bloqueo ilio-inguinal Bloqueo ilio-hipogástrico Bloqueo TAP (transversus abdominis plane) Bloqueo fascia lata
	Bloqueos superficiales	Bloqueos antebraquiales Bloqueo safeno Bloqueos nerviosos en tobillo Bloqueo plexo cervical superficial Bloqueo de muñeca Bloqueo nervio digital
	Riesgo Bajo	Infiltración local

Tabla modificada de W Harrop-Griffiths, et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation. *Anaesthesia* 2013 Sep;68(9):966-72.

Para minimizar los eventos hemorrágicos asociados a la técnica anestésica en los pacientes antiagregados distintas guías de consenso recomiendan tiempos de suspensión del tratamiento antiagregante que dependen del tipo de fármaco y de sus características farmacodinámicas^{65,66}.

Tiempos de suspensión recomendados para los inhibidores de P2Y₁₂: 5 días para ticagrelor, entre 5 días y 7 días para el clopidogrel y 7 días para el prasugrel. Para dosis altas de AAS (>200mg/día) 3 días, si el paciente tiene cifras de plaquetas dentro del rango de normalidad. Para doble antiagregación AAS+P2Y₁₂, se considera el tiempo recomendado específico para el inhibidor de P2Y₁₂⁶⁵ (Tabla 4).

Tabla 4. Tiempos de seguridad (días) de antiagregantes plaquetarios para anestesia espinal

Fármaco	SEDAR 2011/2018 <i>Sierra P⁴¹</i>	ASRA & Pain Medicine 2015 <i>Narouze⁶⁶</i>	ESA 2017 <i>Kozek- Langenecker⁶⁷</i>	ESA 2022 <i>Sibylle Kietajb⁶⁵</i>
AAS	Reducir dosis altas 3-5 días antes	7 días	-	<200mg = 0 días >200mg = 3-7 días
AINEs	Precaución oxicams	1-2 días 10 días (oxicams)	-	-
Trifusal	Reducir dosis altas 3 días antes	-	-	-
Dipiridamol	2 días	2 días	-	-
Cilostazol	2 días	2 días	-	-
Ticlopidina	10 días	-	-	-
Clopidogrel	5 días	7 días	7 días	5-7 días
Prasugrel	7 días	7 días	10 días	7 días
Ticagrelor	5 días	5 días	5 días	5 días

Por lo tanto, en los pacientes antiagregados con fractura proximal de fémur en los que se recomienda realizar una cirugía en menos de 48h, teniendo en cuenta estas recomendaciones, no es posible realizar un bloqueo espinal como técnica anestésica, ya que para realizar una cirugía precoz no se respetarían los tiempos de seguridad de los antiagregantes, quedando como única alternativa anestésica durante el intraoperatorio, la anestesia general.

Cabe destacar que algunos artículos y guías de consenso sugieren la posibilidad de guiar la toma de decisión en los pacientes antiagregados mediante pruebas de medición de la función plaquetaria que nos permitan conocer la cifra de plaquetas funcionantes y así acortar los tiempos de suspensión de los fármacos antiagregantes de forma segura^{40,65,68}.

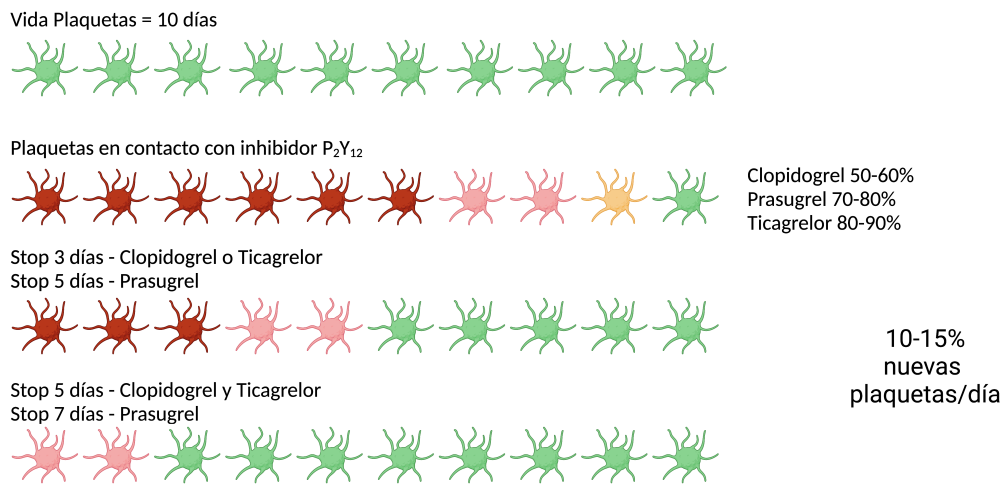
La figura 5 nos ayuda a entender las ventajas que nos puede ofrecer en los pacientes con fractura proximal de fémur y tratamiento antiagregante la monitorización de la función plaquetaria.

En la línea superior, estaría representado el número de plaquetas de un paciente sin plaquetopenia (verde = plaquetas activas). Cuando el antiagregante plaquetario contacta con la plaqueta, el grado de inhibición varía según el tipo de inhibidor del receptor P2Y12: el clopidogrel inhibiría un 50-60% de la población plaquetar (rojo), el prasugrel un 70-80% (rojo claro) y el ticagrelor un 80-90% (amarillo).

Las plaquetas continuamente se fabrican y se destruyen. Su vida media son 7-10 días y cada día se regenera un 10-15% de las plaquetas. Con esta regeneración, la situación en la que nos encontraríamos tras suspensión de clopidogrel/Ticagrelor 3 días o prasugrel 5 días sería un 50% de plaquetas funcionantes (en verde) y, por tanto, suficientes para garantizar la hemostasia ya que la recuperación de la competencia hemostática no requiere, la desaparición completa del efecto del fármaco. Probablemente un 30% de plaquetas funcionantes, en un paciente con cifra total de plaquetas en rango de normalidad, pueda ser suficiente para garantizar la hemostasia.

Según este esquema, los tiempos se reducen respecto a las recomendaciones de las diferentes sociedades, pero debe guiarse por pruebas de medición de la función plaquetaria para poder asegurar y garantizar la hemostasia.

Figura 5. Representación de la recuperación plaquetaria con antiagregantes plaquetarios



La figura 5 representa la recuperación plaquetaria de un paciente tras suspender su tratamiento antiagregante, teniendo en cuenta una regeneración de 10-15% diaria. Plaquetas activas (verdes); plaquetas inhibidas por clopidogrel (rojas); plaquetas inhibidas por Prasugrel (rojo claro); plaquetas inhibidas por ticagrelor (amarillo).

Por lo tanto, mediante las pruebas de medición de la función plaquetaria, podríamos guiar el momento óptimo para la cirugía de manera individualizada, intentado ofrecer una cirugía precoz (< 48 horas) bajo una anestesia espinal de forma segura.

4.6 PRUEBAS DE FUNCIÓN PLAQUETARIA

Las plaquetas juegan un papel principal en la hemostasia primaria y, por lo tanto, la alteración de su función favorecerá eventos trombóticos y/o hemorrágicos. La terapia antiagregante actúa sobre distintos receptores disminuyendo la formación de agregados plaquetarios y la consecuente formación del trombo. Este efecto puede ser medido por pruebas específicas que no únicamente miden la cifra de recuento plaquetario, sino que cuantifican y miden la función de las plaquetas⁶⁹. Las áreas de aplicabilidad de estas pruebas de función plaquetaria incluyen tanto la monitorización del tratamiento antiagregante en cardiología o neurología⁷⁰⁻⁷³, como la aplicabilidad clínica en el perioperatorio y screening del sangrado quirúrgico^{68,74-76}.

Existen distintas pruebas de función plaquetaria cuya metodología varía, al igual que sus parámetros de medición o sus áreas de aplicabilidad. Algunas de las características de las principales pruebas de función plaquetaria son las siguientes:

4.6.1 Pruebas basadas en agregación plaquetaria

Light Transmission platelet aggregometry on platelet rich plasma (LTA): Es el Gold Standard en la medición de la agregabilidad plaquetaria. Es una agregación “in vitro”. Se basa en una medición del aumento de transmisión de luz de la muestra, ópticamente densa, de plasma rico en plaquetas (PRP) tras la adición de agonistas plaquetarios. La precipitación de los agregados plaquetarios provoca un descenso de la densidad óptica con el aumento de brillo de plasma y aumento de la transmisión de luz. Esta detección se traduce en una curva gráfica que coincide con el aumento de transmisión de luz durante la agregación plaquetaria. Utiliza los agonistas clásicos (Adenosin DiPhosfato (ADP), Ac. Araquidónico (AA), colágeno, epinefrina) pudiéndose añadir agonistas específicos para alteraciones de sangrado congénitas/adquiridas.

Es la prueba más efectiva. Por el contrario, no es una prueba fisiológica, no se realiza sobre sangre completa, sin contacto sobre hematíes o glóbulos blancos.

Es compleja y se necesita personal entrenado y cualificado para realizarla e interpretarla.

Multiple Electrode Aggregometry (MEA): Se puede considerar como el primer Point-of-Care testing (POC) o prueba de laboratorio en el lugar de asistencia para medición de la agregabilidad plaquetaria. Se basa en la agregación por impedancia en sangre completa. La resistencia eléctrica o impedancia entre los dos electrodos cubiertos de plata se registra en Ohms. A medida que las plaquetas se agregan, tras añadir el agonista, crean una capa creciente pegada a los electrodos aumentando la señal de impedancia entre ellos.

Estos datos se registran en forma de gráfica y la impedancia medida en Ohms se expresa en "Arbitrary Aggregation Units (AU)". Se calculan distintos parámetros: Máxima agregación (AU), velocidad de agregación (AU/min), Área bajo la curva (AUC). Existen distintas pruebas con agonistas específicos: ASPItest (AA), COLtest (colágeno), ADP test (receptores ADP), TRAD test (receptores PAR1 y PAR4), RISTOtest (ristocetina).

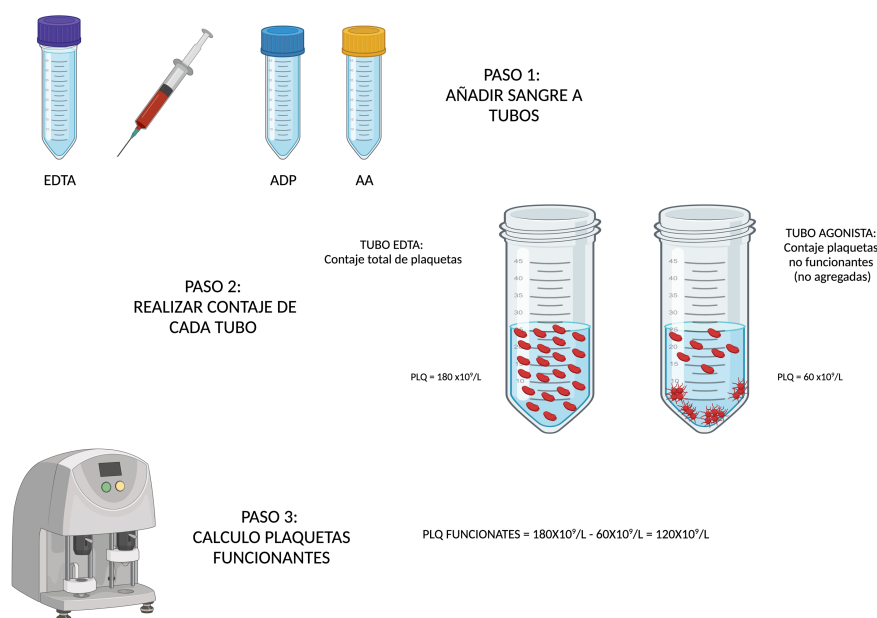
Esta prueba tiene las ventajas que se realiza con sangre completa y es técnicamente fácil de realizar, pero se necesitan conocimientos para interpretarla y se ve afectada por recuentos plaquetarios bajos ($100 \times 10^9/L - 150 \times 10^9/L$).

VerifyNow System: Se creó para monitorizar el efecto de los agonistas de la GPIIb/IIIa (Abciximab, Eptifibatide, Tirofiban). Se realiza con sangre completa mediante detección óptica basada en turbidimetría. Las plaquetas activadas se unen a unas perlas con fibrinógeno que hay dentro de los cartuchos en proporción al número de receptores GPIIb/IIIa activados. Existen tres pruebas: IIb/IIIa Test (para la GPIIb/IIIa), AspirinTest (para el AA), PRUTest (para el receptor ADP).

Tiene una correlación moderada con la prueba LTA y pobre otros sistemas de medición de la funcionalidad plaquetaria como con PFA100® y Plateletworks®.

Plateletworks[®]: POC basado en la medición con sangre completa del recuento plaquetario antes y después de la agregación plaquetaria mediada por agonistas. Se realizan dos mediciones: Primera, en un tubo de EDTA obteniendo el recuento total de cifra de plaquetas. Segunda, en un tubo citratado con agonista plaquetario (ADP, AA). En la muestra con el agonista plaquetario aquellas plaquetas cuyos receptores no estén afectados por el fármaco antiagregante se agregarán y precipitarán, quedando en el sobrenadante aquellas plaquetas bloqueadas y no funcionantes que serán las que se contabilizarán en la segunda medición. La diferencia en el recuento plaquetario entre las dos mediciones será la cifra de plaquetas funcionantes, no bloqueadas por el fármaco antiagregante. Las principales ventajas de esta prueba son que no requiere manipulación de la muestra de sangre y que los resultados se obtienen en pocos minutos. Como desventaja, es que sólo se disponen de pocos minutos (menos de 10') para realizar la prueba desde que obtenemos la muestra. Existe una correlación significativa entre el *Plateletworks*[®], el LTA test, Verifynow system y Tromboelastografía (TEG).

Figura 6. Imagen de los pasos de medición para la prueba de función plaquetaria *PlateletWorks*[®]



Para realizar la medición de funcionalidad plaquetaria con *Plateletworks*[®] realizamos un primer paso añadiendo sangre a un tubo de EDTA y a otro tubo con agonista plaquetario (ADP, AA). Posteriormente en el tubo con agonista, aquellas plaquetas funcionantes no antiagregadas por el fármaco, se agregarán y precipitarán, quedando en el sobrenadante las no funcionantes que serán las que se contabilizarán. La diferencia entre el recuento de plaquetas del tubo EDTA (plaquetas totales) y del tubo agonista (plaquetas no funcionantes) será la cifra de plaquetas funcionantes.

4.6.2 Pruebas basadas en adhesión bajo tensión de cizallamiento

Platelet Function Analyzer PFA100®/PFA200®: Prueba realizada sobre sangre completa basándose en la capacidad de las plaquetas a adherirse al colágeno bajo altas tensiones de cizallamiento, agregándose en respuesta de agonistas específicos (hemostasia primaria). Esta activación plaquetaria provoca, por medio del agregado plaquetario, la oclusión de un agujero del dispositivo. El tiempo empleado en ocluir dicho agujero se define como “closure time (CT)” y se expresa en segundos, a mayor CT menor agregación plaquetaria.

Se considera la prueba in vitro del Tiempo de sangría (Bleeding test). No se necesita personal entrenado para realizarlo. Puede verse influenciado por plaquetas $<150 \times 10^9/L$ o Hematocrito $<35\%$, prolongando el CT. También niveles altos de eritrocitos o de factor Von Willebrand (VW) pueden acortar el CT.

Impact Analyzer: POC basado en activación “in vitro”, adhesión y agregación plaquetaria por alto cizallamiento sobre una placa recubierta de colágeno. Está compuesto por un microscopio, un dispositivo de reacción (cono y placa), un dispositivo de tinción automática y un analizador de imágenes. Se recoge información de distintos parámetros: porcentaje de superficie cubierta, tamaño de los agregados y distribución del histograma.

Es útil para medir los defectos plaquetarios y añadiendo agonistas plaquetarios se puede medir la terapia antiagregante.

The Global thrombosis Test: Se realiza sobre sangre completa, sin agonistas, en un medio similar a las condiciones fisiológicas. Se basa en la activación plaquetaria “in vitro” por medio de altas tensiones de cizallamiento obteniendo dos tiempos: Occlusion Time (OT) en segundos y Lysis Time (LT) en segundos.

4.6.3 Pruebas en combinación con métodos viscoelásticos

TEG platelet mapping system: Análisis cuantitativo de la función plaquetaria. Realiza dos pruebas: una primera prueba de Kaolin activado mediante el que se provoca una cascada de trombina (mayor activador plaquetario) y que representará el 100% del potencial de agregación plaquetaria de la muestra. Una segunda prueba con Heparina y Reptilasa (o FXIIIa) que representará el coagulo débil donde sólo contribuye la fibrina siendo el límite inferior de agregabilidad, sobre éste se añade el agonista plaquetario (ADP, AA) para la agregación de las plaquetas cuyos receptores no estén ocupados por el fármaco antiagregante. Comparando ambas pruebas se podrá ver el efecto de la terapia antiagregante medido y comparado por la Amplitud máxima (MA).

Se realiza con sangre completa, pero los puntos de corte para definir efectividad y/o resistencia al fármaco antiagregante no están todavía suficientemente investigados.

Rotem platelet system: Método viscoelástico con sangre completa, basado en la medición de la agregabilidad plaquetaria por aumento de la impedancia eléctrica similar al MEA.

En las tablas 5 y 6 se resumen los distintos métodos para medir la función plaquetaria.

Tabla 5. Distintos métodos de evaluación de la función plaquetaria

Pruebas	Muestra	Metodología	Área de aplicabilidad
<i>Pruebas basadas en agregación plaquetaria</i>			
LTA	PRP citratado	Detección foto-óptica del aumento de la transmisión de luz tras la adición de agonistas	Cribado de la tendencia hemorrágica Diagnóstico de los defectos plaquetarios Seguimiento del tratamiento antiplaquetario
Agregación por Impedancia	WB citratada	Detección del aumento de la impedancia eléctrica tras la agregación inducida por agonistas	Cribado de la tendencia hemorrágica Diagnóstico de los defectos plaquetarios Seguimiento del tratamiento antiplaquetario
Plateletworks®	WB citratada	Recuento de plaquetas antes y después de la agregación inducida por agonistas	Monitorización del tratamiento antiplaquetario
<i>Pruebas basadas en adhesión plaquetaria bajo tensión de cizallamiento</i>			
PFA-100® Innovance PFA-200®	WB citratada	Bloqueo del flujo de WB mediante la formación de tapones de plaquetas inducidos por alto cizallamiento y agonistas	Cribado de la tendencia a la hemorragia Búsqueda de disfunciones plaquetarias graves, que revelan la Enf. de VW
Impact-R-cone	WB citratada	Adhesión-agregación de plaquetas en una superficie específica	Cribado de la hemostasia primaria
GTT	WB Nativa	Oclusión del flujo de WB mediante la formación de un tapón de plaquetas inducido por el cizallamiento	Evaluación de la función plaquetaria y trombolisis
<i>Pruebas de función plaquetaria combinados con Pruebas viscoelásticas</i>			
TEG/platelet mapping system	WB citratada	Evaluación de la formación de coagula basado en cizallamiento lento y agonista	Evaluación de la activación de la hemostasia y seguimiento del tratamiento antiplaquetario
ROTEM platelet	WB citratada	Evaluación del incremento de la impedancia eléctrica	Evaluación de la activación de la hemostasia y seguimiento del tratamiento antiplaquetario

Abreviaciones: LTA (*light transmission aggregometry*) agregación por transmisión de luz, PRP (*platelet rich plasma*) plasma rico en plaquetas, WB (*whole blood*) sangre completa, PFA (*platelet function analyzer*) analizador de función plaquetaria, GTT (*global thrombosis test*) prueba de trombosis global, TEG (*thromboelastography*) tromboelastografía.

Tabla modificada de Ranucci M, Simioni P. *Point-of-Care test for severe hemorrhage*⁷⁷

Tabla 6. Ventajas y desventajas de los POC test de función plaquetaria

Pruebas	PRO	CON
MEA system	Método de diagnóstico Flexible Se investigan diferentes vías plaquetarias Sensible a la terapia antiplaquetaria	Limitado por HCT y recuento de plaquetas
PFA-100® Innovance PFA-200®	Bleeding Time (Tiempo de sangría) estandarizado in vitro Sensible a los defectos graves de las plaquetas	Sistema rígido Dependiente de HCT y recuento plaquetario No es sensible a los defectos de secreción plaquetaria
VerifyNow system	No procesa WB Sencillo, rápido	No flexible Caro Dedicado únicamente a monitorizar terapia antiagregante Limitado por HCT y recuento de plaquetas
Plateletworks®	No procesa WB Fácil, prueba de screening rápida	Requiere un recuento adicional de plaquetas Prueba indirecta
Impact-R-cone	Método global de plaquetas Pequeño volumen de muestra	Caro Personal experimentado No ampliamente disponible
GTT	Método global de plaquetas Pequeño volumen de muestra	Falta de estudios clínicos No ampliamente disponible
TEG platelet mapping	Prueba de hemostasia global	Medición de propiedades del coagulo Prueba indirecta Se necesitan más estudios
ROTEM platelet	Prueba de hemostasia global más agregometría plaquetaria en WB	Recuento plaquetario muy bajo (sólo para la prueba plaquetaria) Falta de estudios clínicos

Abreviaciones: HTC Hematocrito, WB (*whole blood*) sangre completa, PFA (*platelet function analyzer*) analizador de función plaquetaria, GTT (*global thrombosis test*) prueba de trombosis global, TEG (*thromboelastography*) tromboelastografía.

Tabla modificada de Ranucci M, Simioni P. *Point-of-Care test for severe hemorrhage*⁷⁷

4.7 JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La incidencia de fracturas proximales de fémur es cada vez mayor por el envejecimiento de la población. Uno de los parámetros de calidad asistencial en el tratamiento de los pacientes geriátricos con fractura de fémur es la corrección y estabilización quirúrgica de dicha fractura de forma precoz. Contra dicho parámetro actúan varios factores, entre ellos organizativos: la fractura de fémur es una patología creciente, que ocurre de forma no programada e incide sobre los quirófanos de urgencias. Por otro lado, se trata de un paciente crónico complejo, que en algunos casos no está optimizado para afrontar la cirugía en las mejores condiciones, incluyendo el hecho que a menudo están en tratamiento con fármacos antiagregantes plaquetarios.

Las guías actuales de buena praxis aconsejan intervenir a los pacientes en las primeras 24-48 horas del ingreso²⁴. Sin embargo, en la práctica clínica habitual, teniendo en cuenta la sobrecarga asistencial en los servicios de traumatología por ingresos urgentes de distintos tipos de fracturas asociado al riesgo aumentado de sangrado perioperatorio de las fracturas proximales de fémur en los pacientes antiagregados, es habitual una demora superior al tiempo recomendado. Por otro lado pese a no haber encontrado diferencias en mortalidad, en la práctica clínica habitual, el bloqueo espinal es la técnica anestésica más utilizada en este tipo de cirugía para aquellos pacientes con una correcta hemostasia, la cual se estima alterada en los pacientes en tratamiento crónico con antiagregantes por no esperar el tiempo de eliminación del fármaco, esto obliga a realizar una anestesia general sin tener la alternativa a poder realizar un bloqueo espinal, que sería nuestra técnica anestésica más empleada en estos pacientes.

Dado que existe evidencia del uso de otros dispositivos de medición de función plaquetaria, como por ejemplo el Multiplate o la tromboelastografía en cirugía cardiaca, que ha permitido predecir el riesgo hemorrágico y complicaciones asociadas al sangrado, en pacientes antiagregados, guiando el tiempo hasta la cirugía^{68,74,75,78,79}, planteamos la monitorización de la funcionalidad plaquetaria a través del Plateletworks® como una alternativa sencilla, barata y disponible en cualquier hospital

para valorar la cifra de plaquetas realmente funcionantes y programar así la cirugía de manera precoz, garantizando la mayor seguridad para el paciente.

La prueba Plateletworks® nos ofrece el resultado en una unidad con la que estamos familiarizados y sobre la que se realizan las principales recomendaciones para realizar cualquier intervencionismo, incluido un bloqueo espinal (cifra de plaquetas funcionantes; $\times 10^9/L$)⁸⁰⁻⁸⁴. En nuestro medio el sistema más usado para determinar el funcionalismo plaquetario es el dispositivo PFA-100®. Se trata de un sistema rápido (10 minutos) y sencillo en el manejo de la muestra. El PFA-100® calcula el Closure Time (CT) el cual se expresa en segundos. La practicidad del PFA-100® se traduce en que su presencia en laboratorios sea más amplia que la del Light Transmission platelet Aggregometry (LTA), prueba de referencia. Sin embargo, el PFA-100® ha mostrado una correlación pobre al compararlo con el LTA mientras que la correlación del Plateletworks® con el LTA es moderada. Por ello, comparar el PFA-100® con el Plateletworks® podría ser útil para decidir qué sistema ofrece más confianza en su uso en la práctica clínica.

5 HIPÓTESIS

5.1 PRINCIPAL

- Una proporción de pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento crónico con antiagregantes recuperan, antes de 5 días desde la última dosis, una cifra de plaquetas funcionantes suficiente para garantizar una hemostasia adecuada para la cirugía y bloqueo espinal. Mediante la medición de la funcionalidad plaquetaria con el método Plateletworks® se podría reducir al menos un día y medio el tiempo de espera desde el momento del ingreso a la intervención quirúrgica.

5.2 SECUNDARIAS

- Los pacientes con fractura proximal de fémur antiagregados que se operan antes de los cinco días se podrían beneficiar en términos de disminución de la morbimortalidad, sangrado perioperatorio, número de transfusiones y mortalidad.
- El instrumento PLATELETWORK® usado para la medición de la funcionalidad plaquetaria es tan fiable como el método convencional PFA-100®.

6 OBJETIVOS

6.1 PRINCIPAL

- Evaluar la reducción del tiempo de espera desde el momento de ingreso a la intervención quirúrgica de los pacientes con fractura proximal de fémur mediante el método de medición de la funcionalidad plaquetaria Plateletworks®.

6.2 SECUNDARIOS

- Evaluar la funcionalidad plaquetaria y los eventos clínicos como morbimortalidad asociada a la intervención: sangrado perioperatorio, número de transfusiones y mortalidad.
- Evaluar la correlación entre el método Plateletworks® y el PFA-100®.

7 MATERIAL Y MÉTODOS

Diseñamos un ensayo clínico, abierto, multicéntrico, paralelo y aleatorizado cuyo objetivo principal era evaluar si la medición de la función plaquetaria preoperatoria permitiría acortar el tiempo hasta la cirugía bajo anestesia espinal en pacientes antiagregados con fractura proximal de fémur y si aportaría algún beneficio en comparación con el enfoque de posponer la cirugía esperando el tiempo de seguridad de cada fármaco antiagregante.

Se obtuvo financiación por parte de una beca de Fondo de Investigación en Salud (Beca FIS), concedida por el instituto de Salud Carlos III y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER), “A way to make Europe” beca número PI16/01879 y la Red Española de Investigación Clínica (PT17/0017/0034 y PT20/00096).

Sobre el estudio principal realizamos y publicamos previamente el protocolo del estudio⁸⁵ (versión 3, código IIBSP-PLA-2016-86) elaborándose de acuerdo con las recomendaciones SPIRIT para los ensayos de intervención⁸⁶. También realizamos un subestudio, en un subgrupo de 20 pacientes de un único centro participante, evaluando la concordancia entre dos métodos de medición de la función plaquetaria. Tanto el estudio principal como el subestudio se han incluido en el proyecto de Tesis.

Este trabajo se elaboró siguiendo las normas consolidadas de comunicación de ensayos (CONSORT), cumplió los principios éticos de la Declaración de Helsinki, y el ensayo clínico fue aprobado por los comités éticos de los hospitales participantes, siendo el del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona, España) el comité ético de referencia. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los sujetos que participaron en el ensayo. El ensayo se registró el 27 de julio de 2017 antes de la inscripción de los pacientes en clinicaltrials.gov (NCT03231787; datos consultados el 17 de noviembre de 2021).

7.1 PARTICIPANTES

Cuatro hospitales españoles participaron en este estudio: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Hospital Althaia- Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Hospital Vall d'Hebron y Hospital Clinic de Barcelona. Para el subestudio de correlación de métodos de agregometría únicamente se incluyeron los primeros 20 pacientes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

7.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron hombres y mujeres adultos ≥ 18 años de edad; ingresados en urgencias y diagnosticados de fractura proximal de fémur y que recibieran tratamiento con agentes antiplaquetarios, como inhibidores de la ciclooxigenasa (ácido acetilsalicílico (AAS) > 100 mg/día o triflusal > 300 mg/día) o inhibidores del receptor P2Y12 (cualquier dosis de clopidogrel, prasugrel, ticagrelor o ticlopidina), tras firmar un consentimiento informado por escrito.

7.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los criterios de exclusión fueron: presencia de fracturas múltiples o patológicas, pacientes en tratamiento con antagonistas de la vitamina K, nuevos anticoagulantes o con coagulopatía congénita o adquirida.

7.4 ALEATORIZACIÓN

Para la aleatorización de los pacientes, se utilizó una plataforma basada en la web (www.clinapsis.com) para asignar pacientes a las intervenciones, utilizando una secuencia de aleatorización de bloques permutados, estratificada por centro. Esta plataforma asignó aleatoriamente un número a cada paciente y a la intervención correspondiente. Necesariamente, los pacientes e investigadores sabían a qué grupo se les había asignado. Sin embargo, para evitar influir en el momento del procedimiento

quirúrgico, los investigadores no fueron conocedores del estado de la función plaquetaria en el grupo control.

7.5 INTERVENCIÓN

Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente a una cirugía precoz guiada por la función plaquetaria con anestesia espinal (grupo experimental) o a una cirugía tardía con anestesia espinal (grupo de control).

En el grupo experimental se midió diariamente, desde su ingreso en urgencias, la función plaquetaria mediante Plateletworks®. Se escogió como punto de corte, una cifra de plaquetas funcionantes $>80 \times 10^9/L$ para programar la cirugía (dentro de las siguientes 24 horas) y realizar una anestesia espinal. Si el recuento de plaquetas no había alcanzado la cifra de $>80 \times 10^9/L$, al tercer día, se programaría la cirugía con anestesia espinal siguiendo el margen de seguridad establecido para cada fármaco antiplaquetario específico (como se especificó para el grupo de control).

Cabe destacar que la cifra de plaquetas $\geq 80 \times 10^9/L$, se refiere a plaquetas funcionantes medidas por pruebas de función plaquetaria, no al recuento plaquetario total. Según evidencia publicada, podríamos haber sido más restrictivos en este punto de corte de plaquetas funcionantes^{82,83}, pero teniendo en cuenta que este tipo de pacientes son pacientes de edad avanzada con patología osteoarticular asociada que puede dificultar la técnica de punción espinal, creímos conveniente ser más conservadores y escoger como punto de corte la cifra de $\geq 80 \times 10^9/L$ ⁸⁴ y no una cifra inferior.

Respecto al grupo control, se realizó la cirugía con anestesia espinal siguiendo el margen de seguridad establecido para cada fármaco antiplaquetario específico: 3 días para AAS > 100 mg/día y triflusal > 300 mg/día, 5 días para clopidogrel y ticagrelor, 7 días para prasugrel y 10 días para ticlopidina^{39,41,42,66}. En las 24 horas previas a la cirugía se realizó una prueba de función plaquetaria en este grupo. La medición se realizó a ciegas para no influir en la toma de decisiones.

Realizamos un subestudio con los primeros 20 pacientes reclutados de un único hospital para comparar y observar la concordancia entre dos pruebas de medición de la función plaquetaria. Estas pruebas, son dispositivos denominados “Point of Care (POC)”, los cuales permiten realizar la medición en la cabecera de enfermo y poder tomar decisiones de manera rápida. Evaluamos la concordancia entre el POC que escogimos para medir la función plaquetaria en nuestro estudio principal, Plateletworks® (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA) y Platelet Function Analyzer PFA-100® (Siemens Canada, Mississauga, ON, Canada). Ambos se utilizan para estudiar la función de las plaquetas según su capacidad de agregación. La evidencia sobre el uso de estos dispositivos en cirugía es escasa. Sin embargo, ambos dispositivos son baratos, fáciles de usar y asequibles para la mayoría de los centros. Evaluamos si proporcionan información comparable y útil para manejar a los pacientes antiagregados antes de la cirugía para evitar complicaciones y optimizar los tiempos hasta la cirugía.

7.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

7.6.1 Estudio principal

Los datos del resultado principal (el intervalo entre el ingreso y la intervención quirúrgica en días para cada brazo del estudio) se presentaron como mediana y rango intercuartílico (IQR), y la prueba utilizada fue la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney (U de Mann-Whitney). La mortalidad se analizó por intención de tratar (considerando a todos los pacientes aleatorizados).

Características basales. Para las variables categóricas, y en función de las características de la tabla de contingencia, se utilizó la prueba Chi-cuadrado, y el test de Fisher cuando había menos de 10 observaciones por celda. Para las variables continuas se utilizó la media (SD) o la mediana (IQR). Cuando las distribuciones eran normales, se utilizó el *T* test, y la prueba U de Mann-Whitney como opción no paramétrica.

7.6.2 Subestudio

En el análisis, sólo se tuvo en cuenta la primera determinación de la función plaquetaria de todos los pacientes. Establecimos como resultado normal para Plateletworks® cuando el recuento de plaquetas era $>80 \times 10^9/L$. Para comparar los resultados de Plateletworks® y PFA-100®, categorizamos los datos continuos de PFA-100® en normales o alterados, estableciendo un límite normal de 58 a 123 s para el PFA-100®-ADP, y de 72 s a 191 s para el PFA-100®-EPI; en consecuencia, cualquier valor fuera de este rango se calificó como patológico. La correlación entre estas variables categóricas de Plateletworks® y PFA-100® se realizó calculando el coeficiente Kappa de Cohen. La interpretación de sus valores fue la siguiente: por debajo de 0,2 no se observó concordancia o concordancia deficiente, de 0,21 a 0,4 se observó concordancia regular o débil, de 0,41 a 0,6 se observó concordancia moderada, de 0,61 a 0,80 se observó concordancia sustancial y de 0,81 a 0,99 se observó concordancia casi perfecta. Para el análisis estadístico se utilizó el programa de software estadístico SPSS (v. 24).

8 RESULTADOS

Revisamos 2626 pacientes ingresados con fractura de fémur candidatos a cirugía, de los cuales se excluyeron 2470: 2286 no cumplían los criterios de inclusión (1049 pacientes porque tomaban inhibidores de la ciclooxigenasa -principalmente AAS 100 mg/día- a dosis inferiores a los criterios de inclusión y/o anticoagulantes). No incluimos 142 pacientes pese a estar en tratamiento antiplaquetario, por superar las 24 horas desde la última dosis (en inhibidores de la COX) o 48 horas (en inhibidores del receptor P2Y12).

Se incluyeron 156 pacientes (edad media (SD) de 85,96 (7,9) años; 67,8% mujeres) y se asignaron aleatoriamente al grupo experimental (cirugía precoz) o al grupo de control (cirugía diferida), 78 por grupo. De los pacientes aleatorizados, 75 y 68 se sometieron a cirugía precoz y cirugía diferida, respectivamente (Figura7).

Los antecedentes médicos más frecuentes fueron la hipertensión arterial (82,5%), la cirugía (66,4%; principalmente intervenciones ortopédicas, digestivas, ginecológicas o urológicas), la enfermedad neurológica isquémica (47,5%), la diabetes (34,3%), el delirio y el deterioro cognitivo (30,8%). La puntuación de la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA) fue de 3 en el 80% aproximadamente, de los pacientes intervenidos. No hubo diferencias en la frecuencia de fracturas intracapsulares y extracapsulares. La indicación de todos los fármacos incluidos era la prevención de eventos isquémicos cardiovasculares. El AAS se prescribió a una dosis entre 150 y 300 mg/día, y la indicación más frecuente fue la isquemia cerebral vascular (15 pacientes). Otras indicaciones fueron la fibrilación auricular (5 pacientes), la isquemia coronaria (1 paciente) y la isquemia arterial periférica (2 pacientes). El clopidogrel fue el fármaco antiplaquetario más utilizado (79,0% de los pacientes) (Tabla 7).

Figura 7. Diagrama de flujo de pacientes

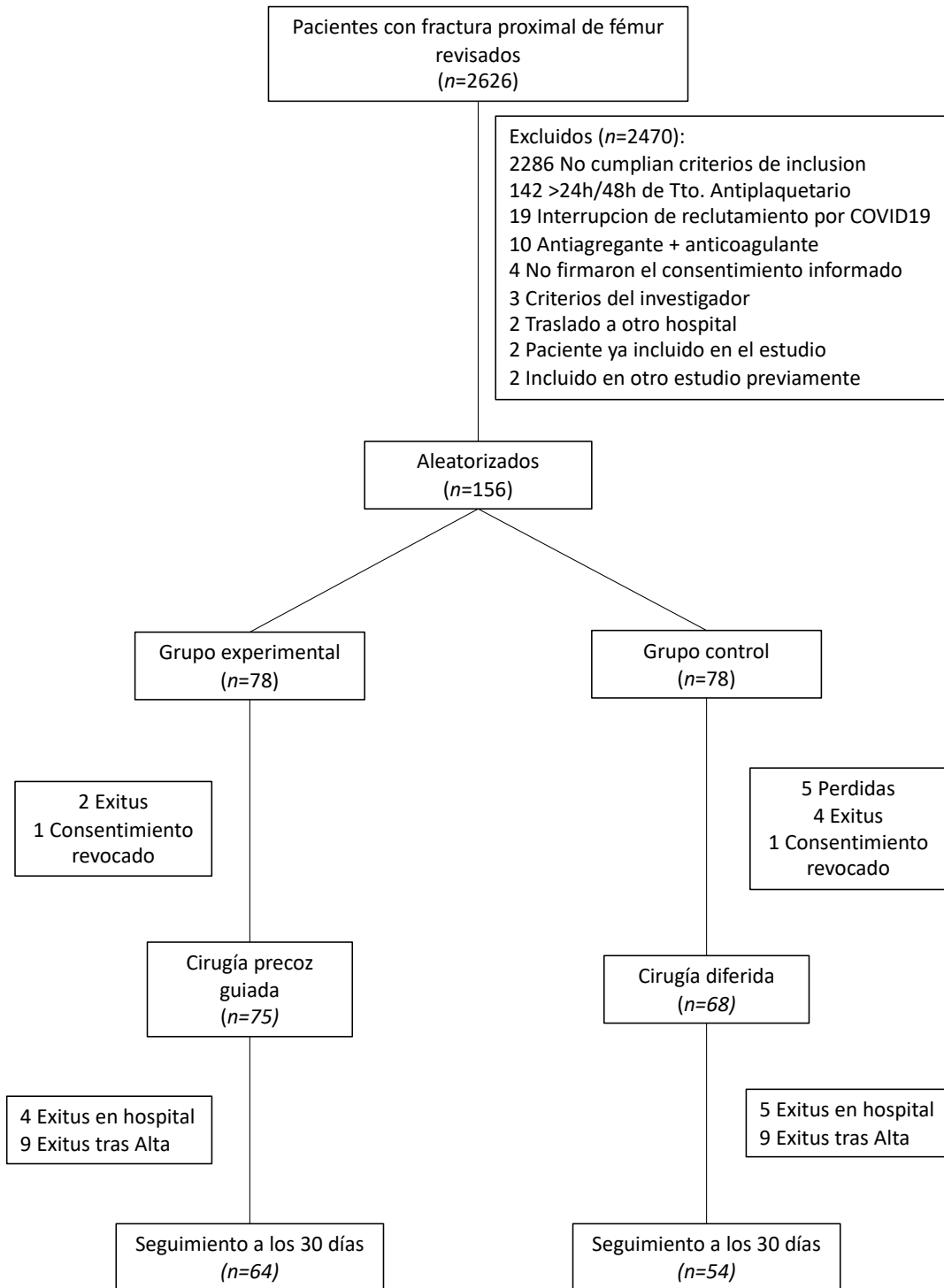
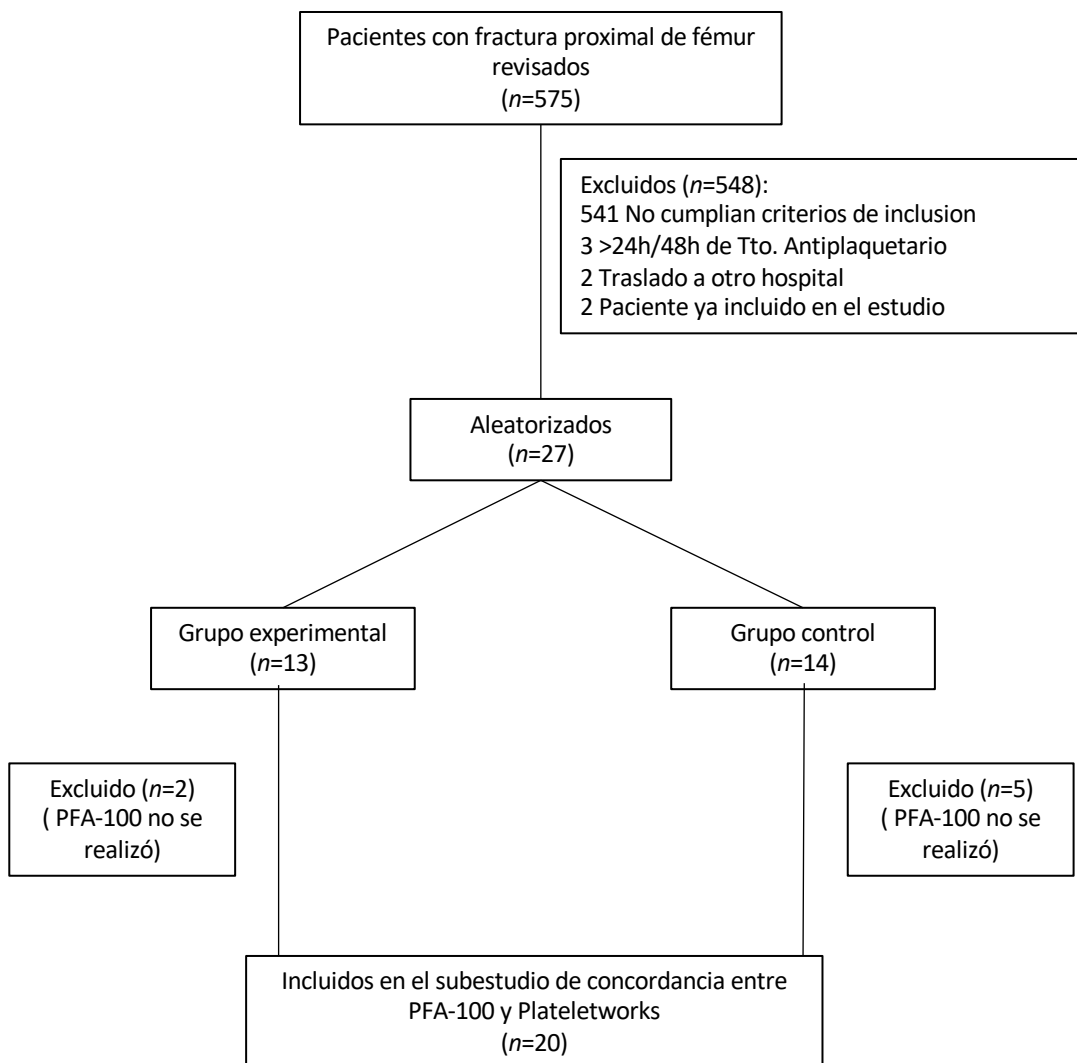


Tabla 7. Características basales por protocolo de los pacientes

	Cirugía precoz	Cirugía diferida	
	N = 75	N = 68	p
	n (%)	n (%)	
Edad (m(SD))	85,44 (8,7)	86,53 (6,8)	0,4
Mujeres	55 (73,3)	42 (61,8)	0,13
Antecedentes Médicos			
Hipertensión arterial	61 (81,3)	57 (83,8)	0,69
Cirugía	55 (68,0)	40 (52,9)	0,06
Enfermedad Isquémica neurológica	34 (45,3)	34 (50,0)	0,57
Delirium y déficit cognitivo	19 (25,3)	25 (36,7)	0,14
Diabetes	28 (37,3)	21 (30,9)	0,42
Enfermedad Coronaria	31(41,3)	20 (29,4)	0,14
Insuficiencia renal crónica	24 (32,0)	17 (25,0)	0,35
Enfermedad pulmonar	15 (20,0)	13 (19,1)	0,89
Enfermedad oncológica	9 (12,0)	9 (13,2)	0,824
Fibrilación auricular	11 (14,6)	7 (10,3)	0,43
Otras	27 (36,5)	25 (36,8)	0,97
Escala de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA score)			
ASA 1	1 (1,3)	0 (0)	
ASA 2	3 (4,0)	6 (8,8)	
ASA 3	67 (89,3)	57 (83,8)	0,37
ASA 4	4 (5,3)	5 (7,3)	
Tipo de fractura de fémur			
Intracapsular	34 (45,3)	37 (54,4)	0,28
Extracapsular	41 (54,7)	31 (45,6)	
Tipo de fármaco antiplaquetario			
Clopidogrel	59 (78,7)	54 (79,4)	
AAS >100mg	13 (17,3)	10 (14,7)	
Clopidogrel + AAS	2 (2,7)	3 (4,4)	0,87
Cilostazol/trifusal >300mg	0 (0)	1 (1,5)	
Ticagrelor	1 (1,3)	0 (0)	
Tipo de fármaco basado en su mecanismo de acción			
Inhibidores de la Cicloxigenasa (AAS >100 y trifusal >300)	13 (17,3)	11 (16,2)	
Inhibidores del receptor P2Y12 (Clopidogrel/Ticagrelor)	62 (82,7)	57 (83,8)	0,85

Respecto al subestudio de concordancia entre las dos pruebas de medición de función plaquetaria (PFA-100® y Plateletworks®), incluimos los primeros 20 pacientes de un único hospital del estudio. Para ello se revisaron 575 pacientes con fractura de fémur candidatos a cirugía, de los cuales 548 se excluyeron. 27 fueron aleatorizados bien a grupo experimental o grupo control de los cuales 7 se excluyeron por no realizar medición del PFA-100®.

Figura 8. Diagrama de flujo de pacientes del subestudio



De los 20 pacientes incluidos en el subestudio, 7 (35%) eran hombres y 13 (65%) mujeres; su edad media era de 89 años (rango de 70 a 98). Dieciséis pacientes estaban en tratamiento con 75 mg/día de clopidogrel, tres con más de 300 mg/día de ácido acetilsalicílico (AAS), y sólo uno estaba en tratamiento con ambos antiagregantes plaquetarios, pero con AAS a una dosis de 100 mg/día.

La mediana de hemoglobina era de 10,8 g/dL (rango de 9,5 g/dL a 14,2 g/dL). La mediana del hematocrito era de 32,5% (rango de 30% a 42%). Catorce (70%) de los 20 pacientes tenían un hematocrito inferior al 35% y sólo seis pacientes (30%) superior al 35%. La mediana del recuento de plaquetas era de $195 \times 10^9/L$ (rango de $89 \times 10^9/L$ a $461 \times 10^9/L$). Cinco pacientes tenían un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$ y cuatro de esos cinco tenían un hematocrito inferior al 35% (Tabla 8).

Tabla 8. Características de los pacientes del subestudio de correlación y resultados test

Caso	Edad	Sexo	Grupo asignado	Fármaco antiagregante	Hb al ingreso (g/dL)	Hct al ingreso (%)	Tiempo extracción de sangre hasta el análisis (min)	Nº de plaquetas totales (x10 ⁹ /L)	Nº de plaquetas funcionales con Plateleworks (x10 ⁹ /L)*	Tiempo de cierre (CT) con PFA100-ADP (s) †	Tiempo de cierre (CT) con PFA100-EPI (s) †
1	89	Mujer	Experimental	Clopidogrel	10,9	34	9	101	71	88	251
2	82	Hombre	Control	Clopidogrel	13,3	39	7	92	74	249	299
3	90	Mujer	Experimental	AAS 300mg	13,6	41	6	461	53	130	300
4	81	Mujer	Experimental	Clopidogrel	11,9	33	6	193	50	300	154
5	81	Hombre	Control	Clopidogrel + AAS 100mg	9,9	30	6	197	88	147	144
6	89	Mujer	Control	Clopidogrel	10,1	32	7	146	108	105	285
7	97	Hombre	Experimental	Clopidogrel	10,3	30	6	151	126	109	92
8	91	Mujer	Experimental	AAS 300mg	10,3	31	5	212	193	80	143
9	86	Mujer	Experimental	Clopidogrel	9,5	30	6	269	123	90	119
10	91	Mujer	Control	Clopidogrel	9,7	31	4	274	210	126	300
11	89	Mujer	Experimental	Clopidogrel	11,7	32	8	147	89	124	247
12	91	Mujer	Experimental	Clopidogrel	12,4	37	11	155	92	97	256
13	77	Hombre	Control	AAS 300mg	10,0	30	6	261	166	75	86
14	83	Mujer	Control	Clopidogrel	10,2	33	4	198	159	57	94
15	91	Mujer	Control	Clopidogrel	12,0	36	5	168	142	79	196
16	90	Mujer	Experimental	Clopidogrel	11,2	33	4	315	94	69	173
17	80	Hombre	Experimental	Clopidogrel	14,2	42	6	187	32	126	300
18	88	Mujer	Control	Clopidogrel	10,4	31	6	207	85	36	72
19	70	Hombre	Experimental	Clopidogrel	12,9	38	6	249	118	300	254
20	88	Hombre	Control	Clopidogrel	10,8	32	5	89	73	239	155

Hb: Hemoglobina; Hct: Hematocrito. *Establecimos como normal para Plateletworks® un recuento de plaquetas funcionales >80 × 10⁹/L. †Establecimos como resultado normal para PFA100-ADP un rango entre 58-123 s; para PFA100-EPI un rango entre 72-191 s.

8.1 CONCORDANCIA ENTRE LAS PRUEBAS PFA-100® Y PLATELETWORKS®

La mediana del tiempo transcurrido desde la extracción de sangre hasta el análisis fue de 6 minutos (rango de 4 a 11 minutos). La mediana del número de plaquetas activas por la prueba Plateletworks® fue de $93 \times 10^9/L$ (rango de $32 \times 10^9/L$ a $210 \times 10^9/L$). Seis (30%) pacientes tenían menos de $80 \times 10^9/L$ de plaquetas activas.

La mediana del tiempo de cierre de ADP (ADP-CT) y del tiempo de cierre de EPI (EPI-CT) medidos por PFA-100® fue de 107 s (rango de 36 s y 300 s) y 184,5 s (rango de 72 s a 300 s), respectivamente. Ocho (40%) pacientes tenían valores anormales de ADP-CT y 10 (50%) pacientes de EPI-CT.

Hubo concordancia entre el PFA-100-ADP y el Plateletworks® en 13 pacientes (ocho pacientes con función plaquetaria normal y cinco pacientes con función plaquetaria patológica). No hubo correlación entre las dos pruebas en siete pacientes (seis pacientes eran normales en Plateletworks® y patológicos en PFA-100-ADP, y uno era normal en PFA-100-ADP y patológico en Plateletworks®). El coeficiente kappa global de Cohen fue de 0,327.

Hubo concordancia entre PFA-100-EPI y Plateletworks® en 12 pacientes (ocho pacientes con función plaquetaria normal y cuatro pacientes con función plaquetaria patológica). No hubo correlación entre las dos pruebas en ocho pacientes (seis pacientes eran normales en Plateletworks® y patológicos en PFA-100-EPI, y dos eran normales en PFA-100-EPI y patológicos en Plateletworks®). El coeficiente kappa global de Cohen fue de 0,200 (Tabla 9).

Tabla 9. Concordancia entre Plateletworks® y PFA 100®

	PFA 100-ADP		Coeficiente Kappa	PFA 100-EPI		Coeficiente Kappa
	Normal	Patológico		Normal	Patológico	
PLATELETWORKS®						
<i>Normal</i>	8	6	0,327	8	6	0,200
<i>Patológico</i>	1	5		2	4	

8.2 FUNCIÓN PLAQUETARIA

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la cifra de plaquetas funcionantes antes de la cirugía (Tabla 10).

Tabla 10. Cifra de plaquetas funcionantes preoperatorias en ambos grupos

	Cirugía precoz	Cirugía diferida	p
	N = 67	N = 66	
Todos los pacientes*	118 (90-144)	136,5 (98-176)	0,13
Inhibidores de la COX*	117 (88-144)	108 (68-166)	0,92
Inhibidores de P2Y12*	118 (91,5-146)	140 (99-192)	0,08

*Valores preoperatorios ($\times 10^9/L$) expresados como media (IQR)

En el grupo experimental, a 67 pacientes (89,3%) se les programó una cirugía precoz sobre la base de un umbral de plaquetas funcionales $>80 \times 10^9/L$. La mayoría de los pacientes (65,3%) tenían $>80 \times 10^9/L$ de plaquetas funcionales en la primera prueba, que se realizó una mediana (IQR) de 0,8 (0,6-1,6) días después del ingreso y una mediana (IQR) de 1,9 (0,9-2,9) días después de la última dosis de antiagregantes plaquetarios, sin diferencias entre los inhibidores de la COX y los del receptor P2Y12 (Tabla 11). Sin embargo, el 24% de los pacientes necesitaron dos o tres pruebas antes de alcanzar el umbral de recuento funcional de plaquetas, con ocho pacientes (10,7%) asignados al grupo de cirugía diferida (Tabla 11). Estratificado por grupos de fármacos antiplaquetarios, el 81,2% y el 73,1% de los pacientes que tomaban inhibidores de la COX e inhibidores del receptor P2Y12, respectivamente, alcanzaron el umbral de recuento funcional de plaquetas en la primera prueba.

Tabla 11. Test de funcionalidad plaquetaria preoperatoria en grupo experimental

	Cirugía precoz N = 75	Desde última dosis de antiagregante hasta cifra de plaquetas funcionantes >80x10⁹/L	Desde ingreso hasta cifra de plaquetas funcionantes >80x10⁹/L
	n (%)	Días, Mediana (IQR)	Días, Mediana (IQR)
Todos los pacientes	67 (89,3)	1,9 (0,9-2,9)	0,8 (0,6-1,6)
Inhibidores de la COX	11 (14,66)	1,97 (1,89-2,04)	0,70 (0,65-1,11)
Inhibidores de P2Y12	56 (74,66)	1,92 (0,96-2,17)	0,88 (0,61-1,60)
Test de función plaquetaria (n)			
1	49 (65,3)	1,9 (0,9-2,0)	0,7 (0,4-0,9)
2	13 (17,3)	1,9 (1,9-2,9)	1,6 (1,40-1,8)
3	5 (6,7)	2,9 (2,9-3,0)	2,7 (2,7-3,3)
Trasladado a cirugía diferida*	8 (10,7)	-	-

*Trasladamos a cirugía diferida al no alcanzar el objetivo de plaquetas funcionantes tras realizar 3 test ($n=4$) o presentar una muestra de sangre no analizable ($n=4$)

8.3 VARIABLE PRINCIPAL: TIEMPO DESDE EL INGRESO HASTA LA CIRUGÍA

La mediana (IQR) del intervalo de tiempo entre el ingreso y la cirugía fue de 2,3 (1,5-3,7) días para el grupo experimental frente a 4,9 (4,4-5,6) días para el grupo de control ($p < 0,001$), resultados que se mantuvieron cuando el análisis se estratificó por grupos de fármacos antiplaquetarios: para los inhibidores de la ciclooxigenasa, 2 (1,2-3,7) días para el grupo experimental frente a 4,5 (3,74-4,7) días para el grupo de control ($p = 0,02$) y para los inhibidores de los receptores P2Y12, 2,4 (1,6-3,5) días para el grupo experimental frente a 4,9 (4,5-5,7) días para el grupo de control ($p < 0,001$) (tabla 12).

Tabla 12. Tiempo desde el ingreso hasta la cirugía en ambos grupos a estudio

	Cirugía precoz N = 75 Mediana (IQR)	Cirugía diferida N = 68 Mediana (IQR)	p*
Todos los pacientes	2,30 (1,53-3,73)	4,87 (4,36-5,60)	<0,001
Inhibidores de la COX	2,03 (1,21-3,75)	4,54 (3,74-4,73)	0,016
Inhibidores de P2Y12	2,39 (1,57-3,48)	4,97 (4,47-5,69)	<0,001

*U Mann Whitney test

8.4 VARIABLES SECUNDARIAS: COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS Y MORTALIDAD

El tratamiento ortopédico más frecuente fue la osteosíntesis (57,3%), y la mayoría de los pacientes (89,5%) fueron sometidos a anestesia espinal.

Los valores de hemoglobina disminuyeron después de la cirugía, pero no hubo diferencias entre los dos grupos de estudio, excepto en la medición realizada 2 horas después de la cirugía. La pérdida de sangre perioperatoria fue similar entre ambos grupos (Tabla 13).

La estancia hospitalaria fue más corta para el grupo experimental en comparación con el grupo de control, con una mediana (IQR) de 9,7 días (8,2-13,4) frente a 12,6 (10,1-16,5) días ($p < 0,001$).

Tabla 13. Variables secundarias perioperatorias

	Cirugía precoz N = 75 n (%)	Cirugía diferida N = 68 n (%)	p
Tratamiento quirúrgico:			
Artroplastia	29 (38,7)	32 (47,1)	0,31
Osteosíntesis	46 (62,2)	36 (52,9)	
Tipo de Anestesia:			
General +/- bloqueo nervio periférico	5 (6,7)	10 (14,7)	0,17
Espinal +/- bloqueo nervio periférico	70 (93,3)	58 (85,3)	
Uso de Ácido tranexámico	3 (4,0)	0 (0)	0,09
Duración de la cirugía (mediana (IQR) mins; t-test)	70 (46-87)	64 (52-95,5)	0,77
Valores de Hemoglobina (media (SD) g/L)			
Al ingreso (n=143)	117,2 (18,7)	119,5 (16,0)	0,42
12h prequirúrgicas (n=57/60)	109,9 (14,3)	108,7 (15,7)	0,67
2h postquirúrgicas (n=45/40)	104,8 (14,2)	114,0 (14,7)	0,004
24h postquirúrgicas (n=71/63)	96,1 (11,7)	97,2 (15,1)	0,64
5 días postquirúrgicos (n=67/61)	98,3(12,8)	98,7 (12,6)	0,85
Perdidas sanguíneas perioperatorias (mediana (IQR) mL) (n=73/67)	577,3 (1,2-1061,5)	604,2 (1,7-1020,0)	0,94
Estancia Hospitalaria (mediana (IQR) días) (n=71/63)	9,7 (8,2-13,4)	12,6 (10,1-16,5)	<0,001

No se encontraron diferencias en complicaciones perioperatorias ni en mortalidad entre los dos grupos (Tabla 14). Se transfundió una unidad de concentrados de hematíes en el 70,6% de los pacientes. No se registró ningún hematoma espinal. No se encontraron diferencias en el número de efectos adversos o de efectos adversos serios en los dos grupos de estudio durante el seguimiento. Los efectos adversos se resolvieron en el 61,7% de los pacientes, mientras que el 38,39% acabaron en fallecimiento (Tabla 15).

Tabla 14. Complicaciones perioperatorias y mortalidad

	Cirugía precoz N = 75 n (%)	Cirugía diferida N = 68 n (%)	p
Transfusiones			
Paciente con al menos 1 transfusión	53 (70,7)	48 (70,6)	
Pacientes por número de transfusiones:			
1	35 (46,7)	39 (57,3)	0,99
2	11 (14,7)	7 (10,3)	0,45
3	5 (6,7)	2 (2,9)	
4	2 (2,7)	0 (0)	
Unidades transfundidas postquirúrgicas			
Media (SD)	1,68 (1,6)	1,46 (1,3)	
Unidades transfundidas			
1	17 (22,7)	14 (20,6)	0,37
2	19 (25,3)	27 (39,7)	0,13
3-6	17 (22,7)	7 (10,3)	
Complicaciones intrahospitalarias			
N=75			
N=68			
Sobre herida quirúrgica:			
Infección	0 (0)	1 (1,5)	-
Hematoma	6 (8,0)	8 (11,8)	0,58
Re-intervención	0 (0)	1 (1,5)	-
Complicaciones Médicas: Todos			
Infección tracto Urinario	16 (21,3)	12 (17,6)	0,58
Delirio	10 (13,3)	11 (16,2)	0,63
Insuficiencia renal aguda	4 (5,3)	9 (13,2)	0,14
Hipotensión sintomática	3 (4,0)	7 (10,3)	0,19
Úlceras de presión	2 (2,7)	6 (8,8)	0,15
Insuficiencia cardíaca	3 (4,0)	4 (5,9)	0,71
Muerte	4 (5,3)	5 (7,3)	0,74
Pneumonia	1 (1,3)	3 (4,4)	0,35
Ictus	2 (2,7)	1 (1,5)	1
Hematoma espinal	0	0	-

Otros	19 (25,3)	18 (26,5)	0,88
Complicaciones 30 ± 15 días postdescarga	N=71	N=63	
Sobre herida quirúrgica: Todos	2 (2,8)	2 (3,2)	-
Hematoma	1	0	-
Luxación	1	2	-
Complicaciones médicas: Todos	19 (25,3)	21 (34,9)	0,23
Mortalidad	9 (12,7)	9 (14,3)	0,8
Infección del tracto urinario	4 (5,6)	3 (4,8)	0,82
Pneumonia	1 (1,4)	3 (4,8)	0,34
Delirio	0 (0)	2 (3,2)	0,22
Infarto de Miocardio	2 (2,8)	0 (0)	0,5
Sangrado gastrointestinal	3 (4,2)	1 (1,6)	0,62
COVID-19	3 (4,2)	0 (0)	0,25
Otros	9 (12,7)	16 (25,4)	0,08
Mortalidad perioperatoria (desde aleatorización hasta 30 ± 15 días postdescarga)			
Análisis IT*	15 (19,2)	18 (23,1)	0,56
Análisis PP*	13 (17,3)	14 (20,6)	0,62

*IT, intención de tratar, todos los pacientes aleatorizados fueron analizados; PP, por protocolo, solo los pacientes aleatorizados que recibieron cirugía fueron analizados.

Tabla 15. Efectos Adversos (EAs) por grupos en los 30 ± 15 días postdescarga

	Cirugía precoz n (%)	Cirugía diferida n (%)
Todos los EAs	23	24
Resueltos	14 (60,87)	15 (62,50)
Clasificación EAs		
Moderado	8 (34,78)	8 (33,33)
Grave	15 (65,22)	16 (66,67)
Grave acabando en muerte	9 (39,13)	9 (37,50)
Número de pacientes con EAs:	21	19
Edad: media (SD)	85,14 (6,7)	84,81 (11,9)
Mujeres	10 (47,62)	10 (52,63)

9 DISCUSIÓN

Los resultados de este ensayo clínico aleatorizado muestran que la monitorización de la función plaquetaria es una estrategia eficaz para reducir el intervalo entre el ingreso y la cirugía permitiendo realizar una anestesia espinal en pacientes de edad avanzada en tratamiento antiplaquetario crónico ingresados con fractura proximal de fémur. La estrategia de cirugía precoz comparada con la cirugía diferida redujo el intervalo entre el ingreso y la cirugía en 2 días, sin aumentar los efectos adversos ni las complicaciones perioperatorias, y disminuyó la estancia hospitalaria en 3 días.

La mortalidad y complicaciones asociadas en el perioperatorio e ingreso del paciente con fractura proximal de fémur se reducen al realizar una cirugía precoz. Este punto de corte parece estar establecido en menos de 48 horas desde su ingreso, pero cabe destacar que varios metaanálisis que comparan la cirugía precoz y la diferida han incluido estudios que superan el límite de 48 horas para la cirugía precoz (intervalos de hasta 5 días) y, sin embargo, informan de los beneficios⁴⁷⁻⁴⁹. En nuestros resultados observamos una mediana de tiempo hasta la cirugía un poco superior a lo recomendado, de 2,3 (1,5-3,7) días en el grupo de cirugía precoz. Consideramos que del mismo modo que los estudios incluidos en dichos metaanálisis observaron beneficios, nuestros resultados podrían incluirse dentro de ese mismo grupo.

Es importante destacar que, según nuestros resultados, sería posible realizar una cirugía precoz guiada con pruebas de función plaquetaria en menos de 48 horas, garantizando una cifra de $> 80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes. En nuestro estudio la mediana de tiempo desde el ingreso hasta alcanzar una cifra de $> 80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes fue de 0.8 días (0.6-1.6) aunque la cirugía se realizó a los 2,3 días. La principal causa de esta demora fue la falta de disponibilidad de quirófano en ese momento que obligó a postponer y reprogramar la cirugía. En el caso de poder disponer de un quirófano libre en el momento de alcanzar una cifra de $> 80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes, se podría ofrecer una cirugía precoz en menos de 48 horas para aquellos pacientes candidatos.

El objetivo de poder realizar una cirugía precoz guiada por pruebas de función plaquetaria es garantizar una hemostasia adecuada en pacientes antiagregados en los cuales no se ha esperado el tiempo de seguridad de dichos fármacos. El hecho de minimizar el sangrado y garantizar una hemostasia adecuada, ofrece seguridad al paciente y reduce las complicaciones asociadas al sangrado quirúrgico, nos permite poder realizar un bloqueo espinal seguro (minimizando el riesgo de hematoma espinal) y disponer de una alternativa a la anestesia general.

En este punto aparece un aspecto controvertido hace años, que hace referencia a la anestesia general y espinal en este tipo de pacientes. En el momento que planteamos el ensayo clínico estaban en marcha varios ensayos clínicos aleatorizados que comparaban beneficios de la anestesia espinal frente a la general⁵⁵⁻⁵⁷. Dichos estudios junto con publicaciones previas^{51,52} y la tendencia de la práctica clínica habitual hacia la anestesia espinal, nos hacían pensar que la anestesia espinal podía ofrecer ciertos beneficios a este tipo de pacientes. Por el momento, según resultados recientemente publicados no parece existir evidencia que justifique la superioridad de una técnica anestésica frente a la otra^{58,59}. Ciertamente es que uno de dichos estudios todavía no ha publicado sus resultados⁵⁶ y que a nivel asistencial seguimos manteniendo una preferencia a realizar una anestesia locorregional versus anestesia general en este tipo de pacientes frágiles, pues la evidencia de ciertos estudios recientes mantiene la controversia⁸⁷. Los resultados obtenidos en nuestro trabajo han demostrado que es posible realizar una anestesia espinal de manera segura, guiada por pruebas función plaquetaria, ofreciendo así una alternativa a la anestesia general en el manejo intraoperatorio de los pacientes con fractura proximal de fémur antiagregados.

Existen varias pruebas de medición de la función plaquetaria que utilizan diferentes métodos de evaluación y cuyos resultados se presentan en distintos parámetros. Decidimos escoger Plateletworks® porque existe evidencia que muestra una buena correlación en la monitorización del efecto del Clopidogrel entre Plateletworks® y la prueba Light Transmission platelet aggregometry on platelet rich plasma (LTA), la cual es el Gold Standard en la medición de la agregabilidad plaquetaria⁸⁸. Es un Point-Of-Care (POC), lo cual nos permitiría realizar la medición de manera rápida y a pie de cama del

enfermo. Además, es una prueba técnicamente sencilla que no precisa de personal entrenado para realizarla ni para interpretarla⁸⁹. Su resultado nos ofrece un número de plaquetas (las cuales sabemos que son funcionantes), valor sobre el cual estamos familiarizados con su rango de normalidad y sobre el cual estamos acostumbrados a tomar decisiones.

Realizamos un subestudio valorando la correlación entre Plateletworks[®] y PFA-100[®]. Se halló una correlación débil entre ambos métodos de medición de la función plaquetaria. Este resultado podría justificarse, entre otras causas, porque estas dos pruebas, aun midiendo ambas la función plaquetaria, no evalúan exactamente los mismos parámetros. Plateletworks[®] mide el número de plaquetas funcionantes mediante la agregación plaquetaria, mientras que PFA-100[®] mide la funcionalidad por medio de la adhesión plaquetaria generada bajo tensión por cizallamiento. En el PFA-100[®], el tiempo de cierre del EPI (EPI-CT) se ve afectado en el 95% de las personas sanas por el AAS o los AINEs, dado que inhiben la función plaquetaria mediante el bloqueo de la COX1 y la formación de tromboxano. Sin embargo, tiene un efecto nulo sobre el ADP-CT, el cual sí se puede prolongar en algunos pacientes por el tratamiento con clopidogrel (cuyo efecto es sobre el recetor ADP)⁹⁰, aunque cabe destacar que algunos estudios parecen haber demostrado cierta insensibilidad del PFA-100-CT a la Ticlopidina y el clopidogrel⁹¹. Por todo ello parece no quedar claro hasta qué punto el PFA-100[®] es útil para monitorizar los antiagregantes plaquetarios en pacientes con enfermedades cardiovasculares o con riesgo de padecerlas⁹².

La anemia y la trombocitopenia pueden afectar los resultados del PFA-100[®], cifras de plaquetas $<150 \times 10^9/L$ o hematocrito $<35\%$ parecen alargar el tiempo de cierre (CT). Ambas condiciones, anemia ($<35\%$) y/o trombocitopenia ($<150 \times 10^9/L$), son situaciones comunes en los pacientes con fractura proximal de fémur, lo cual puede interpretarse como una limitación del PFA-100[®] para su uso en la práctica clínica dentro de esta población. En nuestra muestra la mediana de hemoglobina fue de 10,8 g/dL (rango de 9,5 g/dL a 14,2 g/dL) y la mediana del hematocrito de 32,5% (rango de 30% a 42%). La mediana del recuento de plaquetas fue de $195 \times 10^9/L$ (rango de $89 \times 10^9/L$ a $461 \times 10^9/L$). Catorce (70%) de los 20 pacientes tenían un hematocrito inferior al 35% y cinco

pacientes (25%) tenían un recuento de plaquetas inferior a $150 \times 10^9/L$ (cuatro de esos cinco tenían además un hematocrito inferior al 35%). La elevada proporción de pacientes con un hematocrito inferior al 35% imposibilitó la realización de un análisis de sensibilidad al excluirlos del análisis.

Por otro lado, cabe destacar también que a diferencia con el Plateletworks[®] que parece tener una buena correlación con la prueba LTA⁸⁸(método de referencia para medir la función plaquetaria), PFA-100[®] y LTA han mostrado una escasa correlación entre ellas⁹³.

Por último, otro aspecto por el cual podríamos haber encontrado una correlación débil entre ambas pruebas de medición de función plaquetaria pudo ser el punto de corte que escogimos de $80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes. Este valor, pese a que parece ser suficiente para mantener una hemostasia adecuada, no está dentro del rango de referencia de normalidad comúnmente aceptado, el cual oscila entre $150 \times 10^9/L$ - $450 \times 10^9/L$ ⁹⁴.

Escogimos realizar el estudio de correlación del Plateletworks[®] con el PFA-100[®], por tratarse también de un POC, proporcionando así mayor agilidad en su análisis. Es la prueba de medición de función plaquetaria que más comúnmente disponen los hospitales, teniendo también la ventaja de no precisar personal especializado para realizarla ni para interpretarla, a diferencia de la prueba LTA.

La decisión de establecer el punto de corte de $> 80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes fue siguiendo la evidencia científica que avala la realización de una técnica espinal de manera segura⁸⁴, además de garantizar la cirugía con una hemostasia adecuada⁹⁴.

Podríamos haber escogido un punto de corte más restrictivo de $75 \times 10^9/L$ ó $70 \times 10^9/L$ ^{80,83}, pero teniendo en cuenta las comorbilidades asociadas a estos pacientes de edad avanzada en los que realizar la técnica espinal podía ser dificultosa por la artrosis y degeneración del raquis, decidimos una actitud un poco más conservadora.

¿Quizás una cifra de plaquetas funcionantes más restrictiva podría haber acortado más el tiempo hasta conseguir el objetivo y así conseguir realizar la cirugía de una manera

más precoz? Según nuestros resultados, no parece necesario. La mediana de tiempo desde el ingreso hasta conseguir una cifra de plaquetas funcionantes $>80 \times 10^9/L$ fue de 0,8 (0,6-1,6) días, por lo que no parece necesario plantear un punto de corte de plaquetas funcionantes más restrictivo. Tal y como hemos planteado anteriormente, la demora hasta observar una mediana de tiempo desde el ingreso hasta la cirugía de 2,3 (1,5-3,7) días, parece justificarse por falta de quirófano disponible en el momento de alcanzar el punto de corte objetivo de plaquetas funcionantes. Disponer de un quirófano para poder realizar la intervención quirúrgica al obtener $>80 \times 10^9/L$, permitiría acortar aún más el tiempo a la cirugía, pudiéndose realizar por debajo de las 48 horas desde el ingreso en el hospital.

El 65,3% de los pacientes, incluidos en el grupo de cirugía precoz, tenían $>80 \times 10^9/L$ plaquetas funcionantes en la primera prueba que se les realizó al ingreso en urgencias. Sin embargo, en el 24% de los pacientes hubo que realizar dos o incluso tres pruebas hasta conseguir el punto de corte de plaquetas funcionantes de $> 80 \times 10^9/L$ y ocho de los pacientes (10,7%) del grupo de cirugía precoz, al no alcanzar plaquetas funcionantes $>80 \times 10^9/L$ ni siquiera a la tercera prueba, fueron asignados al grupo de cirugía diferida. Por lo tanto, aunque parece lo más común alcanzar de una forma temprana un umbral de plaquetas funcionantes suficientes para ofrecer una hemostasia adecuada para un intervencionismo quirúrgico o anestésico, existe un grupo de pacientes más vulnerables que no alcanzan dicho umbral ni siquiera al tercer día de ingreso. Este hecho refuerza la recomendación de una estrategia individualizada y guiada con métodos de medición de la función plaquetaria para decidir el momento óptimo para la cirugía, ofreciendo así seguridad y minimizando los riesgos asociados. De este modo seremos capaces de identificar a aquellos pacientes que no pueden garantizar una hemostasia adecuada para la cirugía y a aquellos pacientes que sí son candidatos a la misma, realizarla conociendo su grado de antiagregación y pudiéndoles ofrecer una alternativa a la anestesia general.

Otro punto para destacar de nuestros resultados es que no encontramos diferencias significativas en la cifra de plaquetas funcionantes preoperatorias entre los grupos. No observamos una mayor recuperación del grado de antiagregación entre suspender cada

fármaco antiagregante el tiempo recomendado, frente a reducir ese tiempo de suspensión guiado mediante pruebas de medición de la función plaquetaria. De este modo, al utilizar una prueba de medición de funcionalidad plaquetaria conseguimos reducir el tiempo en el que el paciente no toma su tratamiento antiagregante, y por tanto reducir su riesgo protrombótico, sin aumentar el riesgo hemorrágico.

En nuestro estudio no hemos hallado diferencias relacionadas con la seguridad de la estrategia de cirugía precoz guiada por métodos de función plaquetaria respecto al grupo control en pacientes antiagregados con fractura proximal de fémur. La cirugía precoz no aumentó el riesgo de hematoma espinal ni otras complicaciones relacionadas con la anestesia espinal, ni de pérdidas sanguíneas perioperatorias, ni las complicaciones ni mortalidad perioperatorias.

En resumen, la monitorización de la función plaquetaria es una estrategia eficaz para acortar el tiempo desde el ingreso hasta la cirugía en pacientes antiagregados con fractura proximal de fémur, permitiendo realizar una anestesia espinal, sin aumentar los efectos adversos ni las complicaciones perioperatorias. Además, permite individualizar el momento óptimo para una cirugía segura minimizando los riesgos y mejorar así la calidad asistencial. Es posible que esta estrategia pueda tener aplicación no sólo a este tipo de cirugía, sino también a cualquier otro tipo de intervención programada, reduciendo el tiempo de suspensión recomendado para cada fármaco antiagregante y reduciendo de la misma manera el riesgo protrombótico asociado a dicha suspensión, sin aumentar el riesgo de sangrado intraoperatorio. Esta cuestión puede abrir nuevas líneas de investigación.

9.1 LIMITACIONES

En cuanto a las limitaciones, el tamaño de muestra de nuestro estudio principal no fue suficiente para determinar las diferencias en los resultados de eventos adversos. Otra limitación importante, fue la falta de disponibilidad de quirófanos para la cirugía una vez que el paciente alcanzaba el umbral de recuento funcional de plaquetas, retrasando así

el tiempo hasta la cirugía. Esto indicaría, por tanto, que todavía hay un margen importante para optimizar el intervalo entre el ingreso y la cirugía.

Respecto al subestudio de correlación entre las pruebas de medición de función plaquetaria el tamaño de la muestra fue pequeño con el riesgo de presentar unos resultados menos fiables. Además, el PFA-100® no es el método de referencia para medir la función plaquetaria. No obstante, ya hemos citado anteriormente que seleccionamos el PFA-100® porque es un POC común en muchos hospitales.

9.2 FORTALEZAS

El principal punto fuerte de nuestro estudio es que aborda el importante problema para anestesia y cirugía de los pacientes en tratamiento antiplaquetario con fracturas de fémur. Además, el poder estadístico del estudio fue suficiente para el resultado primario, y el hecho de que la aleatorización estuviera estratificada por hospitales balanceó las diferencias entre los mismos y garantizó la buena ejecución del diseño pragmático del ensayo, ya que se incluyeron hospitales con diferentes prácticas clínicas en relación con el retraso de la cirugía para pacientes en tratamiento antiplaquetario crónico. Aunque en dos hospitales, el ASA no fue un criterio para retrasar la cirugía, este criterio no influyó en los resultados, porque la aleatorización y la asignación se estratificaron por hospitales. Por lo tanto, en el análisis por grupo de antiplaquetarios (inhibidores de la COX frente a inhibidores del receptor P2Y12), seguimos encontrando diferencias consistentemente significativas en los intervalos entre el ingreso y la cirugía entre los grupos de cirugía precoz y diferida.

Respecto a los puntos fuertes del subestudio principalmente fue que no hemos encontrado estudios en la literatura que comparasen PFA-100® y Plateletworks®.

10 CONCLUSIONES

- Es posible acortar el tiempo hasta la cirugía en los pacientes con fractura proximal de fémur en tratamiento antiagregante, pudiendo realizar una cirugía precoz, bajo anestesia espinal guiado por métodos de medición de la función plaquetaria. El tiempo de espera se redujo en 2 días, más de lo planteado en la hipótesis principal.
- Las pruebas de medición de la función plaquetaria nos permiten identificar el momento óptimo para realizar la intervención quirúrgica en este tipo de pacientes individualizando la toma de decisiones y la estrategia terapéutica. El 65,3% de los pacientes pueden intervenir en las primeras 24h de su admisión.
- Las pruebas de medición de la función plaquetaria proporcionan seguridad, pues no hubo diferencias en morbimortalidad, sangrado perioperatorio y número de transfusiones.
- Las pruebas de medición de la función plaquetaria nos permiten conocer el estado de antiagregación de cada paciente, identificando aquellos pacientes con una reposición plaquetaria más lenta. Un 24 % de pacientes tuvieron que esperar entre 48 y 72h para someterse a cirugía.
- No se produjeron hematomas espinales en el grupo de cirugía precoz. Por lo que las pruebas de medición de la función plaquetaria nos permiten realizar un bloqueo espinal intraoperatorio seguro, sin esperar el tiempo de seguridad de cada fármaco antiagregante, ofreciendo una alternativa a la anestesia general en estos pacientes frágiles.
- Existe una correlación débil entre las dos pruebas de medición de funcionalidad plaquetaria, PFA100® y Plateletworks®. Dado que Plateletwork tiene mayor correlación con la LTA (prueba de referencia) deducimos que es más fiable que el PFA-100®.

- Sin embargo, nuestros resultados deben ser confirmados por otros ensayos clínicos aleatorizados con un tamaño suficiente para detectar posibles diferencias en los resultados clínicos.



Article

Early Surgery with Neuraxial Anaesthesia in Patients on Chronic Antiplatelet Therapy with a Proximal Femur Fracture: Multicentric Randomised Clinical Trial

Rafael Anaya ¹, Mireia Rodriguez ¹, Angélica Millan ², Francesca Reguant ³, Jordi Llorca ³, Patricia Guilabert ⁴, Ana Ruiz ⁵, Percy-Efrain Pantoja ⁶, José María Gil ¹, Victoria Moral ¹, Angela Merchán-Galvis ^{6,7}, Maria Jose Martinez-Zapata ^{6,8,*} and on behalf of the AFFeCT Study Group [†]

- ¹ Anesthesiology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; rafaelanaya30@yahoo.es (R.A.); mrodriguezpr@santpau.cat (M.R.); jgils@santpau.cat (J.M.G.); vmoralg@santpau.cat (V.M.)
- ² Orthopedic and Traumatology Surgery Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; amillan@santpau.cat
- ³ Anesthesiology Service, Xarxa Assitencial Universitària de Manresa, 08243 Barcelona, Spain; freguant@althaia.cat (F.R.); jllorca@althaia.cat (J.L.)
- ⁴ Anesthesiology Service, Hospital de la Vall d'Hebron, 08035 Barcelona, Spain; patricia.guilabert@gmail.com
- ⁵ Anesthesiology Service, Hospital Clinic de Barcelona, 08036 Barcelona, Spain; anaruiz@clinic.cat
- ⁶ Public Health and Clinical Epidemiology Service-Iberoamerican Cochrane Centre, IIB Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain; efrapb182@gmail.com (P.-E.P.); amerchang@santpau.cat (A.M.-G.)
- ⁷ Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Universidad del Cauca, Popayan 190003, Colombia
- ⁸ Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBER of Epidemiology and Public Health), 28029 Madrid, Spain
- * Correspondence: mmartinez@santpau.cat; Tel.: +34-935537808
- † AFFeCT study group are listed in Appendix A.



Citation: Anaya, R.; Rodriguez, M.; Millan, A.; Reguant, F.; Llorca, J.; Guilabert, P.; Ruiz, A.; Pantoja, P.-E.; Gil, J.M.; Moral, V.; et al. Early Surgery with Neuraxial Anaesthesia in Patients on Chronic Antiplatelet Therapy with a Proximal Femur Fracture: Multicentric Randomised Clinical Trial. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 5371. <https://doi.org/10.3390/jcm10225371>

Academic Editor: Michael Jacka

Received: 25 October 2021

Accepted: 16 November 2021

Published: 18 November 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background: Patients with proximal femur fracture on antiplatelet treatment benefit from early surgery. Our goal was to perform early surgery under neuraxial anaesthesia when indicated by the platelet function test. Methods: We conducted a multicentre randomised open-label parallel clinical trial. Patients were randomised to either early platelet function-guided surgery (experimental group) or delayed surgery (control group). Early surgery was programmed when the functional platelet count (as measured by Plateletworks) was $>80 \times 10^9/L$. The primary outcome was the emergency admission-to-surgery interval. Secondary outcomes were platelet function, postoperative bleeding, medical and surgical complications, and mortality. Results: A total of 156 patients were randomised, with 78 in each group, with a mean (SD) age of 85.96 (7.9) years, and 67.8% being female. The median (IQR) time to surgery was 2.3 (1.5–3.7) days for the experimental group and 4.9 (4.4–5.6) days for the control group. One-third of patients did not achieve the threshold functional platelet count on the first day of admission, requiring more than one test. There was no difference in clinical outcomes between groups. Conclusions: A strategy individualised according to the platelet function test shortens the time to proximal femur fracture surgery under neuraxial anaesthesia in patients on chronic antiplatelet treatment. Better powered randomised clinical trials are needed to further evaluate the clinical impact and safety of this strategy.

Keywords: femur fracture; antiplatelet drugs; randomized clinical trial

1. Introduction

In industrialised countries, most proximal femur fractures occur in elderly patients, accounting for approximately 42–50% of all fractures [1]. Following fracture, mortality at 30 days is around 10% (9–11%), while mortality at 360 days ranges widely between 18% and 33%, with elderly people, frail people, males, and patients with dementia at higher risk [2–5]. Increased life expectancy and an ageing population further aggravate

hip fracture incidence as a major public health problem in terms of morbidity, mortality, functional impact, and cost from both a provider and societal perspective [6,7].

Associated comorbidities and chronic treatments increase the complexity of perioperative management of elderly patients. It is not uncommon for hip fracture patients to be receiving chronic antiplatelet treatment, which lengthens hospital stay.

Early surgery, i.e., within less than 48 h, has been reported to decrease morbidity and mortality, hospital stay, and perioperative complications associated with femur fractures [8,9]. Even patients on antiplatelet treatment seem to experience reduced mortality and hospital stay from early surgery under general anaesthesia [10–12].

Some studies have reported that neuraxial anaesthesia compared with general anaesthesia reduces hospital stay and mortality associated with hip fracture surgery [13,14]. Nonetheless, there is some controversy regarding the comparative benefits of general and neuraxial anaesthesia; clinical trials are ongoing to assess which of the two types of anaesthesia is more effective and safer [15,16], while another ongoing clinical trial is assessing which of these anaesthetic techniques may have a greater impact on reducing delirium in elderly patients with hip fractures [17].

In clinical practice, there is no consensus regarding the best type of anaesthesia for patients with femur fractures on antiplatelet treatment due to the potential risk of bleeding and associated complications, such as epidural hematoma related to neuraxial anaesthesia [18,19].

Before surgery under neuraxial anaesthesia, it is recommended to stop antiplatelet therapy for 3–7 days, depending on the drug type [20–23]. However, platelet function measurement could reduce this interval and customise it to each patient [24,25]. Our hypotheses were that a strategy for measuring platelet function could reduce the time to surgery under neuraxial anaesthesia for patients on chronic antiplatelet treatment and, consequently, reduce postoperative complications, hospital stay, and costs. We therefore conducted a randomised clinical trial (RCT) to evaluate these hypotheses in adult patients on antiplatelet treatment with a diagnosis of proximal femur fracture.

2. Experimental Section

2.1. Materials and Methods

This paper was prepared following the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) guidelines, and the clinical trial was approved by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS) and by the ethics committees of the participating hospitals, with the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau's (Barcelona, Spain) as the ethics committee of reference. Written informed consent was obtained from all subjects participating in the trial. The trial was registered on 27 July 2017 prior to patient enrolment at clinicaltrials.gov (NCT03231787; accessed data 17 November 2021).

2.2. Study Design

For this multicentre randomised open-label parallel clinical trial, we recruited patients with a proximal femur fracture on chronic antiplatelet therapy who underwent surgery between 26 September 2017 and 5 December 2020. The protocol of this study has been published elsewhere [26].

2.3. Participants

Location and eligibility. Four Spanish hospitals participated in this study. According to the trial protocol, inclusion criteria were male and female adults ≥ 18 years of age; admitted to emergency rooms and diagnosed with a proximal femur fracture; and receiving treatment with antiplatelet agents, such as cyclooxygenase inhibitors (acetylsalicylic acid (ASA) > 100 mg/day or triflusal > 300 mg/day) or P2Y₁₂ receptor inhibitors (any dose of clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, or ticlopidine), who underwent surgery with neuraxial anaesthesia after signing a written informed consent. The usual clinical practice of each hospital was followed; thus, as hospitals number #3 and #4 do not delay surgery for patients

on ASA, they excluded those patients. Furthermore, also excluded were patients with multiple or pathological fractures, under current management with vitamin K antagonists or new oral anticoagulants, and/or with congenital or acquired coagulopathies.

Interventions. Included patients were randomised to either early platelet function-guided surgery (hereinafter, early surgery) with neuraxial anaesthesia (experimental group) or delayed surgery with neuraxial anaesthesia (control group).

- Experimental group. Platelet function was measured on emergency room admission. The threshold indicating candidacy for early surgery was set to a minimum of $80 \times 10^9/L$ to ensure anaesthetic and surgical safety [27]. In patients with $>80 \times 10^9/L$ functional platelets, surgery was scheduled for within 24 h. In patients with $\leq 80 \times 10^9/L$ functional platelets, platelet function was measured daily to check if the minimum threshold count was reached; if platelet count had not normalised by the third day, surgery with neuraxial anaesthesia was scheduled following the margin of safety established for each specific antiplatelet drug (as specified for the control group).
- Control group. A platelet function test was performed 24 h prior to surgery, blinded so as not to influence clinical decision making regarding the control patients. Surgery with neuraxial anaesthesia was performed following the established margin of safety for each specific antiplatelet drug: 3 days for ASA > 100 mg/day and triflusal > 300 mg/day, 5 days for clopidogrel and ticagrelor, 7 days for prasugrel, and 10 days for ticlopidine [20–23].

Platelet function. Within 10 min of blood extraction, platelet function was measured, using Plateletworks (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA), in a 2-step system that determines the functional platelet count: (1) the total number of platelets was counted in the first blood sample containing ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA), and (2) the total number of non-functional platelets was counted in the second blood sample containing a platelet agonist (adenosine diphosphate (ADP) for P2Y12 receptor inhibitors or arachidonic acid (AA) for cyclooxygenase inhibitors). The difference between the 2 counts yielded the number of functional platelets [28]. For patients on dual antiplatelet therapy, the agonist used was ADP.

Surgery. The surgical implant decision in orthopaedic treatment depended on fracture type and patient functional status. For non-displaced or impacted subcapital femur fractures (Garden I or II), osteosynthesis was performed using 6.5 mm cannulated screws. For displaced subcapital femur fractures, the surgery type depended on the patient: for non-wandering patients older than 90 years, arthroplasty using an uncemented monopolar hemiarthroplasty; for wandering patients/patients younger than 80 years, hybrid total hip arthroplasty with cemented stem; and for wandering patients older than 80 years, bipolar hemiarthroplasty with cemented stem. Patients with extra-articular fractures underwent osteosynthesis using dynamic hip screws for basicervical or stable pertrochanteric fractures, short endomedullary nails (170 or 180 mm) for unstable pertrochanteric fractures, and long endomedullary nails for subtrochanteric fractures.

Each orthopaedic surgeon followed their hospital's surgical protocol for the fracture type, and each hospital applied its own transfusion protocol. All patients received antithrombotic and antibiotic prophylaxis drugs in the perioperative period.

2.4. Outcomes

The primary outcome was the admission-to-surgery interval, recorded in hours but reported in days for better interpretation. Secondary outcomes were clinical and related to the perioperative period: number of days from emergency admission to 30 days (± 15 days) after hospital discharge, platelet function, postoperative bleeding, red blood transfusions (from the data of the Blood Bank of Catalonia, Spain, one unit had a medium volume of 289 (± 25) mL), medical and surgical complications, and mortality. We calculated postoperative bleeding based on haemoglobin balance according to equations described by Nadler et al. [29].

2.5. Sample Size

An administrative historical database belonging to a participating hospital indicated that the mean (SD) admission-to-surgery interval was 2.8 (3.2) days for in-patients not on antiplatelet treatment and without coagulopathies. The sample size needed to detect a decrease of ≥ 1.5 days in the admission-to-surgery interval was therefore estimated at 78 patients per group, for a 2-sided contrast alpha risk of 5%, beta risk of 20%, and 10% loss rate (GRANMO calculator v.7.10 (June 2010), available at: https://www.imim.es/ofertadeserveis/en_granmo.html; accessed data 17 November 2021).

2.6. Random Sequence Generation and Allocation Concealment

A computer-generated permuted block randomisation sequence, stratified by hospital, was used for randomisation purposes. A web-based platform (<http://www.clinapsis.com>; accessed data 17 November 2021) allocated patients 1:1 to the study arms, randomly assigning a numerical code to each patient and the corresponding intervention. Researchers were blinded to the allocation sequence of the study interventions.

2.7. Implementation

No predetermined limit was established for the total number of patients recruited per hospital. Recruitment stopped once the number of patients established for the study was achieved. Patients, selected after emergency room admission, were screened for inclusion and exclusion criteria, informed of the aims and purpose of the study, enrolled after signing the informed consent, and randomised to the experimental or control group. Blood was sampled (as described above) to determine platelet function.

Adverse events. A notification system was established for adverse events (AEs), including serious AEs, defined as any AE that caused death, was life-threatening, required hospitalisation, prolonged existing hospitalisation, or caused permanent or significant disability, or an abnormality or congenital malformation.

Data collection and monitoring. All data collected were uploaded to a password-protected electronic web-based database (<http://www.clinapsis.com>; accessed data 17 November 2021). The study was monitored by the Spanish Clinical Research Network (SCReN). All primary study data were obtained from a review of electronic medical records and direct patient interviews (in person or by telephone).

2.8. Blinding

Once patients were randomised, they and the researchers (emergency room clinicians and surgeons) knew to which intervention group patients had been allocated. Researchers were blinded to platelet function status for the control group to avoid influencing decisions regarding time to surgery.

2.9. Statistical Analysis

Primary outcome. Data for the primary outcome—the admission-to-surgery interval in days for each study arm—were reported as median and interquartile range (IQR), and the test used was the non-parametric Wilcoxon–Mann–Whitney (Mann–Whitney U) test. Patients who did not undergo surgery were excluded from the main analysis, which was per protocol (randomised patients who underwent surgery). Mortality was also analysed by intention to treat (considering all randomised patients).

Baseline characteristics. Used for the categorical variables, and depending on the contingency table characteristics, was the chi-square test, and the Fisher exact test when there were fewer than 10 observations per cell. Mean (SD) or median (IQR) values were reported for the continuous variables. When distributions were normal, the two-tailed *t*-test was used, and the Mann–Whitney U test as the non-parametric option.

3. Results

We screened 2626 patients undergoing surgery due to proximal femur fracture, of whom, 2470 were excluded: 2286 because they did not meet the inclusion criteria (1049 patients because they were taking cyclooxygenase inhibitors—mainly ASA 100 mg/day—at doses below the inclusion criteria and/or anticoagulants). For logistical reasons, 184 patients receiving antiplatelet drugs were not included, as the time to the last dose was above 24 h and 48 h for those on a cyclooxygenase inhibitor or a P2Y12 receptor inhibitor, respectively.

A total of 156 patients (mean (SD) age 85.96 (7.9) years; 67.8% female) were included and randomised to the experimental group (early surgery) or the control group (delayed surgery), 78 per arm. Of the randomised patients, 75 and 68 underwent early surgery and delayed surgery, respectively. Figure 1 depicts the recruitment flowchart, detailing the reasons for losses.

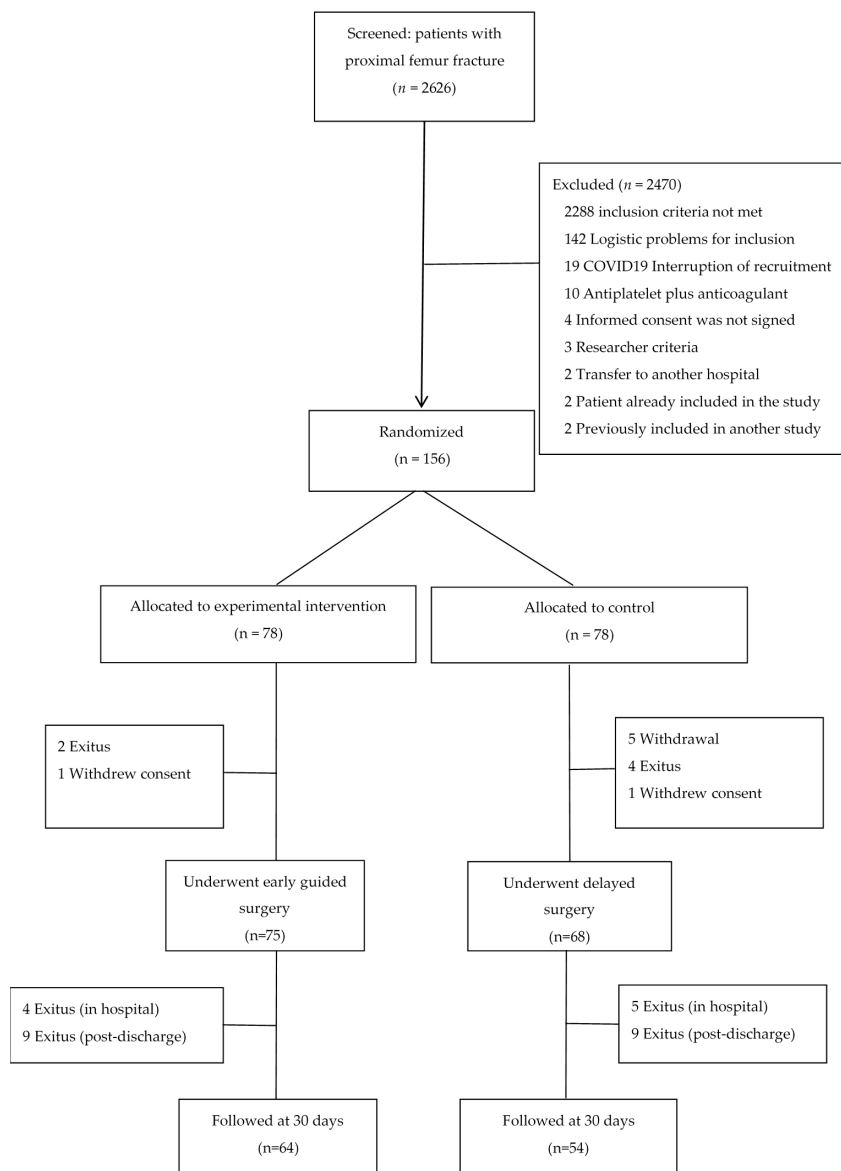


Figure 1. Flow chart of patients.

The most frequent medical histories were arterial hypertension (82.5%), surgery (66.4%; principally orthopaedic, digestive, gynaecological, or urological interventions), ischaemic neurological disease (47.5%), diabetes (34.3%), and delirium and cognitive impairment (30.8%). The American Society of Anesthesiologists score was 3 in around 80% of patients who underwent surgery. There were no differences in the frequency of intracapsular and extracapsular fractures. The indication of all included drugs was to prevent cardiovascular ischemic events. ASA was prescribed at a dose between 150 and 300 mg/day, and the most frequent indication was vascular cerebral ischemia (15 patients); other indications were auricular fibrillation (5 patients), coronary ischemia (1 patient) and arterial peripheral ischemia (2 patients). Clopidogrel was the most used antiplatelet drug (79.0% of patients) (Table 1).

Table 1. Per-protocol baseline characteristics of patients by study arm.

	Early Surgery N = 75 n (%)	Delayed Surgery N = 68 n (%)	p
Age [m(SD)]	85.44 (8.7)	86.53 (6.8)	0.4
Female	55 (73.3)	42 (61.8)	0.13
Medical history			
Arterial hypertension	61 (81.3)	57 (83.8)	0.69
Surgery	55 (68.0)	40 (52.9)	0.06
Ischaemic neurological disease	34 (45.3)	34 (50.0)	0.57
Delirium and cognitive impairment	19 (25.3)	25 (36.7)	0.14
Diabetes	28 (37.3)	21 (30.9)	0.42
Coronary disease	31 (41.3)	20 (29.4)	0.14
Chronic renal insufficiency	24 (32.0)	17 (25.0)	0.35
Pulmonary disease	15 (20.0)	13 (19.1)	0.89
Oncological disease	9 (12.0)	9 (13.2)	0.824
Auricular fibrillation	11 (14.6)	7 (10.3)	0.43
Other	27 (36.5)	25 (36.8)	0.97
American Society of Anesthesiologists score			
1	1 (1.3)	0 (0)	0.37
2	3 (4.0)	6 (8.8)	
3	67 (89.3)	57 (83.8)	
4	4 (5.3)	5 (7.3)	
Type of femur fracture			
Intracapsular	34 (45.3)	37 (54.4)	0.28
Extracapsular	41 (54.7)	31 (45.6)	
Antiplatelet drug:			
Clopidogrel	59 (78.7)	54 (79.4)	0.87
ASA > 100 mg	13 (17.3)	10 (14.7)	
Clopidogrel/ASA	2 (2.7)	3 (4.4)	
Cilostazol/triflusal > 300 mg	0 (0)	1 (1.5)	
Ticagrelor	1 (1.3)	0 (0)	
Antiplatelet drug based on action mechanism			
Cyclooxygenase inhibitors (AAS > 100 and triflusal > 300)	13 (17.3)	11 (16.2)	0.85
P2Y12 receptor inhibitors (clopidogrel/ticagrelor)	62 (82.7)	57 (83.8)	
Functional platelet count * ($\times 10^9/L$)			
All patients	N = 67 118 (90–144)	N = 66 136.5 (98–176)	0.13
On cyclooxygenase inhibitors (11/11) †	117 (88–144)	108 (68–166)	0.92
On P2Y12 receptor inhibitors (56/55) †	118 (91.5–146)	140 (99–192)	0.08

* Pre-surgery values expressed as median (IQR). Missing data are due to patients not reaching the functional platelet threshold after 3 tests or having non-analysable samples. † Numbers in the early and delayed surgery groups, respectively.

3.1. Platelet Function

There were no statistically significant between-group differences in functional platelet counts at the time of the last measurement before surgery (Table 1).

In the experimental group, 67 patients (89.3%) were scheduled for early surgery based on a $>80 \times 10^9/L$ functional platelet threshold. Most patients (65.3%) had $>80 \times 10^9/L$ functional platelets at the first test, which was performed a median (IQR) of 0.8 (0.6–1.6) days after admission and a median (IQR) of 1.9 (0.9–2.9) days after the last antiplatelet dose, with no differences between cyclooxygenase and P2Y12 receptor inhibitors (Table 2). However, 24% of patients needed two or three tests before achieving the threshold functional platelet count, with eight patients (10.7%) assigned to the delayed surgery group (see Table 2). Stratified by antiplatelet drug groups, the threshold functional platelet count was achieved at the first test by 81.2% and 73.1% of patients on cyclooxygenase inhibitors and on P2Y12 receptor inhibitors, respectively.

Table 2. Pre-surgery functional platelet tests for the experimental group.

	Early Surgery N = 75	Last Antiplatelet Dose to Platelet Count $> 80 \times 10^9/L$	Admission to Platelet Count $> 80 \times 10^9/L$
	n (%)	Days, Median (IQR)	Days, Median (IQR)
All patients	67 (89.3)	1.9 (0.9–2.9)	0.8 (0.6–1.6)
On cyclooxygenase inhibitors	11 (14.66)	1.97 (1.89–2.04)	0.70 (0.65–1.11)
On P2Y12 receptor inhibitors	56 (74.66)	1.92 (0.96–2.17)	0.88 (0.61–1.60)
Platelet function tests (n)			
1	49 (65.3)	1.9 (0.9–2.0)	0.7 (0.4–0.9)
2	13 (17.3)	1.9 (1.9–2.9)	1.6 (1.40–1.8)
3	5 (6.7)	2.9 (2.9–3.0)	2.7 (2.7–3.3)
Referred for delayed surgery *	8 (10.7)	-	-

* Delayed surgery decision was due to not reaching the functional platelet threshold after 3 tests (n = 4) or having a non-analysable blood sample (n = 4). These patients were analysed at the early surgery group.

3.2. Primary Outcome

The median (IQR) admission-to-surgery interval was 2.3 (1.5–3.7) days for the experimental group versus 4.9 (4.4–5.6) days for the control group ($p < 0.001$), results that were maintained when the analysis was stratified by antiplatelet drug groups: for cyclooxygenase inhibitors, 2.0 (1.2–3.7) days for the experimental group versus 4.5 (3.74–4.7) days for the control group ($p = 0.02$) and, for P2Y12 receptor inhibitors, 2.4 (1.6–3.5) days for the experimental group versus 4.9 (4.5–5.7) days for the control group ($p < 0.001$) (Figure 2).

The linear regression coefficients did not point to any strong effect of clinical factors on the primary outcome, although time to surgery was influenced by the different participating hospitals. The early surgery strategy consistently reduced time to surgery by 2.4 days independently of other factors (Table S1).

3.3. Secondary Outcomes

The most frequent orthopaedic treatment was osteosynthesis (57.3%), and most patients (89.5%) underwent neuraxial anaesthesia. Haemoglobin values decreased after surgery, but there were no differences between the groups except for the measurement 2 h after surgery. Perioperative blood loss was similar between groups (Table 3). Hospital stays were shorter for the experimental group compared to the control group, at median (IQR) 9.7 days (8.2–13.4) versus 12.6 (10.1–16.5) days ($p < 0.001$).

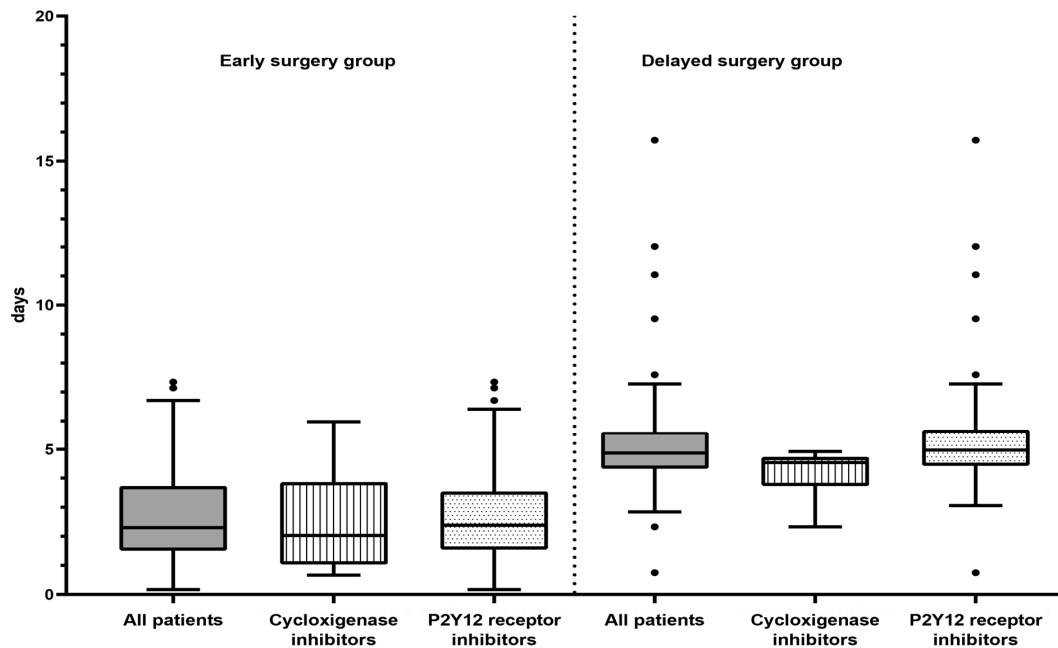


Figure 2. Admission-to-surgery interval (days) by study group and antiplatelet drug group. • Outlier value.

Table 3. Perioperative secondary outcomes.

	Early Surgery N = 75 n (%)	Delayed Surgery N = 68 n (%)	p
Orthopaedic treatment			
Arthroplasty	29 (38.7)	32 (47.1)	0.31
Osteosynthesis	46 (62.2)	36 (52.9)	
Anaesthesia type			
General +/- peripheral nerve block	5 (6.7)	10 (14.7)	0.17
Neuraxial +/- peripheral nerve block	70 (93.3)	58 (85.3)	
Tranexamic acid used	3 (4.0)	0 (0)	0.09
Surgery duration (median (IQR) mins; t-test)	70 (46–87)	64 (52–95.5)	0.77
Haemoglobin values (mean (SD) g/L)			
On admission (n = 143)	117.2 (18.7)	119.5 (16.0)	0.42
12 h pre-surgery (n = 57/60)	109.9 (14.3)	108.7 (15.7)	0.67
2 h post-surgery (n = 45/40)	104.8 (14.2)	114.0 (14.7)	0.004
24 h post-surgery (n = 71/63)	96.1 (11.7)	97.2 (15.1)	0.64
5 d post-surgery (n = 67/61)	98.3 (12.8)	98.7 (12.6)	0.85
Perioperative blood loss (median (IQR) mL) (n = 73/67)	577.3 (1.2–1061.5)	604.2 (1.7–1020.0)	0.94
Hospital stay (median (IQR) days) (n = 71/63)	9.7 (8.2–13.4)	12.6 (10.1–16.5)	<0.001

There were no differences in perioperative complications or mortality between the groups (Table 4). Nearly three-quarters (70.6%) of patients received at least one unit of red blood cell transfusion. No spinal haematomas occurred. There were no differences in the number of AEs or serious AEs between the groups during follow-up; 61.7% of AEs were resolved, and 38.39% ended in death (Table S2).

Table 4. Perioperative complications and mortality.

	Early Surgery N = 75 n (%)	Delayed Surgery N = 68 n (%)	<i>p</i>
Transfusions			
Patients with at least 1 transfusion	53 (70.7)	48 (70.6)	
Patients by number of transfusions			
1	35 (46.7)	39 (57.3)	0.99
2	11 (14.7)	7 (10.3)	0.45
3	5 (6.7)	2 (2.9)	
4	2 (2.7)	0 (0)	
Units transfused post-surgery			
Mean (SD)	1.68 (1.6)	1.46 (1.3)	
Units transfused			
1	17 (22.7)	14 (20.6)	0.37
2	19 (25.3)	27 (39.7)	0.13
3–6	17 (22.7)	7 (10.3)	
Complications in hospital			
	N = 75	N = 68	
Wound: all patients	6 (8.0)	8 (11.8)	0.58
Infection	0 (0)	1 (1.5)	-
Hematoma	6 (8.0)	8 (11.8)	0.58
Re-intervention	0 (0)	1 (1.5)	-
Medical: all patients	41 (54.7)	39 (57.3)	0.87
Urinary tract infection	16 (21.3)	12 (17.6)	0.58
Delirium	10 (13.3)	11 (16.2)	0.63
Acute renal insufficiency	4 (5.3)	9 (13.2)	0.14
Symptomatic hypotension	3 (4.0)	7 (10.3)	0.19
Pressure ulcer	2 (2.7)	6 (8.8)	0.15
Cardiac insufficiency	3 (4.0)	4 (5.9)	0.71
Death	4 (5.3)	5 (7.3)	0.74
Pneumonia	1 (1.3)	3 (4.4)	0.35
Ictus	2 (2.7)	1 (1.5)	1
Spinal haematoma	0	0	-
Other	19 (25.3)	18 (26.5)	0.88
Complications 30 ± 15 d post-discharge			
	N = 71	N = 63	
Wound: all patients	2 (2.8)	2 (3.2)	-
Haematoma	1	0	-
Dislocation	1	2	-
Medical: all patients	19 (25.3)	21 (34.9)	0.23
Mortality	9 (12.7)	9 (14.3)	0.8
Urinary tract infection	4 (5.6)	3 (4.8)	0.82
Pneumonia	1 (1.4)	3 (4.8)	0.34
Delirium	0 (0)	2 (3.2)	0.22
Myocardial infarction	2 (2.8)	0 (0)	0.5
Gastrointestinal bleeding	3 (4.2)	1 (1.6)	0.62
COVID-19	3 (4.2)	0 (0)	0.25
Other	9 (12.7)	16 (25.4)	0.08
Perioperative mortality (from randomisation to 30 ± 15 d post-discharge)			
ITT analysis *	15 (19.2)	18 (23.1)	0.56
PP analysis *	13 (17.3)	14 (20.6)	0.62

* ITT, intention to treat, all randomised patients were analysed; PP, per protocol, only randomised patients who underwent surgery were analysed.

4. Discussion

The results of this RCT point to platelet function monitoring as an effective strategy to reduce the admission-to-surgery interval when neuraxial anaesthesia is used for elderly patients on chronic antiplatelet treatment admitted with femur fractures. The early surgery strategy compared to delayed surgery reduced the admission-to-surgery interval by 2 days (median 2.4 days for the early surgery group), without increasing perioperative AEs and complications, and reduced hospital stays by 3 days.

Note that a number of meta-analyses comparing early and delayed surgery have included studies that exceed the limit of 48 h for early surgery (intervals up to 5 days), yet report benefits [10–12]. Some guidelines recommend surgery in the first 24–48 h after admission, as early surgery reduces morbidity, mortality, hospital stay, and perioperative complications [8,9]. General anaesthesia must be used for early surgery in patients in whom chronic antiplatelet treatment has not been discontinued within the established safety period, given the high risk of spinal haematoma from neuraxial anaesthesia [8–12].

To minimise the risk of spinal haematoma and surgical bleeding [27], we chose the functional platelet count of $>80 \times 10^9/L$ as a threshold that would optimise safety in adults on antiplatelet drugs who were candidates for surgery under neuraxial anaesthesia, especially complex in elderly patients, and sometimes requiring various attempts. This threshold was achieved, on average, 0.8 days from admission and 1.9 days from the last administered antiplatelet dose.

Around one-half of our patients could theoretically have undergone surgery under neuraxial anaesthesia in the first 24 h based on achieving the threshold functional platelet count. However, due to a lack of surgery capacity in some of the study hospitals, the real admission-to-surgery interval was double that period (2 days). The interval would therefore undoubtedly have been shorter if better logistical planning had been implemented.

Around 25% of our patients needed a second or third test to achieve the threshold functional platelet count, while around 10% of patients from the early surgery group were assigned to delayed surgery, either because they failed to reach the threshold after three tests or because their blood sample was non-analysable. These results suggest that some patients in treatment with antiplatelet agents take more time to recover haemostasis and, if not previously identified, may experience more surgical bleeding and perioperative complications. Therefore, we propose individualising surgery strategies according to platelet function test results, as it means that neuraxial anaesthesia, associated with fewer complications, can be used [13–17].

While neuraxial anaesthesia was indicated for all our patients, some, however, underwent general anaesthesia because of a change in their condition immediately before surgery. There were no complications related to neuraxial anaesthesia in the first 30 days of follow-up after surgery. We found no differences between groups in haemoglobin concentrations in functional platelets before surgery. Although the early surgery group showed significantly lower haemoglobin concentrations 2 h after surgery, there was no correlation with the number of postoperatively transfused red blood cells. There were significant differences in neither postoperative complications nor perioperative mortality. Our patients will be followed up until 12 months from surgery to observe if these results are maintained over the longer term.

The main strength of our study is that it addresses the important problem of anaesthesia for patients on antiplatelet treatment with femur fractures. In addition, it was well powered for the primary outcome, and the fact that randomisation was stratified by hospital ensured a pragmatic trial design, as hospitals were included with different clinical practices regarding delayed surgery for patients on chronic antiplatelet treatment. While in two hospitals (#3 and #4), ASA was not a criterion to delay surgery, this criterion did not influence the results, because randomisation and allocation were stratified by hospital. In the analysis by antiplatelet group (cyclooxygenase inhibitors versus P2Y12 receptor inhibitors), we therefore continued to find consistently significant differences in the admission-to-surgery intervals between the early and delayed surgery groups.

As for limitations, our study sample size was not sufficient to determine differences for adverse outcomes. We screened a large number of patients because our inclusion criteria were very open (adults > 18 years old); however, only 13% of screened patients were included because most potential candidates were on ASA at low doses (100 mg). Another important limitation, as well as a source of between-hospital heterogeneity in the execution of the study, was the lack of availability of operating rooms for surgery once a patient achieved the threshold functional platelet count. This would indicate, therefore, that there is still substantial scope to optimise the admission-to-surgery interval.

5. Conclusions

Patients on chronic antiplatelet treatment admitted for proximal femur fracture and requiring surgery with neuraxial anaesthesia can benefit from early surgery if the admission-to-surgery interval is shortened by surgery scheduling based on platelet function testing. Individualising the surgery timing decision is especially indicated for patients with lower haemostasis recovery rates and at a higher risk of surgical bleeding and associated complications. Our findings need, however, to be confirmed by further RCTs of a size sufficient to detect potential differences in clinical outcomes.

Supplementary Materials: The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm10225371/s1>, Table S1: Effect of the early platelet function-guided surgery strategy on the admission-to-surgery interval: crude regression coefficients; Table S2: Adverse events (AEs) per study arm for 30 ± 15 days post-discharge.

Author Contributions: Conceptualisation, R.A., M.R., A.M., F.R., J.M.G., V.M. and M.J.M.-Z.; methodology, M.J.M.-Z.; data validation, P.-E.P.; formal analysis, P.-E.P.; investigation, R.A., M.R., A.M., J.L., P.G., A.R., A.M.-G. and M.J.M.-Z.; data curation, J.L., P.G., A.R., J.M.G., A.M.-G., P.-E.P. and M.J.M.-Z.; writing—original draft preparation, R.A., M.R., P.-E.P., J.M.G., A.M.-G. and M.J.M.-Z.; writing—review and editing, all authors; supervision and project administration, M.J.M.-Z.; funding acquisition, R.A., M.R., A.M., F.R., J.M.G., V.M. and M.J.M.-Z. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by Instituto de Salud Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF), “A way to make Europe”, grant number PI16/01879 and Spanish Clinical Research Network (PT17/0017/0034 and PT20/00096). Biomet Technologies y Sistemas (33428 Llanera, Asturias, Spain) partially funded the PLATELETTWORKS reagent kits. The sponsor and funders are not involved in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of Fundación de Gestión Sanitaria Hospital de la Santa Creu I Sant Pau and the Spanish Agency of Medicines and Health Products (protocol code 17/071(OTROS) and date of approval 31 May 2017).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data of the study are not publicly available, but they can be requested with previous justification to the authors.

Acknowledgments: Thanks to the patients that agreed to be included in the clinical trial and the collaboration of health personnel of Hospital Laboratory and Clinical Services. Rafael Anaya is a candidate to obtain the doctoral degree in Surgery and Morphologic Sciences at the Autonomous University of Barcelona (Spain). Maria José Martínez Zapata is funded by a Miguel Servet research contract (CPII20/00023), Percy Efrain Pantoja by a Rio Hortega research contract (CM19/00168), and Angela Merchan-Galvis by a predoctoral research contract (FI17/00190) from the Instituto de Salud Carlos III. This research was funded by Instituto de Salud Carlos III and European Regional Development Fund (ERDF), “A way to make Europe”, grant number PI16/01879. BIOMETA TECNOLOGIAS Y SISTEMAS (33428 Llanera, Asturias, Spain) partially funded the PLATELETTWORKS reagent kits. The monitoring of the study has been supported by the Spanish Clinical Research Network (PT17/0017/0034 and PT20/00096) funded by Instituto de Salud Carlos III and co-funded by European Regional Development Fund “A way to make Europe”.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Rafael Anaya, MD, PhD(C); Mireia Rodriguez, MD, PhD; José María Gil, MD; Victoria Moral, MD; Angélica Millan, MD; Julio De Caso, MD; Aranzazu González, MD; Noèlia Vilalta, MD; José Mateo, MD, PhD; Claudia Erika Delgado, MD; Rosa María Antonijoan, MD, PhD; Percy-Efrain Pantoja, MD, MPH; Angela Merchán-Galvis, MD; Acosta René; Daniela Garrido; Raúl Aguilar; Esther Cánovas; Elena Gómez Ibáñez; Maria Jose Martinez-Zapata, MD, PhD.

Althaia XAU Manresa: Francesca Reguant, MD, PhD; Jordi Llorca, MD; Joan Camí, MD; Mercé Castejón; José María Huesca, MD; María Sala Grau, MD.

Hospital Vall d'Hebron: Patricia Guilabert, MD; Yaiza Garcia-Sanchez, MS; M^a Luisa Paños, MD; Gemma Usúa, MD; Luis Abarca, MD; Jesús Cirbián, MD; Verónica Estepa, MD; Elena Cardona, MD; María Iborra, MD; Ernesto Guerra-Farfan, MD; Maida Navarrete, MD; Jordi Tomas-Hernandez, MD; Teixidor-Serra, MD; Vicente Molero-Garcia, MD, PhD; Jordi Selga Marsa, MD; Juan Antonio Porcel-Vazquez, MD; Jose Vicente Andres-Peiro, MD.

Hospital Clínic: Ana Ruiz, MD; Xavier Sala, MD; Pep Gracia, MD; Lidia Gomez, MD; Pilar Camacho, MD, PhD; Aina Capdevila, MD; Margarita Navarro, MD, PhD; Anna Merino, MD, PhD; Adriana Martinez Camacho, MD; Angel Molina, MD.

References

- Clement, N.D.; Aitken, S.A.; Duckworth, A.D.; McQueen, M.M.; Court-Brown, C.M. The outcome of fractures in very elderly patients. *J. Bone Jt. Surg. Br.* **2011**, *93*, 806–810. [[CrossRef](#)]
- Brauer, C.A.; Coca-Perrillon, M.; Cutler, D.M.; Rosen, A.B. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* **2009**, *302*, 1573–1579. [[CrossRef](#)]
- Moran, C.G.; Wenn, R.T.; Sikand, M.; Taylor, A.M. Early mortality after hip fracture: Is delay before surgery important? *J. Bone Jt. Surg. Am.* **2005**, *87*, 483–489.
- Franzo, A.; Francescutti, C.; Simon, G. Risk factors correlated with postoperative mortality for hip fracture surgery in the elderly: A population-based approach. *Eur. J. Epidemiol.* **2005**, *20*, 985–991. [[CrossRef](#)]
- Bentler, S.E.; Liu, L.; Obrizan, M.; Cook, E.A.; Wright, K.B.; Geweke, J.F.; Chrischilles, E.A.; Pavlik, C.E.; Wallace, R.B.; Ohsfeldt, R.L.; et al. The aftermath of hip fracture: Discharge placement, functional status change, and mortality. *Am. J. Epidemiol.* **2009**, *170*, 1290–1299. [[CrossRef](#)]
- Institute of Health Information. *Annotated Statistics: Attention to Hip Fracture in SNS Hospitals*; Ministry of Health and Social Policy: Madrid, Spain, 2010. Available online: https://www.mssi.gov.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas_comentadas_01.pdf (accessed on 2 July 2018).
- Sahota, O.; Morgan, N.; Moran, C.G. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. *Osteoporos. Int.* **2012**, *23*, 917–920. [[CrossRef](#)]
- AAOS. Management of Hip Fractures in the Elderly Evidence-Based Clinical Practice Guideline. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. 2014. Available online: <https://www.aaos.org/research/guidelines/hipfxguideline.pdf> (accessed on 2 July 2018).
- National Institute for Health and Clinical Excellence. *Hip Fracture: Management*; Clinical guideline [CG124]; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK, May 2017.
- Yang, Z.; Ni, J.; Long, Z.; Kuang, L.; Gao, Y.; Tao, S. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J. Orthop. Surg. Res.* **2020**, *15*, 105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Soo, C.G.; Della Torre, P.K.; Yolland, T.J.; Shatwell, M.A. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2016**, *17*, 136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Doleman, B.; Moppett, I.K. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Injury* **2015**, *46*, 954–962. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Mclsaac, D.I.; Wijeyesundera, D.N.; Huang, A.; Bryson, G.L.; van Walraven, C. Association of hospital-level neuraxial anesthesia use for hip fracture surgery with outcomes: A population-based cohort study. *Anesthesiology* **2018**, *128*, 480–491. [[CrossRef](#)]
- Van Waesberghe, J.; Stevanovic, A.; Rossaint, R.; Coburn, M. General vs. neuraxial anesthesia in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* **2017**, *17*, 87. [[CrossRef](#)]
- Neuman, M.D.; Ellenberg, S.S.; Sieber, F.E.; Magaziner, J.S.; Feng, R.; Carson, J.L. Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture (REGAIN): Protocol for a pragmatic, international multicenter trial. *BMJ Open* **2016**, *6*, e013473. [[CrossRef](#)]

16. Kowark, A.; Adam, C.; Ahrens, J.; Bajbouj, M.; Bollheimer, C.; Borowski, M.; Dodel, R.; Dolch, M.; Hachenberg, T.; Henzler, D.; et al. Improve hip fracture outcome in the elderly patient (iHOPE): A study protocol for a pragmatic, multicentre randomised controlled trial to test the efficacy of spinal versus general anaesthesia. *BMJ Open* **2018**, *8*, e023609. [[CrossRef](#)]
17. Li, T.; Yeung, J.; Li, J.; Zhang, Y.; Melody, T.; Gao, Y.; Wang, Y.; Lian, Q.; Gao, F. Comparison of regional with general anaesthesia on postoperative delirium (RAGA-delirium) in the older patients undergoing hip fracture surgery: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* **2017**, *7*, e016937. [[CrossRef](#)]
18. Sanders, R.A.; Bendel, M.A.; Moeschler, S.M.; Mauck, W.D. Epidural Hematoma Following Interlaminar Epidural Injection in Patient Taking Aspirin. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2018**, *43*, 310–312. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Bernstein, J.; Hua, B.; Kahana, M.; Shaparin, N.; Yu, S.; Davila-Velazquez, J. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts. *Anesth. Analg.* **2016**, *123*, 165–167. [[CrossRef](#)]
20. Keeling, D.; Tait, R.C.; Watson, H. British Committee of Standards for Haematology. Perioperative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br. J. Haematol.* **2016**, *175*, 602–613. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Vivas, D.; Roldán, I.; Ferrandis, R.; Marin, F.; Roldan, V.; Tello-Montoliu, A.; Ruiz-Nodar, J.M.; Gómez-Doblas, J.J.; Martín, A.; Llau, J.V.; et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Rev. Esp. Cardiol.* **2018**, *71*, 553–564. [[CrossRef](#)]
22. Sierra, P.; Gómez-Luque, A.; Llau, J.V. Recommendations for perioperative antiplatelet treatment in non-cardiac surgery. Working Group of the Spanish Society of Anaesthesiology-Resuscitation and Pain Therapy, Division of Haemostasis, Transfusion Medicine, and Perioperative Fluid Therapy Update of the Clinical practice guide 2018. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* **2019**, *66*, 18–36.
23. Narouze, S.; Benzon, H.T.; Provenzano, D.; Buvanendran, A.; de Andres, J.; Deer, T.; Rauck, R.; Huntoon, M.A. Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2018**, *43*, 225–262.
24. Ferraris, V.A.; Saha, S.P.; Oestreich, J.; Song, H.K.; Rosengart, T.; Reece, T.B.; Mazer, C.D.; Bridges, C.R.; Despotis, G.J.; Jointer, K.; et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *94*, 1761–1781. [[CrossRef](#)]
25. Mahla, E.; Suarez, T.A.; Bliden, K.P.; Sequeira, A.J.; Cho, P.; Sell, J.; Fan, J.; Antonino, M.J.; Tantry, U.S.; Gurbel, P.A.; et al. Platelet function measurement- based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ. Cardiovasc. Interv.* **2012**, *5*, 261–269. [[PubMed](#)]
26. Rafael, A.; Mireia, R.; María, G.J.; Victoria, M.; Angélica, M.; Noèlia, V.; Erica, C.; María, A.R.; Francesca, R.; Patricia, G.; et al. Evaluation of a strategy to shorten the time to surgery in patients on antiplatelet therapy with a proximal femur fracture (AFFeCT Study). *Medicine* **2019**, *98*, e15514. [[CrossRef](#)]
27. Van Veen, J.J.; Nokes, T.J.; Makris, M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br. J. Haematol.* **2010**, *148*, 15–25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Campbell, J.; Ridgway, H.; Carville, D. Plateletworks: A novel point of care platelet function screen. *Mol. Diagn. Ther.* **2008**, *12*, 253–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Nadler, S.B.; Hidalgo, J.U.; Bloch, T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery* **1962**, *51*, 224–232.

Article

Correlation between PlateletWorks[®] and PFA-100[®] for Measuring Platelet Function before Urgent Surgery in Patients with Chronic Antiplatelet Therapy

Rafael Anaya ¹ , Mireia Rodriguez ¹, José María Gil ¹, Noelia Vilalta ¹, Angela Merchan-Galvis ^{2,3}, Victoria Moral ¹, José Mateo ⁴ and María José Martínez-Zapata ^{2,5,*} 

¹ Anesthesiology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; rafaelanaya30@yahoo.es (R.A.); mrodriguezpr@santpau.cat (M.R.); jgils@santpau.cat (J.M.G.); nvilalta@santpau.cat (N.V.); vmoralg@santpau.cat (V.M.)

² Iberoamerican Cochrane Centre-Public Health and Clinical Epidemiology, IIBSant Pau, 08025 Barcelona, Spain; amerchang@santpau.cat

³ Departamento de Medicina Social y Salud Familiar, Universidad del Cauca, 190003 Popayán, Colombia

⁴ Thrombosis and Hemostasis Unit, Hematology Department, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08041 Barcelona, Spain; jmateo@santpau.cat

⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 08025 Barcelona, Spain

* Correspondence: mmartinezz@santpau.cat



Citation: Anaya, R.; Rodriguez, M.; Gil, J.M.; Vilalta, N.; Merchan-Galvis, A.; Moral, V.; Mateo, J.; Martínez-Zapata, M.J. Correlation between PlateletWorks[®] and PFA-100[®] for Measuring Platelet Function before Urgent Surgery in Patients with Chronic Antiplatelet Therapy. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 255. <https://doi.org/10.3390/jcm10020255>

Received: 7 December 2020

Accepted: 6 January 2021

Published: 12 January 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Hemostasis is crucial for reducing bleeding during surgical procedures. The points-of-care based on the platelet function test could be useful to minimize the complications related to chronic antiplatelet therapy during surgery. The present study is aimed at comparing two point-of-care platelet function devices—Platelet Function Analyzer PFA-100[®] (Siemens Canada, Mississauga, ON, Canada) and Plateletworks[®] (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA). Our objective is to evaluate if they provide comparable and useful information to manage anti-aggregate patients before surgery. We included patients with a femoral fracture receiving chronic antiplatelet therapy and a median age of 89 years (range from 70 to 98). A platelet function evaluation was performed on all patients before surgery using both devices—Plateletworks[®] and PFA-100[®]. The correlation between Plateletworks[®] and PFA-100[®] was performed using Cohen's Kappa coefficient. Twenty consecutive patients participated in the trial; 16 patients were under treatment with 75 mg/day of clopidogrel, three with >300 mg/day of acetylsalicylic acid (ASA), and only one was in treatment with both antiplatelet agents. Cohen's Kappa coefficient was 0.327 comparing PFA-100[®]-ADP (adenosine diphosphate) and Plateletworks[®] and, 0.200 comparing PFA-100[®]-EPI (epinephrine) and Plateletworks[®]. In conclusion, we found a weak concordance comparing PFA-100[®] and Plateletworks[®]. This could partially be due to the advanced age of the included patients. However, given the limited sample size, more studies are necessary to confirm these results.

Keywords: Platelet Function Test; point-of-care system; antiplatelet therapy; drug monitoring; urgent surgery

1. Introduction

In surgical procedures, hemostasis is crucial for reducing bleeding and wound healing. However, it can be altered for different causes, such as platelet stimulation, deficiency of receptors for fibrinogen (Gp II_b III_a) and von Willebrand factor (Gp I_b), and decreased platelet aggregation secondary to administration of heparin, as well as the presence of platelet dilution [1]. Added to this, the widespread use of antiplatelet medication and the high proportion of patients undergoing surgery with chronic antiplatelet drug prescriptions makes it more difficult to reach balanced hemostasis.

During the last 30 years, the analysis of the platelet function close to the patient (point-of-care testing) has been used in surgery, and it is associated with a decline in transfusion and bleeding-related outcomes. Previous studies assessed the efficiency of blood coagulation using ThromboElastoGraphy (TEG) in the framework of a transfusion procedure and showed a decrease in blood transfusion [2]. On the other hand, it has been demonstrated that the use of antiplatelet therapy has been associated with postoperative bleeding [3]. For this reason, the preoperative quantification of platelet function is proposed in a few guidelines [4] to know whether the patients presenting for surgery have platelet inhibition or not.

Traditionally, platelet function has been measured using light transmission aggregometry (LTA). This method, currently, diagnoses a variety of acquired and congenital platelet disorders. Nevertheless, the test requires an important quantity of blood, qualified laboratory technicians, and expert personnel to explain the results [5,6]. These inconveniences limit its use during current practice. For these reasons, there are numerous point-of-care devices marketed for measuring platelet function, which has been evaluated in both cardiac and non-cardiac surgery [1].

The present study is aimed at comparing two point-of-care platelet function devices—Platelet Function Analyzer PFA-100[®] (Siemens Canada, Mississauga, ON, Canada) and Plateletworks[®] (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA). Both are used to study platelet function according to their capacity to aggregate. The evidence regarding the use of these devices in surgery is scarce. However, both devices are cheap, easy to use, and affordable for most centers. Our objective is to evaluate if they provide comparable and useful information to manage anti-aggregate patients before surgery to avoid complications and optimize surgery timings.

2. Materials and Methods

The protocol of this study has been published previously [7]. The main study is an ongoing, multicenter, randomized, open-label, parallel clinical trial. The principal outcome of this trial is to assess if the strategy of measuring preoperative platelet function in patients with chronic antiplatelet drugs can reduce the time from hospital admission to operation under spinal anesthesia and whether it affords any benefits in comparison with the usual approach centered on postponing surgery and stopping antiplatelet drug therapy.

This paper corresponds to the results of the sub-study that assesses the concordance between PFA-100[®] and Plateletworks[®] in a subgroup of 20 patients at one of the participant's sites.

The clinical trial accomplished the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The Institutional Review Board of the participant site approved the study protocol. Before inclusion, all patients received information about the study and signed the informed consent. The study protocol was registered at clinicaltrials.gov with the code number NCT03231787.

2.1. Patients

We included patients with chronic antiplatelet drugs admitted to the trauma urgency section for a femoral fracture. All study participants were randomized to premature surgery with spinal anesthesia (experimental group) if the number of functional platelets measured by Plateletworks[®] was superior to $80 \times 10^9/L$ or delayed surgery (control group) also with spinal anesthesia. Before surgery, all patients underwent at least a platelet function testing.

For this sub-study, we enrolled in the first consecutive 20 patients who agreed to participate between September 2017 and June 2018 at one of the participating hospitals.

2.2. Platelet Function Tests

A platelet function evaluation was performed on all patients before surgery using both devices—Plateletworks[®] and PFA-100[®].

Plateletworks[®] is an in vitro analytic screening test that quantifies the percentage of aggregated platelets or the percentage of inhibited. In our trial, blood samples were

collected by venipuncture. The first milliliter of blood was drowned in an approach to avoid contamination with tissue thromboplastin. Within one minute after completing the draw, the 3 mL of blood was added to the ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) and 3 mL to agonists (ADP or arachidonic acid) tubes. The samples were carried to the laboratory to perform on the platelet count and to record it. Testing was performed in less than 10 min after sampling.

The Plateletworks[®] involves two steps: using a cell counter to determine total platelets in a sample of blood with EDTA and subsequently verifying the functional platelet count on a second blood sample exposed to a well-known platelet agonist like ADP (used in patients treated with clopidogrel) or the arachidonic acid (for patients receiving salicylic acid). These substances activate those platelets that are functional; in consequence, platelets will constitute clumps, and they will not be counted by the cell counter. The difference in the platelet count between samples first and second provides a direct measurement of the functional platelet number. We considered that patients presenting a count of over $80 \times 10^9/L$ of functioning platelets were suitable for surgery under spinal anaesthesia [8,9].

The PFA-100[®] mimics a vessel wall under physiologic stressful conditions. It comprises a membrane coated with collagen and ADP (PFA-100[®]-ADP) or epinephrine (PFA-100[®]-EPI). This membrane has a hole through which anti-coagulated blood passes. These agonists produce platelet adhesion, activation and aggregation, and the formation of a stable platelet plug that occludes the hole. The time necessary to occlude the hole in seconds is the closure time (CT), and it is in reverse proportional to the functional capacity of platelets.

For the PFA-100[®] analysis, blood samples were taken into 4.5 mL tubes that comprised a 3.8% solution of sodium citrate as an anticoagulant (BD Vacutainer Becton, Dickinson and Company, Franklin Lakes, NJ 07417-1880, USA). The samples were transported into the reservoir of the non-refundable test cartridges (PFA-100[®]-ADP, and PFA-100[®]-EPI) already incorporated in the device, and both CT were recorded. Without an exemption, both testing analyses were completed between 15 and 60 min after blood samples were obtained.

We established as CT normal reference values for PFA-100[®] the values obtained from a blood sample of 80 healthy voluntaries in a previous non-published study performed in our hospital. The normal CT ranged from 58 s to 123 s for the PFA-100[®]-ADP and 72 s to 191 s for the PFA-100[®]-EPI.

Patients with functional platelet counts below $80 \times 10^9/L$ measured by Plateletworks[®] were re-checked every 24 h during three consecutive days until they reached the number of platelets needed for surgery.

2.3. Statistical Analysis

In the analysis, we only considered the first determination of platelet function for all patients. We established when platelet count was $>80 \times 10^9/L$ as a normal result for Plateletworks[®]. For comparing Plateletworks[®] and PFA-100[®] results, we categorized continuous data of PFA-100[®] in normal or altered, establishing a normal boundary of 58 s to 123 s for the PFA-100[®]-ADP, and 72 s to 191 s for the PFA-100[®]-EPI; consequently, any value out of this range was rated as pathologic.

The correlation between these categorical variables of Plateletworks[®] and PFA-100[®] was performed calculating Cohen's Kappa coefficient. The interpretation of its values was the following: below 0.2 showed no agreement or poor agreement, 0.21 to 0.4 showed fair or weak agreement, 0.41 to 0.6 showed moderate agreement, 0.61 to 0.80 showed substantial agreement, and 0.81 to 0.99 showed almost perfect agreement [10]. We used the SPSS statistical software program (v. 24) for the statistical analysis.

3. Results

We screened 575 patients undergoing surgery due to proximal femoral fracture; 548 patients were excluded, and 27 were randomized to the experimental group or the

control group. Seven randomized patients were excluded from the concordance sub-study because PFA-100[®] was not performed (Figure 1).

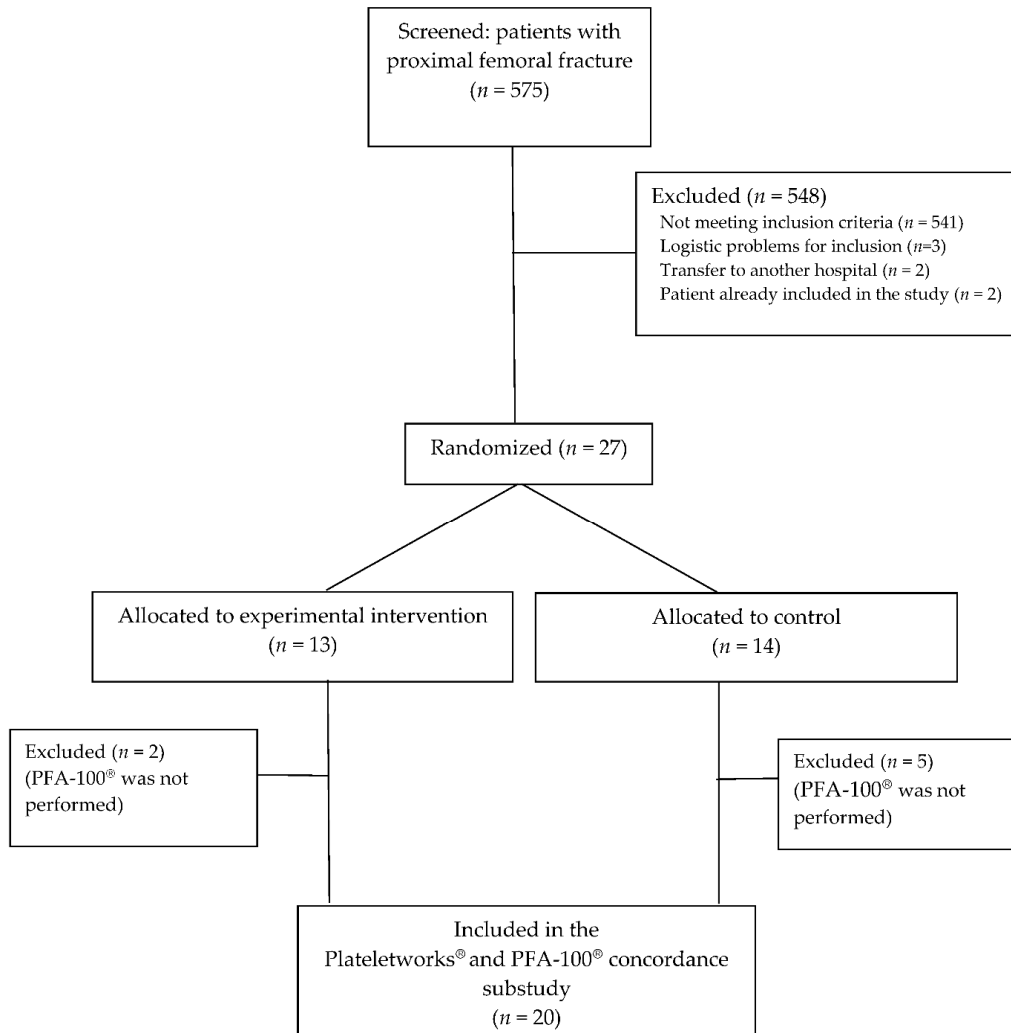


Figure 1. Flowchart of patients. Note: The randomization of patients for the main study was stratified by the center. This flowchart corresponds to the center that participated in the concordance sub-study until the number of patients was achieved.

Eventually, we included 20 patients in the sub-study, 7 (35%) men and 13 (65%) women; their median age was 89 years (range from 70 to 98). Sixteen patients were under treatment with 75 mg/day of clopidogrel, three with > 300 mg/day of acetylsalicylic acid (ASA), and only one was in treatment with both antiplatelet agents but with ASA at a dose of 100 mg/day.

Median hemoglobin was 10.8 g/dL (range from 9.5 g/dL to 14.2 g/dL). Median hematocrit was 32.5% (range from 30% to 42%). Fourteen (70%) out of 20 patients had a hematocrit lower than 35% and only six (30%) patients higher than 35%. The median platelet count was $195 \times 10^9/L$ (range from $89 \times 10^9/L$ to $461 \times 10^9/L$). Five patients had a platelet count below $150 \times 10^9/L$ and four of those five had a hematocrit lower than 35%. (Table 1).

Table 1. Characteristics of included patients and test results.

Case	Age	Sex	Allocated Group	Antiplatelet Drug	Hb at Admission (g/dL)	Hct at Admission (%)	Time from Blood Extraction to Analysis (min)	Total Platelet Count ($\times 10^9/L$)	Active Platelets Count with PLATELETWORK® ($\times 10^9/L$)	Closure Time with PFA-100®-ADP (s)	Closure Time with PFA-100®EPI (s)
1	89	Woman	Experimental	Clopidogrel	10.9	34	9	101	71	88	251
2	82	Man	Control	Clopidogrel	13.3	39	7	92	74	249	299
3	90	Woman	Experimental	AAS 300 mg	13.6	41	6	461	53	130	300
4	81	Woman	Experimental	Clopidogrel	11.9	33	6	193	50	300	154
5	81	Man	Control	AAS 300 mg and Clopidogrel	9.9	30	6	197	88	147	144
6	89	Woman	Control	Clopidogrel	10.1	32	7	146	108	105	285
7	97	Man	Experimental	Clopidogrel	10.3	30	6	151	126	109	92
8	91	Woman	Experimental	AAS 300 mg	10.3	31	5	212	193	80	143
9	86	Woman	Experimental	Clopidogrel	9.5	30	6	269	123	90	119
10	91	Woman	Control	Clopidogrel	9.7	31	4	274	210	126	300
11	89	Woman	Experimental	Clopidogrel	11.7	32	8	147	89	124	247
12	91	Woman	Experimental	Clopidogrel	12.4	37	11	155	92	97	256
13	77	Man	Control	AAS 300 mg	10.0	30	6	261	166	75	86
14	83	Woman	Control	Clopidogrel	10.2	33	4	198	159	57	94
15	91	Woman	Control	Clopidogrel	12.0	36	5	168	142	79	196
16	90	Woman	Experimental	Clopidogrel	11.2	33	4	315	94	69	173
17	80	Man	Experimental	Clopidogrel	14.2	42	6	187	32	126	300
18	88	Woman	Control	Clopidogrel	10.4	31	6	207	85	36	72
19	70	Man	Experimental	Clopidogrel	12.9	38	6	249	118	300	254
20	88	Man	Control	Clopidogrel	10.8	32	5	89	73	239	155

Hb: haemoglobin; Hct: hematocrit.

Agreement between PFA-100[®] and Plateletworks[®] Tests

The median time from blood extraction to analysis was 6 min (range from 4 min to 11 min). The median number of active platelets by Plateletworks[®] test was $93 \times 10^9/L$ (range from $32 \times 10^9/L$ to $210 \times 10^9/L$). Six (30%) patients had less than $80 \times 10^9/L$ active platelets.

The median ADP-Closure Time (ADP-CT) and EPI-Closure Time (EPI-CT) measured by PFA-100[®] were 107 s (range from 36 s and 300 s) and 184.5 s (range from 72 s to 300 s), respectively. Eight (40%) patients had abnormal values of ADP-CT and 10 (50%) patients of EPI-CT.

There was an agreement between PFA-100[®]-ADP and Plateletworks[®] in 13 patients (eight patients with normal platelet function, and five patients with pathologic platelet function). There was no correlation between the two tests in seven patients (six patients were normal in Plateletworks[®] and pathologic in PFA-100[®]-ADP, and one was normal in PFA-100[®]-ADP and pathologic in Plateletworks[®]). The global Cohen’s kappa coefficient was 0.327 (Table 2).

Table 2. Concordance between PlateletWork[®] (Helena Laboratories, Beaumont, TX, USA) and PFA-100[®] (Siemens Canada, Mississauga, ON, Canada) considering the first blood extraction.

		PFA-100 [®] ADP			PFA-100 [®] EPI		
		Normal	Pathologic	Kappa Coefficient	Normal	Pathologic	Kappa Coefficient
PlateletWork [®]	Normal	8	6	0.327	8	6	0.200
	Pathologic	1	5		2	4	

There was an agreement between PFA-100[®]-EPI and Plateletworks[®] in 12 patients (eight patients with normal platelet function and four patients with pathologic platelet function). There was no correlation between the two tests in eight patients (six patients were normal in Plateletworks[®] and pathologic in PFA-100[®]-EPI, and two were normal in PFA-100[®]-EPI and pathologic in Plateletworks[®]). The global Cohen’s kappa coefficient was 0.200 (Table 2).

4. Discussion

Our study showed a weak correlation between PFA-100[®] and Plateletworks[®] for measuring platelet function.

One possible explanation is that both methods do not measure the same parameters. While Plateletworks[®] presents the count of functioning platelets or the count of inhibition based on platelet aggregability, PFA-100[®] provides information about platelet adhesion. Furthermore, it is uncertain to what extent PFA-100[®] is useful for monitoring antiplatelet agents in patients with, or at risk for, cardiovascular diseases [6]. Salicylic acid and other non-steroidal anti-inflammatory drugs inhibit platelet function by blocking cyclooxygenase 1 and formation of thromboxane with the elongation of the EPI-Closure Time (CT) in about 95% of healthy people. However, they have a slight to no effect on ADP-CT. Instead, clopidogrel acts over the ADP receptor, and it can prolong ADP-CT in some patients [11]. Some studies show the PFA-100[®]-CT is relatively unresponsive to ticlopidine and clopidogrel [12]. At present, the utility of the PFA-100[®] in drug monitoring needs to be proven, and therefore, its uses in this indication are limited to research.

Some trials have assessed the feasibility of some point of care tests and have shown a poor correlation between PFA-100[®] and LTA [13], the method of reference to measure platelet function. However, Plateletworks[®] have demonstrated a good correlation with LTA for monitoring clopidogrel response [14].

Furthermore, PFA-100[®] results could be affected by both anemia (<35%) and thrombocytopenia (< 150×10^9 platelets) on PFA-100[®] analysis [15,16]. Both conditions prolong

the CT and are common in patients with a proximal femur fracture. In our study, 70% of the patients had anemia and 25% thrombocytopenia (80% of those had also anemia). The high proportion of patients with a hematocrit lower than 35% made a sensitivity analysis impossible by excluding them from the analysis. The median age of the population of our study was 89 years (range from 70 to 98). Therefore, it is highly likely that platelets and hematocrit are altered in a high proportion at this age and more in the context of bone fracture. This could be interpreted as a limitation of PFA-100[®] for use in clinical practice in this population.

The number of active platelets threshold measured by Plateletworks[®] that we established could also affect the correlation between PFA-100[®] and Plateletworks[®]. It may be argued that a higher functional platelet count threshold may have shown a different concordance between PFA-100[®] and Plateletworks[®]. However, platelet counts higher than 80×10^9 /L have been demonstrated safe to perform surgery under spinal anesthesia [8,9]; therefore, this was the minimal value chosen.

The strengths of our study are that we have not found studies in the literature which compare PFA-100[®] and Plateletworks[®]. Furthermore, this study was performed in the context of a randomized clinical trial, and the patients were selected prospectively, in the way the data were accurately recollected.

The shortcomings of our study are the small sample size, which is limited to assess the concordance of these tests based on the type of anti-platelet drug used. In addition, PFA-100[®] was not the method of reference to measure platelet function. Nevertheless, we selected PFA-100[®] because is a common point-of-care system in many hospitals.

5. Conclusions

We have found a weak concordance comparing PFA-100[®] and Plateletworks[®]. Despite the results, we think that these point-of-care systems are useful and feasible to guide the perioperative management of those patients in treatment with chronic antiplatelet therapy. Further clinical trials are needed to support their applicability in clinical practice.

Author Contributions: Conceptualization, trial design, and obtention of funding: M.J.M.-Z., M.R., V.M., R.A., J.M.G. and N.V. Data acquisition: R.A., M.R., J.M.G., N.V. and M.J.M.-Z. Data curation and statistical analysis: A.M.-G. and M.J.M.-Z. Writing—original draft: R.A., M.R., J.M.G., N.V., A.M.-G. and M.J.M.-Z. Supervision: M.J.M.-Z. Critical revision and approval of the final version: All authors. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by INSTITUTO DE SALUD CARLOS III and EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND (ERDF), “A way to make Europe”, grant number PI16/01879. BIOMETA TECNOLOGIAS Y SISTEMAS (33428 Llanera, Asturias, Spain) partially funded the PLATELETTWORKS reagent kits.

Institutional Review Board Statement: The clinical trial accomplished the ethical principles of the Declaration of Helsinki. The Institutional Review Board of the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau approved the study protocol. The study protocol was registered at clinicaltrials.gov with the code number NCT03231787.

Informed Consent Statement: All patients received information about the study and signed the informed consent.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on request from the corresponding author.

Acknowledgments: Rafael Anaya is a candidate to obtain the doctoral degree in Surgery and Morphologic Sciences at the Autonomous University of Barcelona (Spain). Maria José Martínez Zapata is funded by a Miguel Servet research contract from the Instituto de Salud Carlos III (CP15/00116). Angela Merchan-Galvis is funded by a predoctoral research contract (PFIS) from the Instituto de Salud Carlos III (FI17/00190). This study was sponsored by Institut de Recerca de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (HSCSP), Barcelona, Spain. Collaborator was the Spanish Clinical Research Network (SCReN) for independent monitoring of the study. To the technician of the Laboratory of HSCSP that collaborated in the determination of test values.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

References

1. Agarwal, S. Platelet function testing in cardiac surgery. *Transfus. Med.* **2016**, *26*, 319–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Shore-Lesserson, L.; Manspeizer, H.E.; DePerio, M.; Francis, S.; Vela-Cantos, F.; Ergin, M.A. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. *Anesth. Analg.* **1999**, *88*, 312–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Ranucci, M.; Baryshnikova, E.; Soro, G.; Ballotta, A.; De Benedetti, D.; Conti, D.; Surgical and Clinical Outcome Research (SCORE) Group. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Ann. Thorac. Surg.* **2011**, *91*, 123–129. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Ferraris, V.A.; Saha, S.P.; Oestreich, J.H.; Song, H.K.; Rosengart, T.; Reece, T.B.; Mazer, C.D.; Bridges, C.R.; Despotis, G.J.; Jinter, K.; et al. Update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* **2012**, *94*, 1761–1781. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Hvas, A.-M.; Favaloro, E.J. Platelet Function Analyzed by Light Transmission Aggregometry. *Methods Mol. Biol.* **2017**, *1646*, 321–331. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Hayward, C.P.M.; Harrison, P.; Cattaneo, M.; Ortel, T.L.; Rao, A.K. Platelet Physiology Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. *J. Thromb. Haemost.* **2006**, *4*, 312–319. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Rafael, A.; Mireia, R.; María, G.J.; Victoria, M.; Angélica, M.; Noèlia, V.; Erica, D.C.; María, A.R.; Francesca, R.; Patricia, G.; et al. Evaluation of a strategy to shorten the time to surgery in patients on antiplatelet therapy with a proximal femur fracture (AFFeCT Study): Study protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Medicine* **2019**, *98*, e15514. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
8. Van Veen, J.J.; Nokes, T.J.; Makris, M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br. J. Haematol.* **2010**, *148*, 15–25. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Nagrebetsky, A.; Al-Samkari, H.; Davis, N.M.; Kuter, D.J.; Wiener-Kronish, J.P. Perioperative thrombocytopenia: Evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br. J. Anaesth.* **2019**, *122*, 19–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Viera, A.J.; Garrett, J.M. Understanding interobserver agreement: The kappa statistic. *Fam. Med.* **2005**, *37*, 360–363. [[PubMed](#)]
11. Mammen, E.F.; Comp, P.C.; Gosselin, R.; Hoots, W.K.; Kessler, C.M.; Larkin, E.C.; Liles, D.; Nugent, D.J. PFA-100 system: A new method for assessment of platelet dysfunction. *Semin. Thromb. Hemost.* **1998**, *24*, 195–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Favaloro, E.J. Clinical utility of the PFA-100. *Semin. Thromb. Hemost.* **2008**, *34*, 709–733. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Harrison, P.; Segal, H.; Blasbery, K.; Furtado, C.; Silver, L.; Rothwell, P.M. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: Comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* **2005**, *36*, 1001–1005. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Van Werkum, J.W.; Kleibeuker, M.; Postma, S.; Bouman, H.J.; Elsenberg, E.H.; Jurriën, M.; Hackeng, C.M. A comparison between the Plateletworks™-assay and light transmittance aggregometry for monitoring the inhibitory effects of clopidogrel. *Int. J. Cardiol.* **2010**, *140*, 123–126. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Paniccia, R.; Martínez, B.; Prisco, D. General aspects of platelet function. In *Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage*, 1st ed.; Ranucci, M., Simioni, P., Eds.; Springer: Cham, Switzerland, 2016; pp. 44–46.
16. Zupan, I.P.; Sabovic, M.; Salobir, B.; Ponikvar, J.B.; Cernelc, P.; Lavre, J.; Vujkovic, B. The study of anaemia-related haemostasis impairment in haemodialysis patients by in vitro closure time test. *Thromb. Haemost.* **2005**, *93*, 375–379. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Evaluation of a strategy to shorten the time to surgery in patients on antiplatelet therapy with a proximal femur fracture (AFFEcT Study)

Study protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial

Anaya Rafael, MD^a, Rodriguez Mireia, MD, PhD^a, Gil José María, MD^b, Moral Victoria, MD^a, Millan Angélica, MD^b, Vilalta Noèlia, MD^c, Delgado Claudia Erica, MD^d, Antonijuan Rosa María, MD, PhD^e, Reguant Francesca, MD, PhD^f, Guilabert Patricia, MD^g, Blanco Domingo, MD^g, Mateo José, MD, PhD^c, Merchán-Galvis Angela, MD^{h,i,*}, Martínez-Zapata Maria Jose, MD, PhD^{h,j,*}, on behalf of AFFEcT study group

Abstract

Introduction: Patients with femur fracture benefit from early surgery. Recent reports suggest that regional anesthesia may be superior to general anesthesia in these patients. Early surgery under spinal anesthesia could be performed safely by determining platelet function in patients receiving antiplatelet agents.

Methods: Multicenter, randomized, open-label, parallel clinical trial expected to include 156 patients \geq 18 years of age under chronic treatment with antiplatelet agents who develop a proximal femur fracture. Exclusion criteria: presence of multiple or pathological fractures, current treatment with vitamin K antagonists or new oral anticoagulants, and congenital or acquired coagulopathy.

Patients will be randomized to either

1. a guided early surgery strategy in which preoperative platelet function will be assessed at emergency department admission or
2. a conventional strategy in which surgery under neuraxial anesthesia will be scheduled according to the margin of safety time established for the specific antiplatelet agent.

The primary endpoint is time (hours) from admission to surgery. Secondary endpoints include: platelet function; postoperative bleeding; medical-surgical complications; perioperative and 1-year mortality; quality of life; length of hospital stay; cost-effectiveness; and cost-utility. Follow-up assessments will be performed during hospital admission and at 1, 6, and 12 months after surgery.

Potential impact of the study: The determination of platelet function at admission to the emergency department in patients with femoral fracture receiving antiplatelet therapy may permit earlier surgery under spinal anesthesia, thus shortening the hospital stay and reducing the risk of complications. These advantages associated with early surgery could positively impact patient well-being and also reduce treatment-related healthcare costs.

Ethics and dissemination: The study has been approved by the ethics committees at all participating centers. Their results will be disseminated in congresses and published in peer reviewed journals.

Abbreviations: ADP = Adenosin diphosphate, AFFEcT clinical trial = Ensayo clínico en pacientes Antiagregados con Fractura proximal de Fémur que evalúa una Estrategia para aCortar el Tiempo hasta la cirugía. Clinical trial in patients with Antiplatelet therapy and a proximal Femur Fracture to assess a stratEgy to Cut the Time to surgery, ANOVA = ANalysis Of VAriance, ASA = AcetylSalicylic Acid, DHS = Dynamic Hip Screw, EQ-5D-5L questionnaire = European Quality of life-5 Dimensions-5 Level scales questionnaire, EQ-VAS questionnaire = European Quality of life-Visual Analogical Scale questionnaire, ERDF = European Regional Development Fund, GRANMO calculator = GRANDaria de la MOstra calculator, ITT = Intention To Treat, PFA-100 system = Platelet Function Assay -100 system, PTLwork = PlaTeLet work, QALYs = quality-adjusted life years, SAE = serious adverse event, SCReN = Spanish Clinical REsearch Network, SD = standard deviation, SPIRIT = standard protocol items recommendations for interventional trials, USA = United States of America.

Keywords: randomized clinical trial, platelet aggregation inhibitors, femoral fracture, platelet function

* Correspondence: Martínez-Zapata Maria Jose, Iberoamerican Cochrane Centre-Public Health and Clinical Epidemiology, IIBSant Pau. CIBERESP, Sant Antoni Maria Claret 165, Pabillion 18, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain (e-mail: mmartinez@santpau.cat); Merchán-Galvis Angela, Iberoamerican Cochrane Centre-Public Health and Clinical Epidemiology, IIBSant Pau, Sant Antoni Maria Claret 165, Pabillion 18, Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain (e-mail: angelamariamarchan@gmail.com).

Copyright © 2019 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Medicine (2019) 98:19(e15514)

Received: 8 April 2019 / Accepted: 11 April 2019

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000015514>

1. Introduction

Femoral fractures in elderly patients are the most common cause of admission to Orthopaedic Surgery and Traumatology departments. Proximal femoral fractures account for approximately 42–50% of all fractures in the elderly population.^[1] Postoperative mortality rates in the first 30 days can be as high as 10% and range from 18–33% in the first year. Several patient-related variables—including older age, males, dementia, and frailty—are associated with higher mortality rates.^[2–6] The annual cost to the health care system of treating femoral fractures is non-negligible, primarily due to high morbidity and mortality rates.^[7,8]

Clinical guidelines recommend that surgery be performed, if feasible, within the first 48 hours after fracture in order to reduce perioperative complications and in-hospital morbidity and mortality.^[9,10] Although studies have shown that early surgery is beneficial for patients on chronic antiplatelet therapy,^[11] these patients must undergo general anesthesia because neuraxial anesthesia is contraindicated.^[12–15] The choice of anesthetic technique in patients with femoral fracture is controversial due to influence of the anesthetic technique on postoperative morbidity and mortality. Based on recent data, neuraxial anesthesia yields lower in-hospital mortality rates and shorter hospital stays than general anesthesia in patients with femoral fracture.^[16,17] However, more evidence is needed to definitively resolve this debate. In this regard, 2 clinical trials are currently underway to compare these 2 anesthetic techniques.^[18,19]

Some clinical guidelines recommend platelet function testing to shorten the time from admission to surgery in patients who undergo neuraxial anesthesia.^[20,21] In patients receiving chronic antiplatelet treatment, the use of these tests to determine the number of functional platelets is crucial to ensure that early surgery with neuraxial anesthesia can be performed safely.

In this context, we have designed a randomized clinical trial to evaluate the safety and efficiency of a therapeutic strategy involving preoperative determination of platelet function in patients with femoral fracture receiving chronic antiplatelet

treatment. The main objective of this trial is determined whether this strategy, designed to reduce the time from admission to surgery under spinal anesthesia, provides any benefits compared to a conventional strategy based on delayed surgery after discontinuation of antiplatelet therapy.

2. Methods

The study protocol (version 3, code IIBSP-PLA-2016–86) was developed in accordance with the SPIRIT recommendations for interventional trials.^[22] The present randomized controlled trial was approved by the ethics committees of all participating centers and registered at clinical trials.gov (NCT03231787).

2.1. Study design

Multicenter, randomized, open-label, parallel clinical trial of patients receiving chronic antiplatelet therapy admitted to the emergency department with a femoral fracture. All study participants will undergo platelet function testing and those with more than 80,000 functional platelets will be randomized to either early surgery with neuraxial anesthesia or delayed surgery with neuraxial anesthesia performed in accordance with the antiplatelet activity time of the specific antiplatelet drug (3 days for aspirin 300 mg/day and triflusal 600mg/day; 5 days for clopidogrel and ticagrelor; 7 days for prasugrel, and 10 days for ticlopidine).

Recruitment started in September 2017 and will continue until December 2019. The last follow-up visit for the final patient included in the study will be in December 2020. To date, 81 patients have been included.

2.2. Objectives

2.2.1. Primary. To compare the time in days from hospital admission until surgery in the 2 groups.

2.2.2. Secondary. To check for difference between the 2 groups in the following variables: postoperative bleeding, medical and surgical complications, length of hospital stay, quality of life, mortality, cost-effectiveness, and cost-utility.

AFFeCT study group: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Dra. Mireia Rodriguez, Dr. Rafael Anaya, Dr. José M Gil, Dra. Victoria Moral, Dra. Noella Vilalta, Angelica Millán, Dra. Aranzazu Gonzalez, Dr. José Mateo, Dra. Dr. Xavier Crusi, Sra. Esther Cánovas, Sr. Francisco René Acosta, Raúl Aguilar, Dr. Gerard Urrútia, Dra. Angela Merchan, Dra. M José Martínez-Zapata.

Althaia, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa: Dra. Francesca Reguant, Dr. Jordi Llorca, Dr. Joan Camí, Sra. Mercè Castejon, Dra. María Sala Grau.

Hospital de la Vall d'Hebron: Dra. Patricia Guillabert, Dr. Domingo Blanco, Dra. Gema Usua, Dra. Luisa Paños, Dra. Luis Abarca, Dra. Elena Cardona, Dra. Verónica Estepa, Dr. Ernesto Guerra, Dr. Jordi Selga, Dr. Juan Antonio Porcel, Dr. Jordi Teixidor, Dr. Jordi Tomás, Dr. Vicente Molero, Dra. Maida Navarrete Mora, Dra. Isabel Montserrat LLoan.

Hospital Clínico de Barcelona: Dra. Ana Ruiz Pardos, Dr. Xavier Sala Blanch, Dr. Josep Gracia Solsona.

Grant from the Instituto de Salud Carlos III. Convocatoria de Proyectos de Investigación en Salud. PI16/01879 and European Regional Development Fund (ERDF). "A way to make Europe".

Dr. María José Martínez Zapata is funded by a Miguel Servet research contract from the Instituto de Salud Carlos III (CP15/00116).

This study was sponsored by Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain.

Collaborator was the Spanish Clinical Research Network (SCReN) for independent monitoring of the study.

Trial registration: ClinicalTrials.gov Identifier NCT03231787.

The authors have no conflicts of interests to disclose.

The sponsor and funders are not involved in study design; collection, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report; and the decision to submit the report for publication.

^aAnesthesiology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ^bOrthopedic Surgery and Traumatology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ^cHematology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ^dClinical Pharmacology Service, Fundació Institut de Recerca Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ^eClinical Pharmacology Service, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, ^fAnesthesiology Service, Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, ^gAnesthesiology Service, Hospital de la Vall d'Hebron, ^hPublic Health and Clinical Epidemiology Service-Iberoamerican Cochrane Centre, IIB Sant Pau, Spain, ⁱDepartamento de Medicina Social y Salud Familiar, Universidad del Cauca, Colombia, ^jCIBERESP, Spain.

Agreement between the 2 different platelet function assays (see Methods) will be assessed in a subset of 20 patients.

2.3. Participants

2.3.1. Study location. The following 4 centers will participate in this study: Hospital de la Santa Creu and Sant Pau, Althaia-Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Vall d'Hebron Hospital, and Hospital Clinic of Barcelona (Spain).

2.3.2. Inclusion criteria. Study inclusion criteria:

- (1) adults (male or female) ≥ 18 years of age;
- (2) diagnosis of femoral fracture; and
- (3) receiving treatment with antiplatelet agents (acetylsalicylic acid [ASA] > 100 mg/d; triflusal > 300 mg/d; clopidogrel; prasugrel; ticagrelor; or ticlopidine) at admission to the emergency department.

Written informed consent will be obtained from all patients.

2.3.3. Exclusion criteria. Exclusion criteria: presence of multiple or pathological fractures, current treatment with vitamin K antagonists or new oral anticoagulants, and congenital or acquired coagulopathy.

2.3.4. Criteria for withdrawal from the clinical trial. The emergence of any of the following events may justify study withdrawal: severe adverse event, any clinical condition preventing the patient from continuing in the trial, protocol violations, the patient's voluntary decision to withdraw, loss to follow-up, or death.

2.4. Outcomes and measures

2.4.1. Main outcome. Time, in hours, from emergency room admission until surgery.

2.4.2. Secondary outcomes. Clinical: postoperative bleeding, complications associated with the surgical procedure and surgical wound, medical complications during admission, perioperative mortality and mortality at 1 year, quality of life (EQ-5D-5L generic questionnaire) assessed preoperatively and postoperatively at days 5 and 30 and months 6 and 12.

Costs: length of hospital stay, surgery-associated direct health costs, laboratory tests, medications, consumables, complementary diagnostic tests, resources required to treat perioperative complications, cost associated with rehabilitation, consultations with specialists, and primary care visits after hospital discharge and during follow-up.

A subgroup analysis of 20 consecutive patients from one of the participating centers will be performed to determine the correlation between 2 platelet function systems (Platelet Function Assay [PTLwork] versus the conventional Platelet Function Assay [PFA-100 system]).

2.4.3. Patient follow-up. Follow-up visits will be conducted during hospitalization, and postoperatively by phone at months 1, 6, and 12.

2.5. Randomization and allocation of interventions

A computer-generated permuted block randomization sequence, stratified by center, will be used for the randomization process. A web-based platform (www.clinapsis.com) will be used to allocate patients to the interventions. This platform will randomly assign a number to each patient and to the corresponding intervention.

Researchers will be blinded to the allocation sequence of the study interventions.

2.6. Blinding

Necessarily, the patients and researchers will know which intervention they have been allocated. However, to avoid influencing the timing of the surgical procedure, the investigators will be blinded to the platelet function status in the control group.

2.7. Implementation and data collection

Figure 1 describes the patient recruitment process and the study plan. A competitive recruitment process will be used; thus, no predetermined limit to the total number of patients per center has been established. Patient selection will be performed on the day of admission to the hospital emergency department. Researchers will first verify that the patient meets the study inclusion criteria. The patient will then be informed about the clinical trial and asked to participate. Patients who agree to participate will be enrolled in the study after signing the informed consent form. Next, they will be randomized to one of the 2 study groups.

Blood samples will be taken at the time points established in the study and analyzed in the laboratory within 10 minutes of extraction to determine platelet function. Platelet function will be performed in all patients using the PFA-100 system (Siemens, Munich, Germany). This system is based on the adhesion properties of platelets when subjected to stress conditions and in the presence of a particular agonist. The citrated whole blood is conducted through a capillary to a collagen membrane with a microscopic opening (147 μm) covered by an agonist (adenosine diphosphate [ADP] or epinephrine). The system determines the time it takes for the hole to close (closure time).

In a small subset of patients ($n=20$), the PTLwork system (Helena Laboratories, Beaumont, TX) will also be used to determine preoperative platelet function. This 2-step system determines the number of platelets added and/or inhibited. In the first step, the total platelets are counted in a blood sample. Next, a second sample containing a platelet agonist (ADP or collagen) is examined to count the number of non-functional platelets. The difference between the 2 platelet counts yields the number of functioning platelets.^[2,3]

The key outcome variables of this clinical trial (date and time of admission; date and time of surgery; blood loss; transfusion units; and complications) will be obtained from patient medical records and by direct patient interview (in person and/or by telephone).

The collected information will be uploaded to a password-protected electronic web-based database (<http://www.clinapsis.com>).

2.8. Interventions

2.8.1. Experimental intervention. At emergency room admission, the antiplatelet medication will be discontinued and platelet function will be determined. In patients with $>80,000$ functional platelets, the surgery will be scheduled within the next 24 hours. However, if the level of functional platelets is $<80,000$, then the platelet assay will be performed once per day for the next 2 days or until normalized (whichever occurs first): surgery will be performed within 24 hours after normalization. If the number of functional platelets has not normalized after 3 days, surgery with neuraxial anesthesia will be scheduled in accordance to the margin of safety time established for the specific antiplatelet medication.

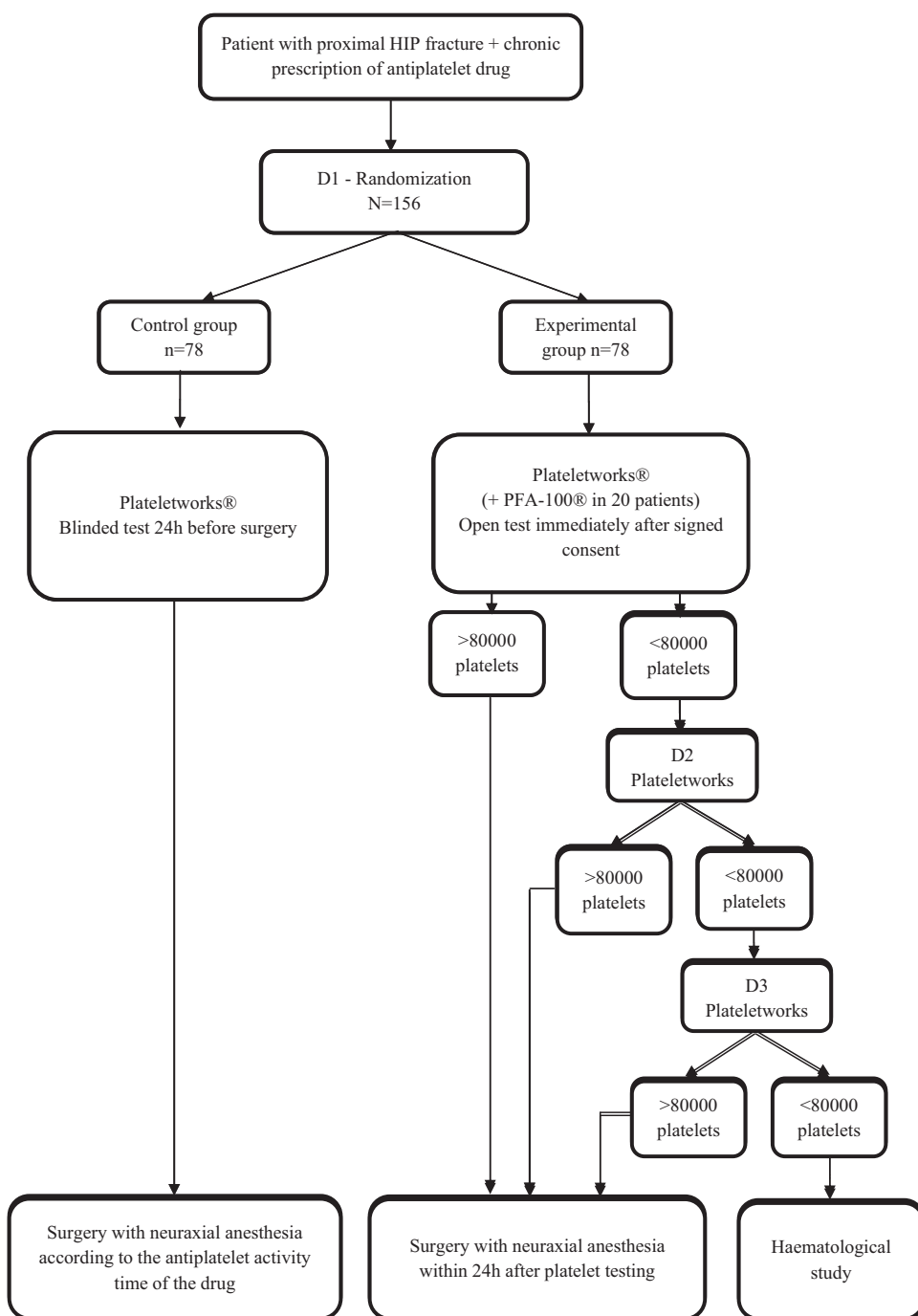


Figure 1. Flowchart of the clinical trial.

2.8.2. Control intervention. Antiplatelet therapy will be discontinued at admission to the emergency room. Surgery with neuraxial anesthesia will be performed in accordance with the established safety time for the antiplatelet drug. Platelet function will be determined the day before surgery but the

results will not be revealed to the researchers until the end of the study.

2.8.3. Co-intervention. All included patients must be eligible for neuraxial anesthesia.

2.8.4. Description of the surgical intervention. The specific surgical technique—osteosynthesis, hemiarthroplasty, or total hip arthroplasty—will depend on the characteristics of the proximal femur fracture in each patient. Osteosynthesis will be performed with cannulated screws, Dynamic Hip Screw with plate (DHS), or intramedullary nail (short or long), depending on the fracture type. Displaced subcapital fractures will be treated by hemiarthroplasty (monopolar or bipolar) or total hip arthroplasty, depending on the patient characteristics. Total arthroplasty can be cemented, uncemented, or hybrid. In all cases, the orthopedic surgeon will follow the surgical protocol in place at the treating hospital for the type of fracture. Each center will follow the specific transfusion protocol in place at that institution.

2.9. Statistics

2.9.1. Sample size estimation. One of the participating centers used historical data from the hospital database to calculate the mean time from admission to surgical intervention in patients not receiving antiplatelet treatment and without any coagulopathies: 2.85 days (standard deviation [SD], 3.17). Accepting an alpha risk of 0.05 and a beta risk under 0.20 in a 2-sided contrast and a 10% loss rate, the estimated sample size needed to detect a decrease of ≥ 1.5 days from admission to surgery was 156 patients (78 subjects in the experimental and control groups, respectively). This calculation was made using v. 7.10 (June 2010) of the GRANMO calculator (available at: https://www.imim.es/oferta-deserveis/en_granmo.html).

2.9.2. Data analysis. The main analysis of efficacy will be made “per protocol”, but an analysis on an Intention-To Treat (ITT) basis will be done to test the consistency of the results. In the “per protocol” analysis will be included patients that have received the corresponding test for platelet function and have been undergoing surgery. In the ITT, analysis will be included all patients randomized independently if they have received the test or the surgery.

The 2 groups will be compared to ensure that there are no significant differences in the clinical variables of interest. Student’s *t* test will be applied to check for between-group differences in the main study endpoint (mean time from admission to surgery). The specific statistical analysis of the baseline characteristics will depend on the nature of the evaluated variables. For categorical variables, we will use the chi-square test with the corresponding contingency table. Ordinal or quantitative variables with clear non-normal distribution will be analyzed using the nonparametric test for more than 2 groups (Kruskal-Wallis), including medians with ranges for each group. The *t* test will be used to assess quantitative variables that meet normality criteria, with mean values and SD provided for each group.

All variables showing statistically significant or clinically relevant differences between the groups on the initial comparison will be entered into a multivariate model to confirm that the differences relative to the study’s main endpoint remain significant on an analysis of covariance.

The EQ-5D-5L measures 5 dimensions (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression) related to quality of life. Each dimension has 5 levels of severity (no problems, slight problems, moderate problems, severe problems, and extreme problems) which are scored from 1 (no problems) to 5 (extreme problems) points, with the maximum score of 1 indicating a state of full health. The partial results on each dimension and the overall score will be calculated using the

scoring algorithms developed by Ramos-Goñi et al.^[24] Because this questionnaire yields ordinal data, nonparametric tests will be used to analyze the comparisons. Between-group differences will be analyzed using the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests.

The EQ-VAS evaluates patient-perceived health status. This is a vertical scale ranging from 0 to 100. An ANalysis Of VAriance (ANOVA) will be performed.

For the economic analysis, we will calculate the costs in Euros (€) based on the prices of the local health system. For the cost-effectiveness analysis, the costs of the study intervention will be compared to the incremental results, measured in natural units. Cost-effectiveness will be measured by the time from hospital admission to first mobilization after surgery. If the results in the 2 groups are similar, we will perform a cost minimization analysis. Data will be converted into a unit-cost evaluation to determine average cost per patient. We will conduct a comparative economic evaluation of the 2 study alternatives. Confidence intervals will be used to determine the presence of significant differences.

To perform the cost-utility analysis, we will assess Quality-Adjusted Life Years (QALYs)—measured with the EQ-5D-5L—and cost per QALY, calculated incrementally ($\Delta \text{cost}/\Delta \text{QALYs}$) in each group.

We will perform a deterministic sensitivity analysis to evaluate the robustness of the results. The level of significance for all statistical analyses will be set at 5%. The SPSS statistical software program (v. 24) will be used to perform the statistical analyses.

2.10. Serious adverse event (SAE)

The organization of the study has established a circuit of notification for serious adverse events. An SAE is defined as any adverse event that:

1. causes the death of the patient;
2. is considered life-threatening;
3. requires hospitalization;
4. prolongs an existing hospitalization;
5. causes permanent or significant disability; or
6. causes an abnormality or congenital malformation.

2.11. Data monitoring

The study will be monitored by the Spanish Clinical Research Network (SCReN) which is a public organization independent from the sponsor and researchers to ensure the following: appropriate inclusion of patients, availability of the informed consent form for all patients, protocol adherence of the researchers, and the application of standards of good practice in research in each center. At least 3 visits per center have been planned.

2.12. Ethics and dissemination

This trial will be conducted in accordance with the latest revision of the *Declaration of Helsinki* governing standards for good clinical practice.

All patients will be provided with a detailed, easy to understand (i.e., non-technical) written and oral explanation about the nature, scope, and possible consequences of participation in this trial. All patients will be required to provide written informed consent to participate. All patients will receive a document with

detailed information about the trial. Patient confidentiality will be guaranteed because the data will be de-identified. This study has been approved by the scientific research ethics committees at all participating hospitals.

There is a policy insurance that cover patients for any adverse event during the study.

The protocol has been presented at national and international conferences. The results of the clinical trial will be published independently and transparently, regardless of the results. The authors of the publication will be the same researchers who have participated in the design and/or execution of the study.

3. Discussion

This clinical trial will assess the efficacy and cost-effectiveness of platelet-function monitoring to enable earlier surgery for femoral fracture patients on chronic antiplatelet drugs under spinal anesthesia. This trial will also determine the impact of this treatment strategy on the length of hospital stay and complications.

Femur fractures require urgent surgical treatment, preferably within 48 hours.^[9] If the fracture is not treated within this period, research shows that there may be a substantial increase in morbidity and mortality rates, length of hospital stay, and healthcare costs.^[3,5,18–20]

A range of different antiplatelet agents are available. Inter-individual variability in response to the effects of these drugs is high, particularly for bleeding. For this reason, the risk of hemorrhage should be evaluated on an individual basis. Most patients with a proximal femur fracture are elderly and polypharmacy in these patients is common, potentially causing gastrointestinal absorption disorders, metabolism alterations, and drug interactions. As a consequence of polypharmacy, platelet function may be normal in some patients on antiplatelet therapy due to interactions with other drugs.

After discontinuation of antiplatelet therapy, invasive surgical procedures must be postponed until functional platelet levels have recovered. However, the time required to ensure a sufficient margin of safety depends on the pharmacokinetics of the particular medication. Neuraxial anesthesia is contraindicated in patients on antiplatelet therapy in whom early surgery is indicated but whose platelet function is unknown. The usual approach in these patients is to perform surgery under general anesthesia. However, a recent study involving patients with femoral fracture found that, compared to neuraxial anesthesia, general anesthesia was associated with higher rates of in-hospital mortality and a longer hospital stay, but without significant differences in mortality at 30 days after surgery.^[16] Nevertheless, more studies are required to confirm those findings.

Given the risks of general anesthesia in these patients, there is a growing interest in the use of platelet function testing, as evidenced by recent clinical guidelines suggesting that physicians should consider using these tests in selected patients.^[14] The value of determining preoperative platelet function is to optimize the timing and safety of early surgery under spinal anesthesia.

Few studies have assessed the effect of early surgery on proximal femur fracture in patients on chronic antiplatelet therapy. Nevertheless, the available evidence shows that patients receiving chronic antiplatelet medications who undergo early surgery present lower postoperative hemoglobin levels (around 1 g/L) than patients in which surgery is delayed, suggesting that patients on antiplatelet therapy experienced a greater amount of blood loss.^[25,26] However, the findings of those studies must be

interpreted cautiously given the relatively small sample sizes (<50 patients) and thus limited statistical power to identify significant and clinically relevant differences. One randomized clinical trial measured platelet function in patients with and without antiplatelet drugs, but did not use these data to determine whether early surgery was indicated or not.^[27]

To our knowledge, the present study is the first randomized clinical trial to assess a strategy based on determining platelet function in order to reduce the time from admission to surgery under spinal anesthesia in patients with femur fracture. In this study, we will assess patient quality of life and also conduct cost-effectiveness and cost-utility analyses to determine the impact of this strategy on these variables. In addition, we will compare the PLTwork and PFA-100 systems to assess their level of agreement. The main limitation of this trial is the lack of treatment blinding. A second limitation is that only an exploratory analysis of secondary outcomes (morbidity and mortality) will be performed.

4. Conclusions

Determining preoperative platelet function in patients on chronic antiplatelet therapy may shorten the time from emergency department admission to surgery with regional anesthesia. This individualized approach may increase the safety of the surgical procedure by minimizing the risk of bleeding and anesthesia-related complications.

Acknowledgments

We thank Ms. Andrea Cervera and Mr. Bradley Londres for editing the manuscript. Dr. Angela Merchan is a PhD candidate in Methodology of Biomedical Research and Public Health Program, Universitat Autònoma de Barcelona, Spain.

Author contributions

Developed the trial design and obtained funding: Martinez-Zapata Maria Jose, Moral Victoria, Rodriguez Mireia, Anaya Rafael, Gil José María, Millán Angélica, Delgado Claudia Erica, Antojioan Rosa María, Vilalta Noèlia, Reguant Francesca.

Revised it critically and approved final version: All authors.

Conceptualization: Moral Victoria.

Data curation: Anaya Rafael, Rodriguez Mireia, Gil José María, Millán Angélica, Vilalta Noèlia, Reguant Francesca, Guilabert Patricia, Blanco Domingo, Merchan-Galvis Angela.

Formal analysis: Martinez-Zapata Maria Jose.

Funding acquisition: Anaya Rafael, Rodriguez Mireia, Gil José María, Vilalta Noèlia, Delgado Claudia Erica, Antonijooan Rosa María, Reguant Francesca, Guilabert Patricia, Martinez-Zapata Maria Jose.

Investigation: Anaya Rafael, Rodriguez Mireia, Gil José María, Moral Victoria, Millán Angélica, Vilalta Noèlia, Delgado Claudia Erica, Antonijooan Rosa María, Reguant Francesca, Guilabert Patricia, Blanco Domingo, Merchan-Galvis Angela, Mateo José, Martinez-Zapata Maria Jose.

Methodology: Delgado Claudia Erica, Antonijooan Rosa María, Merchan-Galvis Angela, Martinez-Zapata Maria Jose.

Project administration: Martinez-Zapata Maria Jose.

Resources: Martinez-Zapata Maria Jose.

Supervision: Martinez-Zapata Maria Jose.

Writing – original draft: Merchan-Galvis Angela, Martinez-Zapata Maria Jose.

Writing – review & editing: Anaya Rafael, Rodriguez Mireia, Gil José María, Moral Victoria, Millán Angélica, Vilalta Noèlia, Delgado Claudia Erica, Antonijoan Rosa María, Reguant Francesca, Guilabert Patricia, Blanco Domingo, Merchán-Galvis Angela, Mateo José, Martínez-Zapata Maria Jose. Martínez-Zapata Maria Jose orcid: 0000-0002-5836-1138.

References

- [1] Clement ND, Aitken SA, Duckworth AD, et al. The outcome of fractures in very elderly patients. *J Bone Joint Surg Br* 2011;93:806–10.
- [2] Brauer CA, Coca-Perraillon M, Cutler DM, et al. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA* 2009;302:1573–9.
- [3] Moran CG, Wenn RT, Sikand M, et al. Early mortality after hip fracture: is delay before surgery important? *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:483–9.
- [4] Franzo A, Francescutti C, Simon G. Risk factors correlated with postoperative mortality for hip fracture surgery in the elderly: a population-based approach. *Eur J Epidemiol* 2005;20:985–91.
- [5] Bentler SE, Liu L, Obrizan M, et al. The aftermath of hip fracture: discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol* 2009;170:1290–9.
- [6] White SM, Griffiths R, Holloway J, et al. Anesthesia for proximal femoral fracture in the UK: first report from the NHS Hip Fracture Anesthesia Network. *Anesthesia* 2010;65:243–8.
- [7] Institute of Health Information. [Annotated statistics: Attention to Hip Fracture in SNS Hospitals]. Madrid: Ministry of Health and Social Policy; 2010. Available 2 July 2018 in: https://www.mssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/Estadisticas_coment_adas_01.pdf.
- [8] Sahota O, Morgan N, Moran CG. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. *Osteoporos Int* 2012;23:917–20.
- [9] AAOS. Management of hip fractures in the elderly evidence-based clinical practice guideline. Adopted by the American Academy of Orthopaedic Surgeons Board of Directors. 2014. Available 2 July 2018 in: <https://www.aaos.org/research/guidelines/hipfxguideline.pdf>.
- [10] National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline [CG124]. Hip fracture: Management. May 2017.
- [11] Soo CG, Della Torre PK, Yolland TJ, et al. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:136.
- [12] Keeling D, Tait RC, Watson H. British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *Br J Haematol* 2016;175:602–13.
- [13] Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, et al. Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur J Anaesthesiol* 2014;31:517–73.
- [14] Vivas D, Roldán I, Ferrandis R, et al. Perioperative and periprocedural management of antithrombotic therapy: consensus document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENECA, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT, and AEU. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018;71:553–64.
- [15] Sierra P, Gómez-Luque A, Llaú JV. Recommendations for perioperative antiplatelet treatment in non-cardiac surgery. Working Group of the Spanish Society of Anaesthesiology-Resuscitation and Pain Therapy, Division of Haemostasis, Transfusion Medicine, and Perioperative Fluid Therapy Update of the Clinical practice guide 2018. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2019;66:18–36.
- [16] Van Waesberghe J, Stevanovic A, Rossaint R, et al. General vs. neuraxial anesthesia in hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2017;17:87.
- [17] McIsaac DI, Wijesundera DN, Huang A, et al. Association of hospital-level neuraxial anesthesia use for hip fracture surgery with outcomes: a population-based cohort study. *Anesthesiology* 2018;128:480.
- [18] Neuman MD, Ellenberg SS, Sieber FE, et al. REGAIN Investigators. Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture (REGAIN): protocol for a pragmatic, international multicenter trial. *BMJ Open* 2016;6:e013473.
- [19] Kowark A, Adam C, Ahrens J, et al. Improve hip fracture outcome in the elderly patient (iHOPE): a study protocol for a pragmatic, multicentre randomised controlled trial to test the efficacy of spinal versus general anesthesia. *BMJ Open* 2018;8:e023609.
- [20] Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of anti-platelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Ann Thorac Surg* 2012;94:1761–81.
- [21] Mahla E, Suarez TA, Bliden KP, et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: the timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:261–9.
- [22] Chan A, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
- [23] Campbell J, Ridgway H, Carville D. Plateletworks: a novel point of care platelet function screen. *Mol Diagn Ther* 2008;12:253–8.
- [24] Ramos-Goñi JM, Pinto-Prades JL, Oppe M, et al. Valuation and modeling of EQ-5D-5L health states using a hybrid approach. *Med Care* 2017;55:e51–8.
- [25] Cox G, Talbot C, Topp K, et al. Clopidogrel and proximal femoral fractures: does timing of surgery affect blood loss and length of admission? A preliminary study prior to multicenter trial. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2009;35:291.
- [26] Yoo HS, Cho YH, Byun YS, et al. Is taking an antiplatelet agent a contraindication for early surgery in displaced femur neck fracture? *Hip Pelvis* 2015;27:173–8.
- [27] Mas-Atance J, Marzo-Alonso C, Matute-Crespo M, et al. Randomised comparative study of early versus delayed surgery in hip-fracture patients on concomitant treatment with antiplatelet drugs. Determination of platelet aggregation, perioperative bleeding and a review of annual mortality. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:240–53.

13 REFERENCIAS

1. Kanis, J. A. et al. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. *J Bone Min. Research* (2002).
2. Elffors, I., Kanis, J. A., Gullberg, B. & Johnell, O. The Variable Incidence of Hip Fracture in Southern Europe: The MEDOS Study. *Osteoporosis Int* vol. 4 (1994).
3. Litwic, A., Edwards, M., Cooper, C. & Dennison, E. Geographic differences in fractures among women. *Women's Health* vol. 8 673–684 Preprint at <https://doi.org/10.2217/whe.12.54> (2012).
4. Alvarez-Nebreda, M. L., Jiménez, A. B., Rodríguez, P. & Serra, J. A. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 42, 278–285 (2008).
5. Etxebarria-Foronda, I. et al. SECOT-GEIOS guidelines in osteoporosis and fragility fracture. An update. *Revista Espanola de Cirugia Ortopedica y Traumatologia* vol. 59 373–393 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.recot.2015.05.007> (2015).
6. Clement, N. D., Aitken, S. A., Duckworth, A. D., McQueen, M. M. & Edinburgh, F. The outcome of fractures in very elderly patients. 93–806 (2011) doi:10.1302/0301-620X.93B6.
7. Kannus, P., Parkkari, J., Siev, H., Heinonen, A. & Vuori, I. Epidemiology of Hip Fractures. *Bone* vol. 18 (1996).
8. Gillespie, W. J. Clinical review Extracts from 'Clinical Evidence' Hip fracture. *BMJ* 321:968-75 (2000).
9. Sahota, O., Morgan, N. & Moran, C. G. The direct cost of acute hip fracture care in care home residents in the UK. *Osteoporosis International* 23, 917–920 (2012).
10. Baumgaertner MR, H. TF. Femoral neck fractures. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
11. Quah, C., Boulton, C. & Moran, C. The influence of socioeconomic status on the incidence, outcome and mortality of fractures of the hip. *J Bone Joint Surg [Br]* 93, 93–801 (2011).
12. White, S. M., Griffiths, R., Holloway, J. & Shannon, A. Anaesthesia for proximal femoral fracture in the UK: First report from the NHS hip fracture anaesthesia network. *Anaesthesia* 65, 243–248 (2010).
13. Dawe, H. Modernising Hip Fracture Anaesthesia. *Open Orthop J* 11, 1190–1199 (2017).
14. Brauer, C. A., Coca-Perrillon, M., Cutler, D. M. & Rosen, A. B. Incidence and mortality of hip fractures in the United States. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 302, 1573–1579 (2009).

15. Moran, C. G., Wenn, R. T., Sikand, M. & Taylor, A. M. COPYRIGHT © 2005 BY THE JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY, INCORPORATED Early Mortality After Hip Fracture: Is Delay Before Surgery Important? www.jbjs.org (2005).
16. Franzo, A., Francescutti, C. & Simon, G. Risk factors correlated with post-operative mortality for hip fracture surgery in the elderly: A population-based approach. *Eur J Epidemiol* 20, 985–991 (2005).
17. Bentler, S. E. et al. The aftermath of hip fracture: Discharge placement, functional status change, and mortality. *Am J Epidemiol* 170, 1290–1299 (2009).
18. Simunovic, N. et al. Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications: Systematic review and meta-analysis. *CMAJ* vol. 182 1609–1616 Preprint at <https://doi.org/10.1503/cmaj.092220> (2010).
19. Nurmi, I., Narinen, A., Lüthje, P. & Tanninen, S. Functional outcome and survival after hip fracture in elderly: A prospective study of 106 consecutive patients. *Journal of Orthopaedics and Traumatology* 5, 7–14 (2004).
20. British Orthopaedic Association THE CARE OF PATIENTS WITH FRAGILITY FRACTURE. www.boa.ac.uk (2007).
21. Griffiths, R. et al. Guideline for the management of hip fractures 2020: Guideline by the Association of Anaesthetists. *Anaesthesia* 76, 225–237 (2021).
22. Hip fracture: management Clinical guideline. www.nice.org.uk/guidance/cg124 (2011).
23. Management of Hip Fractures in Older Adults Evidence-Based Clinical Practice Guideline. <https://www.aaos.org/hipfxcpag> (2021).
24. O'Connor, M. I. & Switzer, J. A. AAOS Clinical Practice Guideline Summary: Management of Hip Fractures in Older Adults. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* vol. 30 E1291–E1296 Preprint at <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-22-00125> (2022).
25. Bhandari, M. & Swiontkowski, M. Management of Acute Hip Fracture. *New England Journal of Medicine* 377, 2053–2062 (2017).
26. Garden, R. S. Reduction and fixation of subcapital fractures of the femur. *Orthop Clin North Am* 5, 683–712 (1974).
27. Espiérrez, C., Martín, M., Rodríguez, H., Sebastián, P. & Cerdón, S. Estudio de la evolución de la hemoglobina y el hematocrito según el tipo de fractura de cadera. *Rev Ortop Traumatol* vol. 1 (2002).
28. Shiga T et al. Is operative delay associates with increased mortality of hip fracture patients? Systematic review, meta-analysis and metaregression. *55:3*, 146-154 (2008).

29. Khan, S. K., Kalra, S., Khanna, A., Thiruvengada, M. M. & Parker, M. J. Timing of surgery for hip fractures: A systematic review of 52 published studies involving 291,413 patients. *Injury* vol. 40 692–697 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.injury.2009.01.010> (2009).
30. Borges, F. K. et al. Accelerated surgery versus standard care in hip fracture (HIP ATTACK): an international, randomised, controlled trial. *The Lancet* 395, 698–708 (2020).
31. Griffiths, R. et al. Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* vol. 67 85–98 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06957.x> (2012).
32. Fragility fracture network. Guide to the formation of national Fragility Fracture Networks Fragility Fracture Network. (2018).
33. Roche, J. J. W., Wenn, R. T., Sahota, O. & Moran, C. G. Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people: Prospective observational cohort study. *Br Med J* 331, 1374–1376 (2005).
34. Warlo, E. M. K., Arnesen, H. & Seljeflot, I. A brief review on resistance to P2Y12 receptor antagonism in coronary artery disease. *Thrombosis Journal* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12959-019-0197-5> (2019).
35. Ardeshtna, D. et al. The dilemma of aspirin resistance in obese patients. *Ann Transl Med* 7, 404–404 (2019).
36. Baigent, C. & Holmes, M. v. Variability in aspirin efficacy: All in the genes? *European Heart Journal* vol. 40 3393–3396 Preprint at <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz456> (2019).
37. Godier, A. et al. Management of antiplatelet therapy for non elective invasive procedures of bleeding complications: proposals from the French working group on perioperative haemostasis (GIHP), in collaboration with the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (SFAR). *Anaesth Crit Care Pain Med* 38, 289–302 (2019).
38. Llau, J. v. et al. Manejo de los anticoagulantes orales de acción directa en el período perioperatorio y técnicas invasivas. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 59, 321–330 (2012).
39. Vivas, D. et al. Perioperative and Periprocedural Management of Antithrombotic Therapy: Consensus Document of SEC, SEDAR, SEACV, SECTCV, AEC, SECPRE, SEPD, SEGO, SEHH, SETH, SEMERGEN, SEMFYC, SEMG, SEMICYUC, SEMI, SEMES, SEPAR, SENEC, SEO, SEPA, SERVEI, SECOT and AEU. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* 71, 553–564 (2018).

40. Ferraris, V. A. et al. 2012 update to the society of thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having cardiac and noncardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 94, 1761–1781 (2012).
41. Sierra, P. et al. Recommendations for perioperative antiplatelet treatment in non-cardiac surgery. Working Group of the Spanish Society of Anaesthesiology-Resuscitation and Pain Therapy, Division of Haemostasis, Transfusion Medicine, and Perioperative Fluid Therapy. Update of the Clinical practice guide 2018. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 66, 18–36 (2019).
42. Keeling, D., Tait, R. C., Watson, H. & British Committee of Standards for Haematology. Peri-operative management of anticoagulation and antiplatelet therapy. *British Journal of Haematology* vol. 175 602–613 Preprint at <https://doi.org/10.1111/bjh.14344> (2016).
43. Pailleret, C. et al. A retrospective comparison between delayed and early hip fracture surgery in patients taking clopidogrel: same total bleeding but different timing of blood transfusion. *Int Orthop* 41, 1839–1844 (2017).
44. Chechik, O. et al. The effect of clopidogrel and aspirin on blood loss in hip fracture surgery. *Injury* 42, 1277–1282 (2011).
45. Zehir, S., Zehir, R. & Sarak, T. Early surgery is feasible in patients with hip fractures who are on clopidogrel therapy. *Acta Orthop Traumatol Turc* 49, 249–254 (2015).
46. Ueoka, K. et al. The influence of pre-operative antiplatelet and anticoagulant agents on the outcomes in elderly patients undergoing early surgery for hip fracture. *Journal of Orthopaedic Science* 24, 830–835 (2019).
47. Doleman, B. & Moppett, I. K. Is early hip fracture surgery safe for patients on clopidogrel? Systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Injury* 46, 954–962 (2015).
48. Soo, C. G. K. M., Torre, P. K. D., Yolland, T. J. & Shatwell, M. A. Clopidogrel and hip fractures, is it safe? A systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskeletal Disorders* vol. 17 Preprint at <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0988-9> (2016).
49. Yang, Z. et al. Is hip fracture surgery safe for patients on antiplatelet drugs and is it necessary to delay surgery? A systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res* 15, (2020).
50. Guay, J., Parker, M. J., Gajendragadkar, P. R. & Kopp, S. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* vol. 2016 Preprint at <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000521.pub3> (2016).
51. van Waesberghe, J., Stevanovic, A., Rossaint, R. & Coburn, M. General vs. neuraxial anaesthesia in hip fracture patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 17, (2017).

52. McIsaac, D. I., Wijeyesundera, D. N., Huang, A., Bryson, G. L. & van Walraven, C. Association of hospital-level neuraxial anesthesia use for hip fracture surgery with outcomes. *Anesthesiology* 128, 480–491 (2018).
53. O'Donnell, C. M. et al. Perioperative outcomes in the context of mode of anaesthesia for patients undergoing hip fracture surgery: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* vol. 120 37–50 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2017.09.002> (2018).
54. Pu, X. & Sun, J. M. General anesthesia vs spinal anesthesia for patients undergoing total-hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine* 98, e14925 (2019).
55. Li, T. et al. Comparison of regional with general anaesthesia on postoperative delirium (RAGA-delirium) in the older patients undergoing hip fracture surgery: Study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open* 7, (2017).
56. Kowark, A. et al. Improve hip fracture outcome in the elderly patient (iHOPE): A study protocol for a pragmatic, multicentre randomised controlled trial to test the efficacy of spinal versus general anaesthesia. *BMJ Open* 8, (2018).
57. Neuman, M. D. et al. Regional versus General Anesthesia for Promoting Independence after Hip Fracture (REGAIN): protocol for a pragmatic, international multicentre trial. *BMJ Open* 6, 13473 (2016).
58. Neuman, M. D. et al. Spinal Anesthesia or General Anesthesia for Hip Surgery in Older Adults. *New England Journal of Medicine* 385, 2025–2035 (2021).
59. Li, T. et al. Effect of Regional vs General Anesthesia on Incidence of Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: The RAGA Randomized Trial. *JAMA - Journal of the American Medical Association* 327, 50–58 (2022).
60. White, S. M. et al. Secondary analysis of outcomes after 11,085 hip fracture operations from the prospective UK Anaesthesia Sprint Audit of Practice (ASAP-2). *Anaesthesia* vol. 71 506–514 Preprint at <https://doi.org/10.1111/anae.13415> (2016).
61. Moppett, I. K., White, S., Griffiths, R. & Buggy, D. Tight intra-operative blood pressure control versus standard care for patients undergoing hip fracture repair - Hip Fracture Intervention Study for Prevention of Hypotension (HIP-HOP) trial: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 18, (2017).
62. Harrop-Griffiths, W. et al. Regional anaesthesia and patients with abnormalities of coagulation: The Association of Anaesthetists of Great Britain & Ireland the Obstetric Anaesthetists' Association Regional Anaesthesia UK. *Anaesthesia* 68, 966–972 (2013).

63. Makito, K. et al. Spinal epidural hematoma and abscess after neuraxial anesthesia: a historical cohort study using the Japanese Diagnosis Procedure Combination database. *Canadian Journal of Anesthesia* 68, 42–52 (2021).
64. Sanders, R. A., Bendel, M. A., Moeschler, S. M. & Mauck, W. D. Epidural Hematoma Following Interlaminar Epidural Injection in Patient Taking Aspirin. *Reg Anesth Pain Med* 43, 310–312 (2018).
65. Kietai, S. et al. Regional anaesthesia in patients on antithrombotic drugs: Joint ESAIC/ESRA guidelines. *Eur J Anaesthesiol* 39, 100–132 (2022).
66. Narouze, S. et al. *Interventional Spine and Pain Procedures in Patients on Antiplatelet and Anticoagulant Medications (Second Edition): Guidelines from the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy, the American Academy of Pain Medicine, the International Neuromodulation Society, the North American Neuromodulation Society, and the World Institute of Pain.* *Regional Anesthesia and Pain Medicine* vol. 43 225–262 Preprint at <https://doi.org/10.1097/AAP.0000000000000700> (2018).
67. Kozek-Langenecker, S. A. et al. Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology* vol. 34 332–395 Preprint at <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630> (2017).
68. Mahla, E. et al. Platelet function measurement-based strategy to reduce bleeding and waiting time in clopidogrel-treated patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: The timing based on platelet function strategy to reduce clopidogrel-associated bleeding related to CABG (TARGET-CABG) study. *Circ Cardiovasc Interv* 5, 261–269 (2012).
69. Lordkipanidzé, M. Platelet function tests. *Semin Thromb Hemost* 42, 258–267 (2016).
70. Sibbing, D. et al. Clopidogrel response status assessed with Multiplate point-of-care analysis and the incidence and timing of stent thrombosis over six months following coronary stenting. *Thromb Haemost* 103, 151–159 (2010).
71. Jin, H. Y. et al. High post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay predicts long-term clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction who underwent primary coronary stenting. *Int J Cardiol* 167, 1877–1881 (2013).
72. Rosafio, F. et al. Platelet Function Testing in Patients with Acute Ischemic Stroke: An Observational Study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 26, 1864–1873 (2017).
73. Lim, S. T. et al. Platelet function testing in transient ischaemic attack and ischaemic stroke: A comprehensive systematic review of the literature. *Platelets*

- vol. 26 402–412 Preprint at <https://doi.org/10.3109/09537104.2015.1049139> (2015).
74. Mishra, P. et al. The role of point-of-care assessment of platelet function in predicting postoperative bleeding and transfusion requirements after coronary artery bypass grafting. *Ann Card Anaesth* 18, 45–51 (2015).
 75. Mahla, E., Tantry, U. S., Schoerghuber, M. & Gurbel, P. A. Platelet Function Testing in Patients on Antiplatelet Therapy before Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 1263–1276 Preprint at <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003541> (2020).
 76. Thaler, H. W., Frisee, F. & Korninger, C. Platelet aggregation inhibitors, platelet function testing, and blood loss in hip fracture surgery. *Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care* 69, 1217–1220 (2010).
 77. Ranucci, M. & Simioni, P. Point-of-Care Tests for Severe Hemorrhage 123 A Manual for Diagnosis and Treatment.
 78. Ranucci, M. et al. Multiple electrode whole-blood aggregometry and bleeding in cardiac surgery patients receiving thienopyridines. *Annals of Thoracic Surgery* 91, 123–129 (2011).
 79. Petricevic, M. et al. Bleeding risk assessment using multiple electrode aggregometry in patients following coronary artery bypass surgery. *J Thromb Thrombolysis* 35, 31–40 (2013).
 80. Lee, L. O. et al. Risk of epidural hematoma after neuraxial techniques in thrombocytopenic parturients a report from the multicenter perioperative outcomes group. *Anesthesiology* 126, 1053–1064 (2017).
 81. Bernstein, J. et al. Neuraxial Anesthesia in Parturients with Low Platelet Counts. *Anesth Analg* 123, 165–167 (2016).
 82. Herman, J. A., Urits, I., Kaye, A. D., Urman, R. D. & Viswanath, O. Thrombocytopenia and neuraxial anesthesia: Are there platelet count thresholds? *J Clin Anesth* 63, (2020).
 83. Bauer, M. E. et al. Lumbar neuraxial procedures in thrombocytopenic patients across populations: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* 61, (2020).
 84. van Veen, J. J., Nokes, T. J. & Makris, M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *British Journal of Haematology* vol. 148 15–25 Preprint at <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2009.07899.x> (2010).
 85. Rafael, A. et al. Evaluation of a strategy to shorten the time to surgery in patients on antiplatelet therapy with a proximal femur fracture (AFFEcT Study): Study

- protocol for a multicenter randomized controlled clinical trial. *Medicine* 98, e15514 (2019).
86. Chan, A. W. et al. SPIRIT 2013 statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Annals of Internal Medicine* vol. 158 200–207 Preprint at <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583> (2013).
 87. Matharu, G. S. et al. The influence of mode of anaesthesia on perioperative outcomes in people with hip fracture: a prospective cohort study from the National Hip Fracture Database for England, Wales and Northern Ireland. *BMC Med* 20, (2022).
 88. van Werkum, J. W. et al. A comparison between the Plateletworks™-assay and light transmittance aggregometry for monitoring the inhibitory effects of clopidogrel. *Int J Cardiol* 140, 123–126 (2010).
 89. Campbell, J., Ridgway, H. & Carville, D. Plateletworks® A Novel Point of Care Platelet Function Screen. *Mol Diag Ther* vol. 12 (2008).
 90. Mammen, E. R. et al. PFA-100™ System: A New Method for Assessment of Platelet Dysfunction. *SEMINARS IN THROMBOSIS AND HEMOSTASIS* vol. 24 (1998).
 91. Favaloro, E. J. Clinical utility of the PFA-100. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* vol. 34 709–733 Preprint at <https://doi.org/10.1055/s-0029-1145254> (2008).
 92. Cattaneo, M. & Ortel-, T. L. Platelet function analyzer (PFA)-100 closure time in the evaluation of platelet disorders and platelet function. (2001).
 93. Harrison, P. et al. Screening for aspirin responsiveness after transient ischemic attack and stroke: Comparison of 2 point-of-care platelet function tests with optical aggregometry. *Stroke* 36, 1001–1005 (2005).
 94. Nagrebetsky, A., Al-Samkari, H., Davis, N. M., Kuter, D. J. & Wiener-Kronish, J. P. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *British Journal of Anaesthesia* vol. 122 19–31 Preprint at <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.010> (2019).

