UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO-EMILIA

FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Scienze Biomediche Metaboliche e Neuroscienze

Struttura complessa di Geriatria

Direttore: Prof. Marco Bertolotti

TESI DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

RUOLO DELLA FRAGILITA' NEGLI OUTCOME POST-OPERATORI DELL'ANZIANO CON FRATTURA DI FEMORE

Relatore: Prof.ssa Chiara Mussi

Correlatore: Dott. Lorenzo Luppi

Candidato:

Paolo Petrelli

Anno Accademico 2025/2026

SOMMARIO

ABSTRACT 5

1. INTRODUZIONE 7

1.1 Fragilità 8

1.1.1 Clinical Frailty Scale 9

1.1.2 Prevenzione della fragilità 10

1.2 Cadute nell'anziano 11

1.2.1 Fattori di rischio 12

1.2.2 Prevenzione delle cadute 13

1.3 Frattura di Femore Prossimale 14

1.3.1 Definizione 15

1.3.2 Epidemiologia 15

1.3.3 Anatomia del Femore e Articolazione Coxo-Femorale 17

1.3.4 Vascolarizzazione della Testa del Femore 19

1.3.5 Osteoporosi 20

1.3.6 Classificazione delle Fratture di Femore Prossimale 22

1.3.7 Quadro clinico 26

1.3.8 Trattamento Chirurgico 27

2. Gestione Ospedaliera Peri-Operatoria 30

2.1 Modello Ortogeriatrico 30

2.2 Valutazione Multidimensionale Geriatrica 32

2.3 Tempi Chirurgici 33

2.4 Gestione del Dolore 33

2.4.1 Tecniche di Anestesia 34

2.4.2 Gestione farmacologica del dolore 35

3. Delirium 37

3.1 Definizione 37

3.2 Eziologia 37

3.3 Fisiopatologia 38

3.4 Diagnosi 39
3.5 Trattamento e Prevenzione 41
3.5.1 Trattamento non farmacologico 41
3.5.2 Trattamento farmacologico 42
4. SCOPO DELLO STUDIO 44
5. MATERIALI E METODI 45
6. ANALISI STATISTICA 46
7. RISULTATI 47
7.1 Distribuzione di CFS nella popolazione in studio 47
7.2 Profilo clinico basale per categorie di CFS 48
7.3 Outcome Ospedalieri Precoci 49
7.4 Modelli di Outcome aggiustati 51
7.5 Mortalità al follow-up 52
7.6 Recupero Funzionale a 6 mesi 53
7.7 Eventi clinici entro 6 mesi 54
7.8 Completezza del follow-up 55
8. DISCUSSIONE 56
9. CONCLUSIONI 59
BIBLIOGRAFIA 60

ABSTRACT

Titolo: RUOLO DELLA FRAGILITA' NEGLI OUTCOME POST-OPERATORI DELL'ANZIANO CON FRATTURA DI FEMORE

Introduzione: L'individuazione e la gestione dei pazienti anziani fragili sono concetti fondamentali nel trattamento delle fratture di femore prossimale in geriatria. Una buona integrazione di queste nozioni nel Modello Ortogeriatrico contribuisce al miglioramento della qualità di vita e degli Outcome dei pazienti anziani.

Obiettivi: In questo studio sono stati individuati e valutati i principali Outcome post-operatori dei pazienti anziani trattati per frattura di femore prossimale, stratificando i pazienti in base al loro stato di fragilità, il quale è stato rappresentato utilizzando la Clinical Frailty Scale (CFS) e comprendendo gli altri parametri utilizzati nella Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD).

Materiali e Metodi: I pazienti sono stati arruolati presso il reparto di Geriatria dell'Ospedale Civile di Baggiovara nel periodo Aprile 2026–Luglio 2026 (N=576; Uomini: 146 (25,3%); Donne: 430 (74,7%)). Per la valutazione degli Outcome post-operatori i pazienti sono stati suddivisi in quattro categorie sulla base del valore individuato di CFS, in particolare le categorie prese in considerazione sono: pazienti "Fit" (CFS <= 3); pazienti "Pre-Fragili" (CFS = 4); pazienti "Fragili" (CFS = 5 o 6); pazienti "Estremamente Fragili" (CFS >= 7). Per ognuna di queste categorie sono stati valutati degli Outcome Ospedalieri Precoci, tra cui Delirium, Complicanze cardiovascolari, Infezioni Perioperatorie e Numero di Trasfusioni Eseguite. Inoltre, sono stati presi in considerazione il Tempo all'Inizio della Fisioterapia e il Tempo alla Prima Verticalizzazione, in giorni. In ultimo sono stati valutati la Mortalità al Follow-up, Il Recupero Funzionale a sei mesi e i valori di ADL e IADL a sei mesi.

Risultati: Il primo risultato osservato è che all'aumentare dell'indice di fragilità anche l'età media dei pazienti aumenta, in particolare nel gruppo di pazienti "Fit" (CFS 1-3; età: 80,4 ± 7,0) rispetto alle altre categorie di pazienti (CFS 7-9; età: 86,6 ± 7,1). I parametri valutati nella VMD peggiorano progressivamente all'aumentare del valore di CFS e anche la prevalenza di Demenza subisce un netto aumento (CFS 1-3, 7/113 (6,2%); CFS 7-9, 75/104 (72,1%)). Per quanto riguarda gli Outcome Ospedalieri Precoci, il risultato principale vede l'incidenza di Delirium aumentare nettamente con la fragilità (CFS 1-3, 12/130 (9,2%); CFS 7-9, 64/107 (59,8%); p Holm = 0,014); aggiustando l'analisi per Età, Sesso, Comorbidità e Demenza, ogni punto aggiuntivo di CFS risulta essere associato ad un OR per Delirium maggiore del 37%. Anche il numero di Trasfusioni è associato all'aumento di valore di CFS (CFS 1-3, 75/122(61,5%); CFS 7-9, 85/102 (83,3%); OR per +1 CFS = 1,19 (1,06-1,33); p Holm = 0,012). Il Tempo alla Prima Verticalizzazione risulta aumentare progressivamente all'aumentare del valore di CFS (CFS 1-3, 2,58 ± 1,31; CFS 7-9, 3,07 ± 1,64; p Holm = 0,028). Se valutiamo la mortalità, il dato maggiore è l'aumento della Mortalità a Sei Mesi nei gruppi di pazienti "Fragili" ed "Estremamente Fragili", nonostante il comunque basso numero di eventi (CFS 1-3, 0/60 (0,0%); CFS 5–6 e CFS 7-9, 15/117(26,3%); OR grezzo per +1 CFS = 1,83 (1,25-2,69); p Holm = 0,008). Per quanto

riguarda il Recupero Funzionale a sei mesi, si nota una significativa riduzione del valore di ADL a 6 mesi all'aumentare della fragilità (-0,27 per +1 CFS; p = 0,029).

Conclusioni: La fragilità ha un impatto importante sulla qualità di vita dei pazienti anziani con frattura di femore prossimale, sia per quanto riguarda l'incidenza delle complicanze ospedaliere come il Delirium, sia per quanto riguarda la qualità e le tempistiche della Fisioterapia e del Recupero della funzionalità. È quindi molto importante tenere in considerazione come obiettivo sanitario l'attuare strategie di prevenzione della fragilità nella popolazione anziana e migliorare il più possibile le condizioni dei pazienti che già mostrano caratteristiche di fragilità.

1. INTRODUZIONE

La frattura di femore prossimale è un evento molto comune nella popolazione anziana. Con l'intensificarsi dell'invecchiamento globale, il numero di pazienti colpiti aumenta di anno in anno, rendendo sempre più rilevanti le questioni legate all'assistenza clinica, alla prevenzione e al trattamento. Essendo una delle prime dieci cause di perdita della mobilità e riduzione dell'aspettativa di vita negli anziani, viene definita anche l'"ultima frattura" della vita ed è estremamente dannosa.[1]

Per un paziente anziano, una frattura prossimale di femore rappresenta spesso un evento che cambia la vita, privandolo della propria autosufficienza, già potenzialmente compromessa. Entro 1 anno da una frattura dell'anca, solo il 40–60% dei pazienti anziani riacquista il livello di mobilità e la capacità di svolgere le attività della vita quotidiana precedenti alla frattura.[2]

Il brusco aumento del rischio di insorgenza di frattura di femore prossimale che si ha all'aumentare dell'età è dovuto principalmente a due fattori, ovvero la riduzione della densità di massa ossea del femore prossimale e l'aumento della frequenza di cadute del paziente anziano.[3]

Nelle donne, la velocità di perdita del tessuto osseo e le cadute sono più frequenti rispetto agli uomini della stessa età. Inoltre, le donne vivono più a lungo; di conseguenza, tre quarti delle fratture di femore si verificano nel sesso femminile.

Rappresentando un evento così comune e una causa importante di perdita di autonomia e di mortalità, è fondamentale utilizzare un adeguato approccio gestionale che coinvolga più specialisti e figure professionali, in primis il geriatra, ma comprendendo anche l'ortopedico, l'anestesista, il fisiatra, gli infermieri e gli operatori sociosanitari.

La gestione clinica dovrebbe avere come obiettivo il miglioramento globale della condizione del paziente; perciò, sono necessari un'adeguata terapia del dolore, una gestione idrica bilanciata, la prevenzione del delirium e la scelta del trattamento operatorio basata sulle comorbilità, sulle richieste individuali e sull'età biologica piuttosto che su quella cronologica.[2]

Inoltre, un'adeguata gestione del dolore è di primaria importanza sia prima che dopo l'intervento. Vi sono evidenze che suggeriscono che un dolore non ben controllato nel periodo post-operatorio sia correlato a complicanze significative, tra cui infezioni e tromboembolismo. È stato dimostrato che il sollievo dal dolore negli anziani è più difficile rispetto ai giovani a causa di malattie e farmaci concomitanti, differente farmacocinetica e farmacodinamica, ridotta riserva fisiologica, diversa risposta al dolore e difficoltà nella valutazione del dolore stesso.[4]

1.1 Fragilità

La fragilità può essere definita come uno stato di vulnerabilità causato dal declino cumulativo di diversi sistemi fisiologici durante la vita. Piccoli eventi stressanti, come un'infezione lieve o un cambio farmacologico, possono provocare un drastico e sproporzionato peggioramento dello stato di salute, portando a cadute, delirio e disabilità.[5]

Sebbene esistano diverse interpretazioni della fragilità, in ambito clinico prevalgono due modelli concettuali principali: la fragilità come sindrome e la fragilità come accumulo di deficit. Entrambe le prospettive mostrano una prevalenza crescente con l'avanzare dell'età e rappresentano solidi fattori predittivi di esiti di salute sfavorevoli, pur individuando gruppi differenti di soggetti all'interno della popolazione "fragile".

Il modello della sindrome clinica (Fenotipo di Fried) interpreta la fragilità fisica come una sindrome clinica guidata da alterazioni metaboliche e da una ridotta capacità di risposta agli eventi stressanti. Il fenotipo descritto da Fried è distinto dai concetti di comorbidità e disabilità, e si manifesta attraverso cinque parametri distintivi:

- Affaticamento ed esaustione
- Debolezza muscolare
- Lentezza nella deambulazione
- Ridotta attività fisica
- Perdita di peso involontaria

La gravità della condizione viene definita sulla base dei criteri soddisfatti:

- Fit: 0 criteri
- Pre-fragile: 1–2 criteri
- Fragile: 3–5 criteri

La presenza di tutti e cinque i criteri rappresenta un punto di svolta critico: in questa fase la mortalità subisce un forte incremento, mentre la possibilità di invertire lo stato di fragilità si riduce drasticamente.

Il modello dello stato clinico (Indice di accumulo di deficit) definisce la fragilità come uno stato globale di vulnerabilità, derivante dal progressivo accumularsi di deficit di salute con il passare degli anni. La scelta delle variabili da monitorare dipende dai dati e dal contesto di analisi (es. indagini di popolazione, Valutazione Geriatrica Multidimensionale o biomarcatori) e può spaziare tra diagnosi patologiche, parametri cognitivi, limitazioni funzionali, stato nutrizionale e valori di laboratorio.

La misura della fragilità viene calcolata tramite l'Indice di Fragilità (Frailty Index), espresso come il rapporto tra il numero di deficit rilevati e il totale di quelli analizzati (per una stima attendibile è consigliabile valutare almeno 30 deficit). In letteratura clinica, valori di Frailty Index superiori a 0,70 si riscontrano in meno dell'1% della popolazione: una soglia così elevata indica un carico compromesso che pone a diretto rischio la sopravvivenza del paziente.[6]

In base al valore numerico risultante da questo rapporto, si possono definire quattro categorie di pazienti:

- Paziente Fit: da 0 a 0.12
- Paziente con fragilità lieve: da 0.13 a 0.24
- Paziente con fragilità moderata: da: 0.25 a 0.36
- Paziente con fragilità severa: superiore a 0.36

1.1.1 Clinical Frailty Scale

Gli individui fragili vanno incontro a tassi più elevati di esiti avversi. Di conseguenza, valutare la fragilità nelle prime fasi del percorso di cura è essenziale al fine di identificare i pazienti più vulnerabili. La misurazione della fragilità è fondamentale per guidare l'assistenza al paziente, poiché aiuta i medici a determinare quali interventi avranno maggiori probabilità di essere benefici e quali potrebbero essere più dannosi per particolari individui, come ad esempio trattamenti medici più aggressivi.

La Clinical Frailty Scale è uno strumento di valutazione della fragilità basato sul giudizio clinico sviluppato per il Canadian Study of Health and Aging. In tale contesto, riassumeva i risultati di una Valutazione Multidimensionale Geriatrica, facilitando la discussione sull'impatto della fragilità quando le valutazioni venivano condotte da medici e infermieri provenienti da diverse discipline. La CFS valuta domini specifici tra cui comorbilità, funzione e cognizione per generare un punteggio di fragilità che va da 1 (molto in forma) a 9 (malato terminale). Nonostante la CFS sia comunemente utilizzata sia nella ricerca che nella pratica clinica, ad oggi non esiste una sintesi strutturata del suo utilizzo.[7]

- Nelle prime tre categorie, il paziente può essere considerato tutto sommato Fit
- La quarta e la quinta categoria rappresentano lo stato di un paziente in condizione pre-fragile
- La sesta e la settima categoria descrivono un paziente moderatamente o molto fragile
- L'ottava categoria descrive un paziente in condizione di fragilità estrema
- L'ultima categoria fa riferimento alla presenza di una condizione terminale



Figura 1: Illustrazione della Clinical Frailty Scale utilizzata nella pratica clinica.

1.1.2 Prevenzione della fragilità

L'attività fisica gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione e nella gestione della fragilità. Quando il corpo si muove poco, aumenta il rischio di sviluppare malattie croniche come disturbi cardiovascolari, diabete di tipo 2, depressione e demenza. Con il passare del tempo, l'inattività porta inevitabilmente a una perdita di forza muscolare e di mobilità, che sono tra i principali indicatori usati per valutare il livello di fragilità di una persona.

In questo quadro, le cadute rappresentano spesso l'evento critico che spezza un equilibrio già precario, accelerando il declino delle riserve funzionali dell'organismo. È per questa ragione che le linee guida internazionali raccomandano agli anziani di praticare un allenamento multicomponente, capace di combinare sia esercizi di forza per sostenere i muscoli, sia esercizi dedicati al miglioramento dell'equilibrio.

Gli esercizi di resistenza, o di forza, svolgono un ruolo cruciale nel contrastare la sarcopenia. Allenare i muscoli contro una resistenza non solo ne rafforza la struttura, ritardando l'invecchiamento fisico, ma si riflette anche in una maggiore autonomia quotidiana: migliorano la postura, l'equilibrio, la velocità di camminata e la

resistenza generale, riducendo sia il rischio di cadute sia la mortalità per qualsiasi causa. In più, questo tipo di attività stimola il tessuto osseo, aumentando la densità minerale e proteggendo da osteoporosi e fratture.

A questi benefici si affiancano quelli offerti dagli esercizi di equilibrio e funzionali, che risultano essere i più efficaci in assoluto nel prevenire gli incidenti e le cadute.

Infine, il movimento produce effetti straordinari anche sulla salute mentale e cognitiva. L'esercizio aerobico incrementa il flusso di sangue e l'ossigenazione al cervello, favorendo modifiche strutturali positive nell'ippocampo, l'area responsabile della memoria e dell'orientamento.

Anche l'alimentazione gioca un ruolo fondamentale nel prevenire e contrastare la fragilità, a partire dall'apporto proteico, essenziale per stimolare la sintesi muscolare e prevenire la sarcopenia. Una dieta ricca di proteine si riflette in una migliore funzionalità fisica quotidiana; tuttavia, molti anziani assumono quantità inferiori alla dose giornaliera raccomandata standard, che spesso non basta a preservare la massa muscolare.

Oltre alle proteine, anche il bilancio calorico complessivo richiede un'attenzione particolare. Tra i 40 e i 70 anni il consumo energetico cala di circa il 25%, ma ridurre eccessivamente l'apporto di calorie porta a perdita di peso, riduzione muscolare e disabilità. In media, un anziano necessita di 25 kcal per chilogrammo al giorno per il solo fabbisogno a riposo, quota che sale a circa 32,5 kcal/kg considerando una normale attività quotidiana; scendere al di sotto delle 21–25 kcal/kg aumenta in modo significativo il rischio di fragilità.[8]

1.2 Cadute nell’anziano

Nelle persone anziane, le cadute rappresentano una causa primaria di morbilità, mortalità e decadimento dello stato di salute psicofisico. A livello clinico, tali eventi determinano fratture, traumi e l'insorgenza della "sindrome post-caduta", caratterizzata da paura dell'impatto e conseguente immobilizzazione volontaria. L'incidenza è elevata: interessa ogni anno un terzo degli ultrasessantacinquenni (con il 10% di cadute multiple) e raggiunge il 50% tra gli ultraottantenni.[9]

L'impatto delle cadute si estende ben oltre il singolo individuo, generando gravi ripercussioni socioeconomiche e una notevole pressione sui sistemi sanitari, sia a causa dei costi diretti legati al ricovero e ai trattamenti eseguiti, sia per il carico indiretto dovuto alla disabilità e alla necessità di assistenza.

1.2.1 Fattori di rischio

In letteratura sono presenti numerosi studi volti a raccogliere i fattori di rischio più rilevanti nel contesto delle cadute nel paziente anziano. Un concetto fondamentale è che nel loro insieme i fattori di rischio non sono statici, ma interagiscono tra di loro, rendendo il loro impatto sui pazienti dinamico e non del tutto prevedibile. Come caratteristiche generali possiamo indicare che l'incidenza delle cadute aumenta con l'età e che le donne in media tendono a cadere più frequentemente rispetto agli uomini, nonostante l'incidenza di cadute fatali sia più alta nel sesso maschile, probabilmente perché gli uomini, anche anziani, sono meno propensi a rivolgersi ai servizi di assistenza sanitaria e tendono a svolgere attività più rischiose che li espone a cadute più impattanti.[10]

Tra gli altri fattori di rischio rilevanti si ritrovano sicuramente alcune condizioni croniche, le poli-farmaco terapie, alterazioni delle funzioni cognitive e patologie psichiatriche e infine alcuni fattori comportamentali che riguardano l'attività fisica e lo stile di vita.

Patologie Croniche

Tra le varie condizioni croniche, le malattie neurodegenerative sicuramente hanno un importantissimo impatto sul rischio di caduta: anche nelle prime fasi di queste, infatti, possono esserci alterazioni della marcia e delle funzioni cognitive, che rendono più difficoltosa la deambulazione fisiologica. Il rischio di caduta è infatti notoriamente più elevato nei pazienti con demenza, e il numero di cadute è direttamente proporzionale alla gravità dei disturbi cognitivi.[11]

Anche altre condizioni come le malattie cardiovascolari possono aumentare il rischio di caduta, anche se non c'è ancora un chiaro consenso in letteratura su quanto questo sia dovuto alla patologia in sé o se sia dovuto all'associazione delle condizioni cardiovascolari con il declino delle funzioni cognitive. L'ipotensione ortostatica è una condizione spesso presente nei pazienti anziani e può sicuramente contribuire al rischio di cadere in ambiente domestico, ma la conferma sperimentale può risultare difficoltosa considerando che si tratta di una condizione intermittente.[12]

Terapia Farmacologica

L'utilizzo di quattro o più farmaci e alcune tipologie specifiche di farmaci aumentano in modo notevole il rischio di caduta. Particolari attenzioni vanno date alle terapie con farmaci psicoattivi come antipsicotici, sedativi, antidepressivi e oppioidi, molto frequentemente presenti nelle terapie dei pazienti anziani. Anche tutti i farmaci antipertensivi come diuretici, beta-bloccanti e farmaci vasodilatatori devono essere attenzionati poiché aumentano il rischio di ipotensione ortostatica. Altri farmaci associati al rischio di caduta sono i miorilassanti e gli antistaminici.

Fattori Comportamentali

Un fattore di rischio molto importante è la mancanza di attività fisica quotidiana, la quale è fondamentale per la salute del sistema muscolo-scheletrico e per prevenire il declino funzionale che sopraggiunge con l'aumentare dell'età.

Funzioni sensitive e neuromuscolari, equilibrio e mobilità

Tra le funzioni sensitive e neuromuscolari che se alterate provocano un aumento del rischio di caduta troviamo i problemi di vista, la sensitività periferica e la debolezza muscolare. I problemi di vista che molto frequentemente si riscontrano nella popolazione anziana sono la riduzione dell'acuità visiva, della sensibilità al contrasto e della percezione del movimento, molto spesso causate da condizioni come presbiopia, cataratta, glaucoma e degenerazione maculare.[13]

Le afferenze sensoriali periferiche possono essere alterate anche nei pazienti anziani che non hanno patologie degenerative. La propriocezione si riduce a causa della degenerazione assonale e alla diminuzione della densità delle fibre sensitive. Perdendo, anche parzialmente, la propriocezione, i pazienti hanno molta più difficoltà a camminare in ambienti dove l'illuminazione risulta insufficiente, aumentando quindi il rischio di cadere.[14]

In ultimo, i pazienti anziani perdono dall' 1 al 2% della massa muscolare e della forza ogni anno. Questo fenomeno è molto più frequente nel sesso femminile, in particolare nelle donne che superano i sessanta anni d'età, rappresentando probabilmente uno dei motivi per cui l'incidenza delle cadute è maggiore tra le donne.

L'equilibrio e la mobilità sono quindi due funzioni fondamentali nel mantenimento dell'autonomia funzionale nei pazienti anziani. Maggiore è il deficit che il paziente presenta in queste due funzioni, maggiore sarà il rischio di caduta.

1.2.2 Prevenzione delle cadute

L'identificazione dei fattori di rischio attraverso l'esame obiettivo è fondamentale per decidere quali interventi preventivi individuali sono da perseguire, soffermandosi in particolar modo sull'esame obiettivo neurologico per valutare l'equilibrio, la coordinazione motoria, la forza, le funzioni sensoriali e le funzioni cognitive.

Gli strumenti clinici di valutazione principali che vengono utilizzati per identificare eventuali deficit di queste funzioni possono essere divisi in due categorie: la categoria dei test a performance singola, che comprende il test di velocità della marcia e il test di portata funzionale (Functional Reach Test); la categoria dei test di

performance multidimensionale, che comprende il test Timed Up and Go, il test di equilibrio di Berg e il miniBEST test.

Come abbiamo visto in precedenza, le cadute nella popolazione anziana sono eventi multifattoriali, per cui gli interventi di prevenzione possono essere e spesso sono multipli, teoricamente potremmo trovare un intervento di prevenzione per ognuno dei fattori di rischio discussi nel capitolo precedente, ma in realtà alcuni di questi fattori di rischio sono non modificabili, come l'età e il sesso. In letteratura sono presenti numerose review e metanalisi che analizzano l'efficacia di vari modelli di prevenzione prendendo in considerazione i fattori di rischio modificabili.

Gli interventi vengono generalmente classificati in tre gruppi:

- **Interventi Singoli**
- **Interventi Multifattoriali**, ovvero due o più interventi che vengono scelti in base al profilo di rischio individuale di un determinato paziente.
- **Programmi di interventi multipli**, ovvero due o più interventi che vengono applicati a diversi pazienti che partecipano ad un particolare programma di prevenzione.

Il dominio su cui si concentrano la maggioranza degli interventi di prevenzione è quello dell'attività fisica. Numerosi studi infatti hanno dimostrato l'utilità degli esercizi proposti, tra cui esercizi di equilibrio, di forza e di flessibilità, nel diminuire sia il numero di cadute nel singolo paziente, sia il numero totale di pazienti che subiscono una caduta.[15]

Un altro dominio fondamentale su cui la prevenzione si focalizza sono i farmaci, in particolar modo sulla riduzione della dose, sulla sostituzione e sulla sospensione delle categorie di farmaci che sono state descritte precedentemente, specialmente su quelli che provocano ipotensione, stati ipoglicemici o che agiscono sul sistema nervoso centrale.

Infine, è molto importante l'educazione tanto dei pazienti quanto dei caregivers per quanto riguarda i cambiamenti dello stile di vita e dei comportamenti quotidiani che possono contribuire a ridurre il rischio di cadere, tra cui anche la già citata attività fisica. Anche gli interventi ambientali hanno ruolo rilevante nella prevenzione delle cadute, soprattutto in merito all'adattamento delle abitazioni o agli aiuti alla deambulazione.

1.3 Frattura di Femore Prossimale

1.3.1 Definizione

Le fratture di femore prossimale vengono più comunemente denominate come “fratture d’anca” e coinvolgono il segmento prossimale del femore compreso tra la testa del femore e la regione sotto-trocanterica. Nel paziente anziano sono causate da traumi a bassa energia, mentre nei pazienti più giovani sono piuttosto rare e causate da traumi ad alta energia.

1.3.2 Epidemiologia

Nel paziente anziano le fratture di femore prossimale sono piuttosto frequenti, rappresentando circa il 20% sul totale delle fratture da fragilità, con un impatto socioeconomico molto rilevante dovuto principalmente ai lunghi periodi di ospedalizzazione, all’invalidità post-traumatica e alla perdita di produttività di familiari e caregivers.[16]

La Fondazione Internazionale Osteoporosi (IOF) nel 1992 dichiarò che globalmente le fratture di femore prossimale interessavano il 18% delle donne e il 6% degli uomini; dati più recenti, del 2012, mostravano che l’incidenza più alta si osservava in Danimarca con 439 fratture ogni centomila abitanti, mentre l’incidenza più bassa si osservava in Ecuador con 55 fratture ogni centomila abitanti. La zona anatomica più interessata in assoluto era il collo del femore, mentre nei pazienti anziani la frequenza di fratture intertrocanteriche e di collo del femore erano molto simili, con un’incidenza maggiore nel sesso femminile.[17,18,19]

Il progressivo invecchiamento della popolazione globale è un fattore fondamentale per determinare quale sarà la futura incidenza di frattura di femore prossimale e conseguentemente quale sarà l’impatto socioeconomico da affrontare. Si stima che nel 2050 il numero assoluto di fratture di femore prossimale globale arriverà a circa 21.3 milioni in un anno, nonostante i tassi d’incidenza delle diverse nazioni evolvano in modo differente, con alcuni paesi che vedono i loro tassi diminuire, altri che li vedono aumentare. Gli effetti dell’invecchiamento delle popolazioni però hanno molto più peso, per cui nel complesso l’incidenza sta aumentando.[20]

Ogni anno solo negli Stati Uniti vengono ospedalizzati circa trecentomila pazienti per frattura di femore prossimale e la spesa totale di trattamento è stata stimata essere tra i dieci e i quindici miliardi di dollari in un anno nel 1990 e diciassette miliardi di dollari nel 2002. Come abbiamo già detto, la maggior parte dei costi sono dovuti ai lunghi periodi di ospedalizzazione, alla riabilitazione e ai servizi delle case di cura nel periodo post-ricovero.[21]

In Italia la tendenza osservata risulta essere molto simile a quella globale, con un aumento graduale del numero totale di ospedalizzazioni per frattura di femore prossimale nel periodo compreso tra il 2001 e il 2016, da 81.648 a 100.998 ospedalizzazioni all'anno, con un aumento medio di 1261 eventi ogni anno. Parallelamente il tasso d'incidenza standardizzato per età ha subito un significativo calo nello stesso periodo, passando da 832 ospedalizzazioni ogni centomila abitanti nel 2001 a 707 ogni centomila abitanti nel 2016.

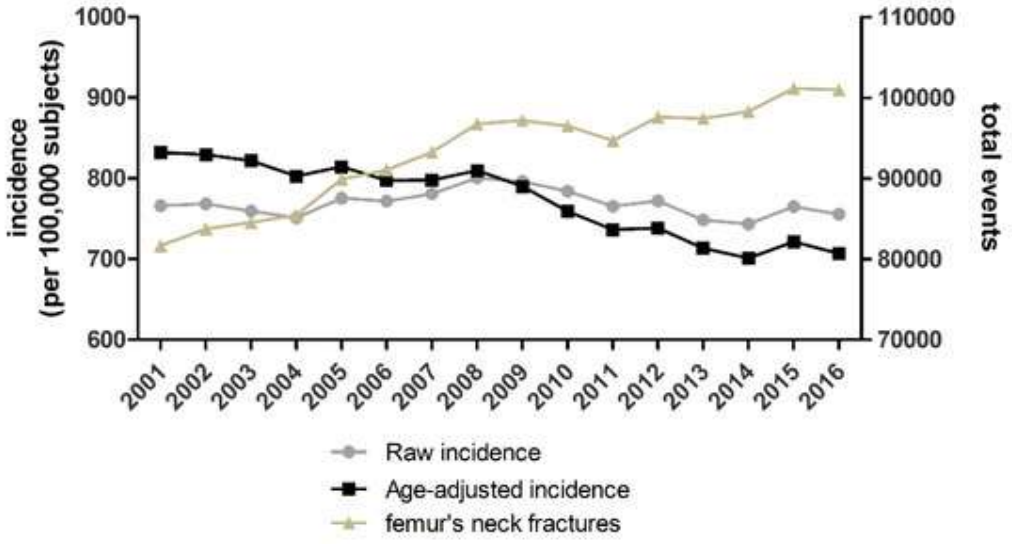


Figura 2: Incidenza annuale per centomila abitanti di frattura di femore prossimale, divisa tra incidenza grezza, standardizzata per età e incidenza specifica per fratture di collo del femore.

Come visto per l'aumento dell'incidenza globale, anche in Italia l'incremento totale di eventi ogni anno è dovuto all'invecchiamento della popolazione, mentre la riduzione del tasso standardizzato per età è probabilmente dovuto alla riduzione del tasso di mortalità post-frattura e all'implementazione di politiche e strategie mirate per la prevenzione dell'osteoporosi.

Oltre a queste variazioni epidemiologiche, è stato anche osservato un aumento dei trattamenti chirurgici rispetto a quelli non chirurgici, sia nelle fratture di collo del femore che nelle fratture per-trocanteriche, e l'introduzione progressiva di interventi chirurgici specifici per tipo di frattura, come l'artroplastica totale o parziale nelle fratture di collo e la fissazione interna per quelle per-trocanteriche, suggerisce che negli anni ci sia stata un'ottimizzazione delle strategie di gestione di questi eventi.[22]

I fattori di rischio per le fratture di femore prossimale possono essere divisi in due categorie:

- Fattori che alterano la qualità ossea, tra cui sicuramente il più rilevante è l'osteoporosi, ma si ricordando anche gli altri disordini metabolici come l'osteomalacia e l'osteodistrofia renale.

- Fattori che aumentano il rischio di caduta, che si sovrappongono a quelli che abbiamo discusso nel capitolo precedente, ovvero la riduzione di forza muscolare, i problemi di vista, l'utilizzi di farmaci specifici e alcune patologie croniche.[16]

Nonostante il miglioramento della gestione di questa tipologia di pazienti e l'applicazione di nuove e più ottimali strategie di trattamento e prevenzione, la prognosi delle fratture di femore prossimale nei pazienti anziani rimane comunque alquanto severa, sebbene in modo variabile se prendiamo in considerazioni i singoli individui. Sono associate ad un aumento della morbidità, alla perdita di autonomia e ad alti tassi di istituzionalizzazione e di mortalità. Più precisamente, la mortalità a un anno da intervento chirurgico per frattura di femore prossimale nei pazienti con più di 65 anni varia dal 15% al 36% e in generale questo tipo di pazienti ha una mortalità a un anno di 3 o 4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tra i fattori predittivi di mortalità suggeriti in letteratura scientifica ritroviamo:

- Età avanzata
- Sesso maschile
- Comorbidità
- Autonomia prima della frattura
- Deficit Cognitivi
- Tempo all'intervento chirurgico[23]

1.3.3 Anatomia del Femore e Articolazione Coxo-Femorale

Il femore è un osso lungo e pari. Rappresenta l'osso più voluminoso, pesante e resistente del corpo umano e forma lo scheletro della coscia. È formato da un corpo, la diafisi femorale, e da due estremità, ovvero l'epifisi prossimale e l'epifisi distale, che si articolano rispettivamente con la cavità acetabolare dell'anca e con la tibia e la rotula.[24]

L'epifisi prossimale del femore è costituita da:

- Testa del femore, un'eminenza che corrisponde a circa due terzi di una sfera rivestita da cartilagine ialina, che rappresenta la superficie che si articola direttamente con la cavità acetabolare. Su di essa è presente, inoltre, la fossetta della testa o *fovea capitis*, una piccola superficie priva di cartilagine sulla quale si inserisce il legamento della testa del femore o legamento rotondo.

- Collo anatomico del femore, il quale rappresenta la continuazione in senso infero-laterale della testa, con la quale infatti forma un angolo che nell'adulto misura in media 128°, chiamato angolo d'inclinazione o angolo cervico-diafisario.[25] Il valore dell'angolo di inclinazione diminuisce con l'aumentare dell'età.[26] È poi presente un angolo di torsione anteriore che misura circa 12°.

- Alla base del collo anatomico sono presenti due grandi rilievi ossei, ovvero il Grande Trocantere, situato lateralmente e in alto, e il Piccolo Trocantere, situato inferiormente e medialmente. I trocanteri sono uniti anteriormente dalla linea intertrocanterica e posteriormente dalla cresta intertrocanterica. Su di essi si inseriscono i muscoli che permettono i movimenti dell'anca e del ginocchio. Appena distalmente al piccolo trocantere si trova invece il collo chirurgico del femore, che delimita l'epifisi prossimale dalla diafisi femorale.[24]

La diafisi femorale rappresenta la parte centrale dell'osso e anch'essa presenta un'inclinazione, in senso supero-laterale rispetto all'asse dell'articolazione del ginocchio. Questa morfologia è essenziale per la distribuzione fisiologica del carico corporeo sull'arto inferiore.

L'epifisi distale del femore è invece costituita da due voluminose masse ossee convesse, ovvero il condilo mediale e il condilo laterale. I condili sono rivestiti da cartilagine e si articolano con l'estremità prossimale della tibia, mentre anteriormente si continuano con la rotula per formare l'articolazione con essa.

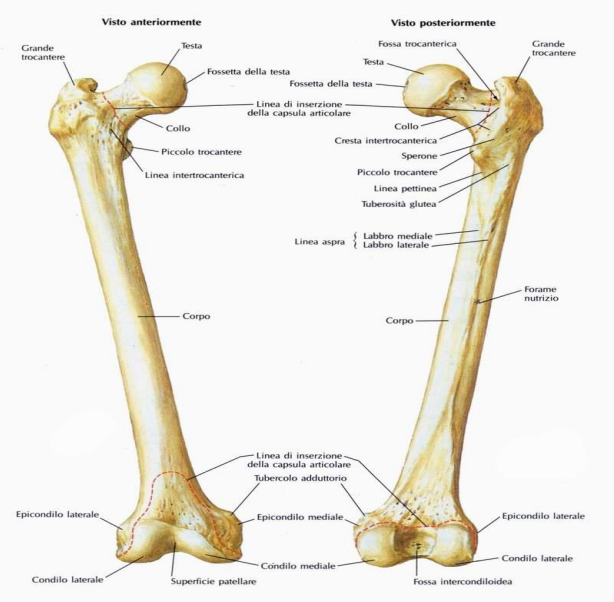


Figura 3: Illustrazione dell'anatomia del femore, dall'Atlante di Anatomia Umana di Frank Netter.

La principale funzione del femore è quella di sopportare il peso della parte superiore del corpo e di stabilizzare lo scheletro durante la deambulazione.

Articolazione Coxo-Femorale

L'articolazione Coxo-Femorale è un'enartrosi le cui componenti ossee sono l'acetabolo dell'anca, che rappresenta l'elemento concavo dell'articolazione, e la testa del femore, che rappresenta invece l'elemento convesso. La cavità acetabolare risulta essere meno estesa rispetto alla superficie articolare convessa della testa del femore. Sul bordo dell'acetabolo è infatti presenti un cercine fibro-cartilagineo, denominato labbro acetabolare, la cui funzione è quella di ampliare la cavità migliorando l'aderenza alla testa del femore e permettendo una maggiore stabilità dell'articolazione. In realtà però non tutta la cavità acetabolare entra in articolazione con la testa del femore, poiché la superficie rivestita da cartilagine corrisponde alla faccia semilunare, mentre la fossa dell'acetabolo è riempita da un cuscinetto adiposo e da questa regione origine il legamento rotondo che si inserisce sulla fossetta della testa del femore.[24]

La capsula articolare rappresenta il principale mezzo di fissità e di stabilità dell'articolazione; si fissa sul contorno dell'acetabolo e sul labbro acetabolare, mentre sul versante femorale si fissa anteriormente sulla linea intertrocanterica e posteriormente sul collo anatomico del femore. Inoltre, l'articolazione è rinforzata da tre importanti legamenti capsulari fibrosi, denominati ileofemorale, ischiofemorale e pubofemorale.[27]

La funzione principale dell'articolazione Coxo-Femorale è quella di trasmettere il peso corporeo all'arto inferiore e di permetterne la mobilità soprattutto durante la deambulazione.

1.3.4 Vascolarizzazione della Testa del Femore

La testa del femore riceve il suo principale approvvigionamento vascolare dalle arterie retinacolari superiore, anteriore e inferiore, le quali derivano dalle arterie circonflesse femorali mediale e laterale, e dai vasi che decorrono insieme al legamento rotondo. Le ramificazioni vascolari provenienti dai vasi retinacolari in particolare costituiscono le fonti arteriose da cui si dipartono i rami epifisari e metafisari una volta penetrate all'interno della testa del femore. Questi poi si anastomizzano tra loro dalla zona periferica alla zona centrale, formando una rete vascolare epifisaria localizzata al di sopra della linea epifisaria, e una rete metafisaria situata inferiormente ad essa. Il plesso arterioso del legamento rotondo invece accede alla testa del femore attraverso la fossetta del femore e si anastomizza con le strutture della rete vascolare epifisaria, che rappresenta il sistema primario vascolare di questa regione e il più largamente distribuito.[28]

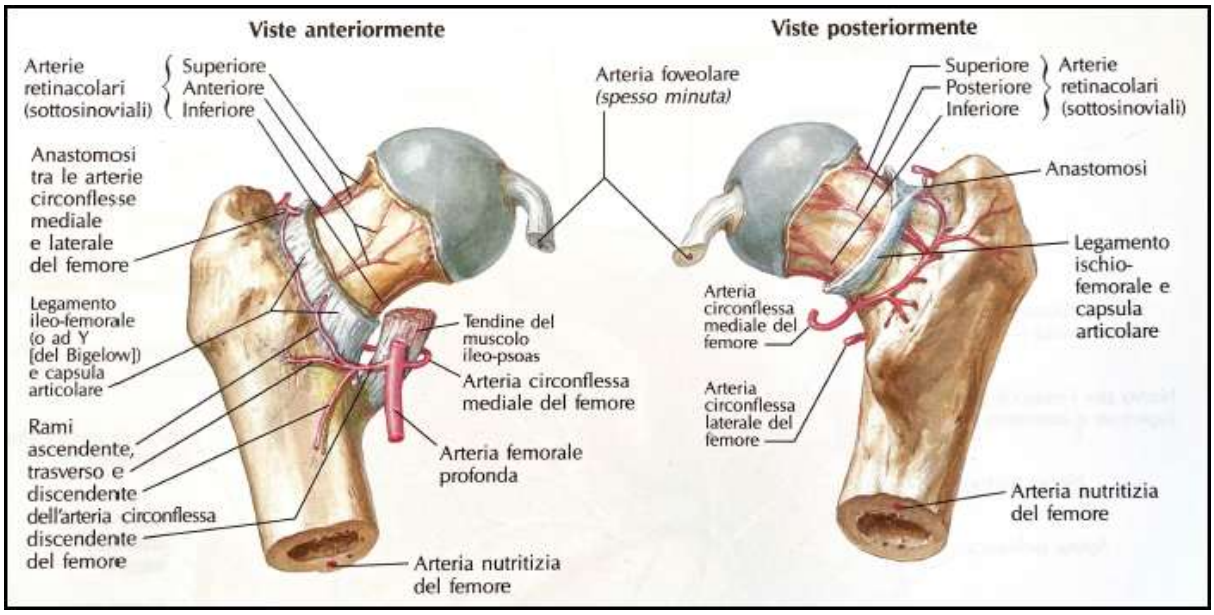


Figura 4: Illustrazione della vascolarizzazione della testa del femore, dall'Atlante di Anatomia Umana di Frank Netter.

È molto importante conoscere e approfondire l'anatomia vascolare della testa del femore a causa della fragilità che questi vasi mostrano in situazione traumatiche, come per esempio una frattura di femore prossimale. Non è infrequente, infatti, che a seguito di frattura di questa regione, soprattutto in caso di frattura scomposta, ci possa essere compressione o lesione diretta di una o più componenti vascolari, provocando la necrosi avascolare traumatica della testa del femore. L'arteria retinacolare superiore è generalmente quella più coinvolta.[29]

1.3.5 Osteoporosi

L'osteoporosi è una malattia sistemica dello scheletro caratterizzata dalla riduzione della massa ossea e dal deterioramento della microarchitettura del tessuto osseo, che risulta nella diminuzione della tensione e della forza delle ossa e di conseguenza un aumentato rischio di fratture da fragilità.[30] È una condizione molto comune nella popolazione anziana e la sua prevalenza è in continua crescita a causa del progressivo invecchiamento globale.[31]

Le dimensioni, la geometria e la microarchitettura dell'osso sono i fattori che incidono sulla capacità del tessuto osseo di resistere ai traumi, ma una variazione di forza dell'osso tra il 75 e il 90% è correlata alla densità minerale ossea (BMD).[32] Per avere un osso che sia quindi abbastanza resistente sono fondamentali sia la qualità che la quantità di tessuto osseo. La BMD di un determinato osso di un individuo si esprime tramite la correlazione di due valori:

- **T-Score**, un valore numerico che esprime il numero di deviazioni standard (DS) di BMD del soggetto confrontata con la BMD di un adulto di 30 anni. L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce un valore di T-score minore di -2,5 DS come osteoporosi.
- **Z-Score**, un valore numerico che esprime la BMD del soggetto confrontata con la BMD di una persona della stessa età e sesso. Lo Z-score viene utilizzato nei pazienti più giovani, si ha osteoporosi per un valore minore di -2,0.

La tecnica radiologica che si utilizza per misurare la BMD di un soggetto è la DEXA (*Dual- Energy X-Ray Absorptiometry*), in Italia questo esame prende il nome di MOC-DEXA (Mineralometria Ossea Computerizzata con DEXA).



Figura 4: Struttura dell'osso trabecolare, a sinistra un osso normale, a destra un osso osteoporotico.

A livello globale l'osteoporosi causa circa 9 milioni di fratture da fragilità all'anno, con l'incidenza maggiore in Europa (34.8%).[33] Dal punto di vista fisiopatologico è causa da uno squilibrio tra la formazione e il riassorbimento di tessuto osseo, che può essere causato da una serie di fattori sia modificabili che non modificabili. Con l'aumentare dell'età la densità ossea diminuisce in tutti gli individui iniziando dai 40 anni, ma le donne perdono più rapidamente massa ossea rispetto agli uomini, soprattutto nei primi 5-10 anni a partire della menopausa, a causa del deficit di estrogeni.[34] Tuttavia anche altre condizioni possono contribuire allo sviluppo di osteoporosi, tra cui il diabete, l'iperparatiroidismo primario, l'osteomalacia. Anche fattori individuali di stile di vita più facilmente modificabili possono concorrere, come il fumo, l'utilizzo di alcol e la sedentarietà.[35]

Vista l'alta prevalenza dell'osteoporosi e le sue potenziali complicanze rispetto al rischio di frattura da fragilità, è di grande rilievo promuovere interventi di sensibilizzazione e di prevenzione verso questa condizione.

1.3.6 Classificazione delle Fratture di Femore Prossimale

Le fratture di femore prossimale vengono divise generalmente in due grandi categorie, ovvero fratture intra-capsulari o mediali e fratture extra-capsulari o laterali. Tra le fratture intra-capsulari rientrano le fratture della testa del femore e le fratture del collo, mentre tra le fratture extra-capsulari rientrano le fratture intertrocanteriche e sotto-trocanteriche.

Fratture Mediali

1. Le fratture della testa del femore sono fratture articolari rare, tendenzialmente correlate a traumi ad alta energia e a lussazione traumatica dell'anca. Spesso sono associate anche ad altre fratture, tra cui fratture acetabolari, fratture della colonna vertebrale, fratture della diafisi femorale.[16] Storicamente le fratture della testa del femore seguono la classificazione di Pipkin:
    - Pipkin I: frattura isolata che interessa la regione inferiore alla fovea capitis
    - Pipkin II: frattura isolata che interessa la regione superiore alla fovea capitis
    - Pipkin III: frattura della testa associata a frattura del collo
    - Pipkin IV: frattura della testa associata a frattura dell'acetabolo

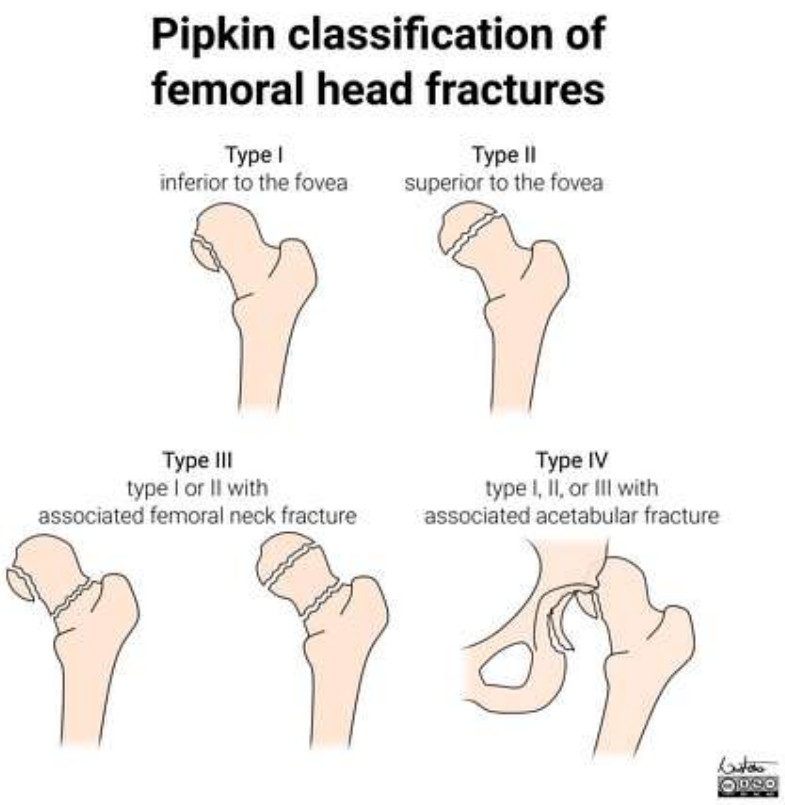


Figura 5: Illustrazione della classificazione di Pipkin.

2. Le fratture del collo femorale rappresentano circa la metà delle fratture di femore prossimale, colpiscono maggiormente il sesso femminile e sono molto comuni nei pazienti con più di 60 anni. Vengono di solito ulteriormente distinte in:

    - Fratture sottocapitate
    - Fratture mesocervicali o transcervicali
    - Fratture basicervicali

    Questa distinzione è fondamentale perché questi tipi di fratture hanno un diverso di rischio di provocare la necrosi avascolare della testa a seguito di compressione o lesione dei vasi presenti in questa regione. Le fratture basicervicali sono più raramente associate alla necrosi della testa rispetto alle altre due.[36]

    La classificazione più comunemente utilizzata per le fratture del collo nella pratica clinica è la classificazione di Garden, che divide le fratture in quattro categorie in base al grado di scomposizione visibile radiograficamente:

    - Garden I: frattura sottocapitata composta o impattata in valgo, con corticale mediale integra (incompleta)
    - Garden II: frattura completa ma composta

- Garden III: frattura completa e scomposta tipicamente in varo
- Garden IV: frattura scomposta con perdita di contatto tra i frammenti, con risalita del collo prossimalmente e in extra-rotazione

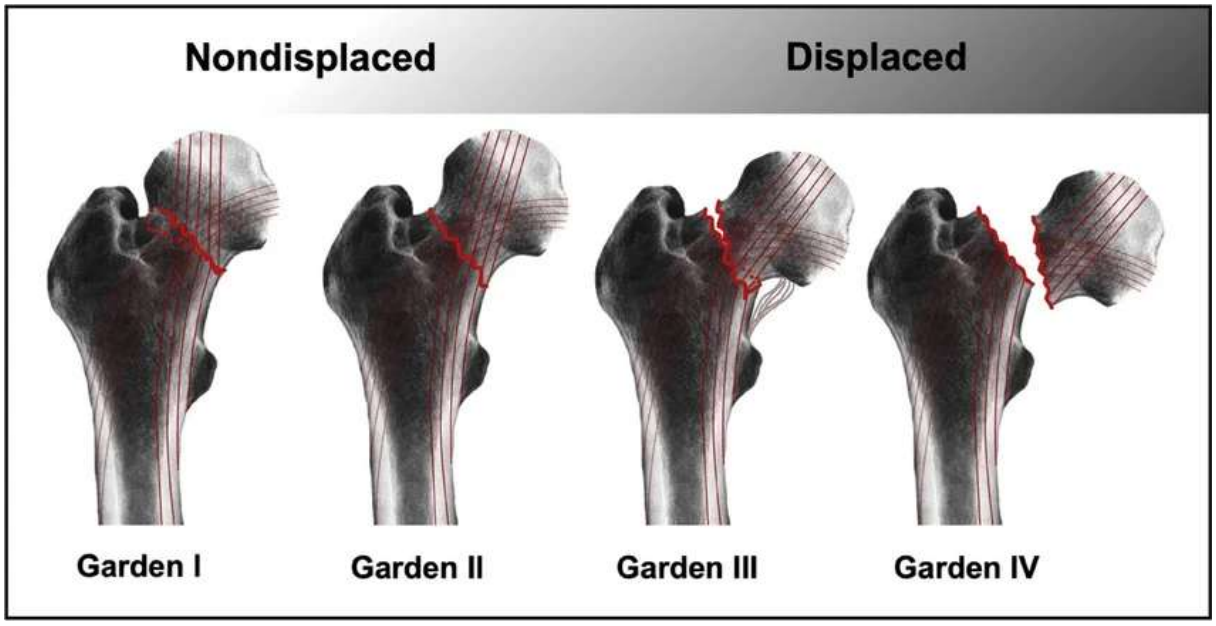


Figura 6: Illustrazione della classificazione di Garden.

Un'altra classificazione meno utilizzata per le fratture del collo del femore è la classificazione di Pawels, che si basa sul grado di inclinazione della rima di frattura sul piano frontale, cioè sull'obliquità della frattura. Prevede tre classi:

- Pawels I: angolo del piano di frattura minore di 30°, ovvero una frattura trasversa
- Pawels II: angolo compreso tra 30° e 50°, ovvero una frattura obliqua
- Pawels III: angolo maggiore di 50°, ovvero una frattura di verticale

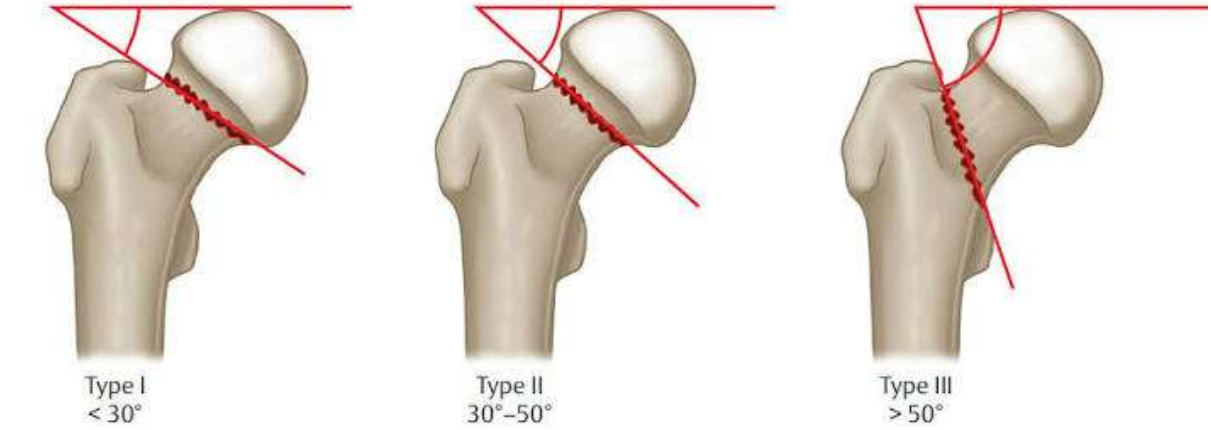


Figura 7: Illustrazione della classificazione di Pawels.

Fratture Laterali

Le fratture laterali di femore prossimale coinvolgono l'area compresa tra collo e diafisi femorale, in cui generalmente la vascolarizzazione della testa del femore non è compromessa. Di solito interessano una popolazione più anziana rispetto alle fratture mediali. Esistono diverse classificazioni dedicate alle fratture laterali, ma la più utilizzata e completa è la classificazione alfanumerica AO/OTA, che attribuisce alle regioni anatomiche una sigla identificata da un numero e una lettera. Alla regione trocanterica, interessata dalle fratture laterali, è attribuita la sigla "31A", e in particolare le fratture possono essere:

- 31A1: frattura pertrocanterica semplice
- 31A2: frattura pertrocanterica pluriframmentaria
- 31A3: frattura intertrocanterica con interruzione del muro laterale

Ognuna di queste è poi in tre sottoclassi a seconda della stabilità della frattura.[16]

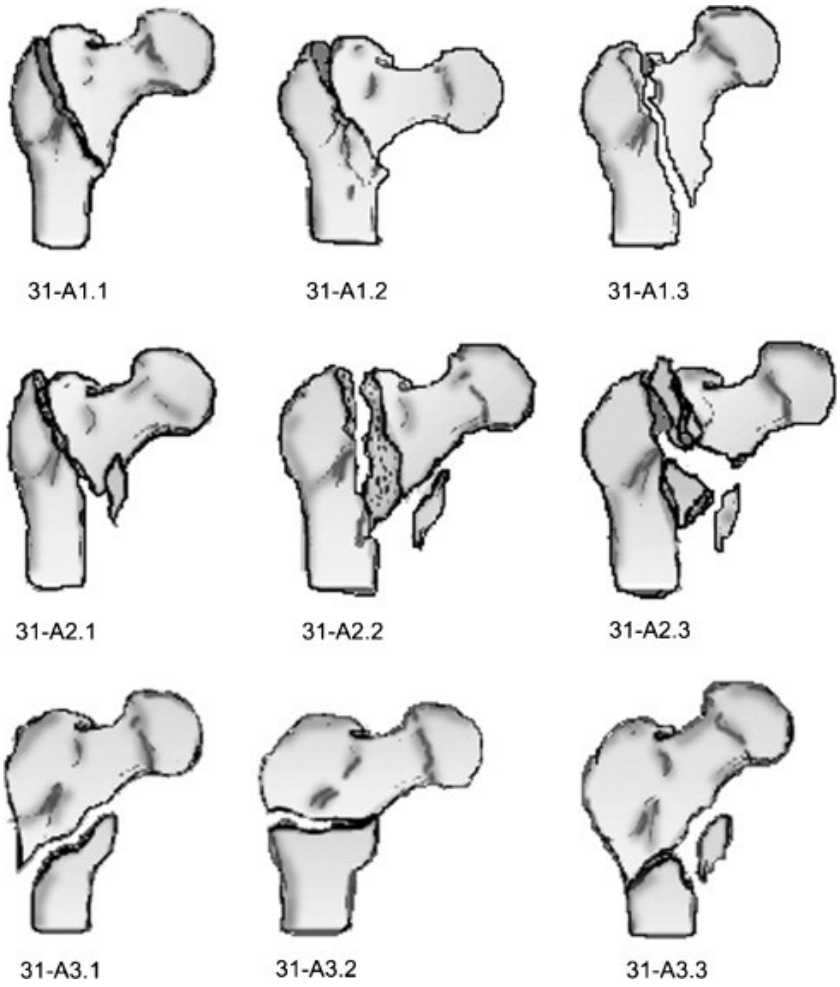


Figura 8: Illustrazione della classificazione AO/OTA delle fratture laterali di femore prossimale.

1.3.7 Quadro clinico

Ad esclusione delle fratture della testa del femore, le altre fratture di femore prossimale presentano degli aspetti molto tipici all'esame obiettivo, soprattutto per quanto riguarda le fratture scomposte, identificabili anche attraverso la sola osservazione dell'arto inferiore:

- Riduzione della lunghezza dell'arto
- Extraruotazione dell'arto a causa della trazione muscolare

Queste caratteristiche si associano ad impotenza funzionale e dolore di gravità variabile ma sempre presente. Se la frattura invece è composta, non sono presente alterazioni morfologiche dell'arto visibili e la mobilità sia passiva che attiva dell'arto possono essere presenti, anche se dolorose.

Possono essere presenti anche deficit neurovascolari, che vanno indagati, o decubiti preesistenti, che indicano un allettamento pre-traumatico e quindi una prognosi peggiore e un aumentato rischio infettivo post-operatorio.

Anche se nella maggioranza dei casi il quadro clinico è piuttosto semplice da individuare, per confermare la diagnosi è comunque necessaria una radiografia standard del bacino e una radiografia dell'anca in proiezione assiale "vera", che si ottiene senza dover mobilitare l'arto fratturato e riducendo quindi il dolore del paziente durante l'esame. Non sono infrequenti le fratture composte occulte, ovvero non visibili in radiografia, che devono quindi essere sempre tenute in considerazione. Se le radiografie sono negative, l'esame strumentale di prima scelta è la Risonanza Magnetica, seguita dalla TC. Quest'ultima è anche necessaria per l'inquadramento delle lesioni articolari della testa del femore e per la pianificazione preoperatoria delle fratture più complesse.[16]

1.3.8 Trattamento Chirurgico

Il trattamento chirurgico rappresenta la prima scelta di trattamento nella quasi totalità dei casi di frattura di femore prossimale. Più del 98% dei pazienti con frattura di femore prossimale infatti riceve un intervento chirurgico, con lo scopo di ridurre rapidamente il dolore e di favorire una mobilizzazione quanto più precoce possibile.[37] L'obiettivo del trattamento è di riportare il paziente a una condizione di autonomia funzionale analogo a quello precedente al trauma e ad una capacità di deambulazione adeguata e di carico completo.

Il tipo di tecnica chirurgica e di modalità di fissazione dipende dalla tipologia e dalla stabilità della frattura che il paziente presenta:

<u>Fratture Mediali (Intracapsulari)</u>

1. Fratture composte (Garden I e Garden II): generalmente le fratture mediali composte sono stabili e la vascolarizzazione della testa del femore non viene danneggiata, la probabilità di avere necrosi vascolare della testa è molto bassa. Nonostante in letteratura non siano presenti sostanziali differenze di efficacia tra trattamento incruento e chirurgico, quest'ultimo viene preferito proprio perché permette una mobilizzazione precoce e riduce la probabilità di una futura scomposizione della frattura. L'intervento che viene eseguito più comunemente è l'osteosintesi con viti.

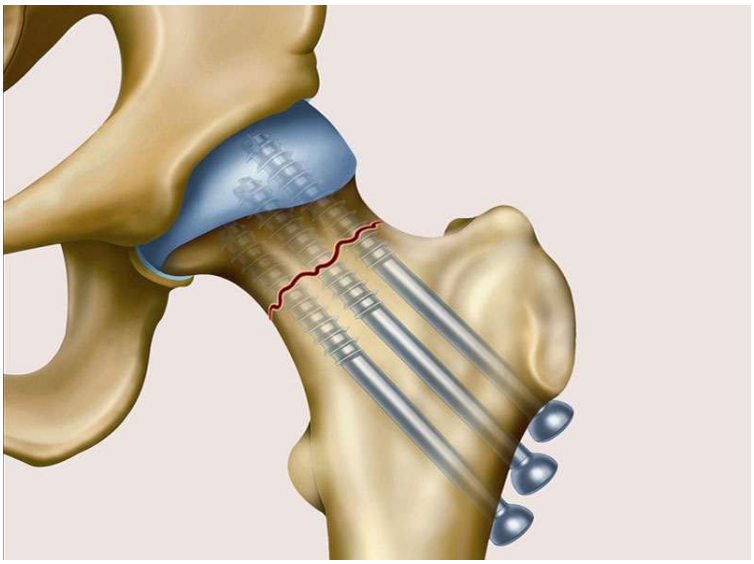


Figura 9: Illustrazione di un'osteosintesi con viti cannulate.

2. Fratture scomposte (Garden III e Garden IV): in questo c'è il rischio concreto di incorrere in necrosi avascolare della testa del femore per interruzione dei vasi retinacolari, proporzionale al grado di scomposizione. Oltre al possibile danno alla vascolarizzazione, la scomposizione della frattura provoca una minore stabilità meccanica. Il trattamento conservativo è sconsigliato perché potrebbe determinare una pseudoartrosi. Generalmente nella gestione delle fratture mediali scomposte si deve decidere se ridurre la frattura ed effetturare un'osteosintesi oppure procedere alla sostituzione protesica parziale o totale. Ci sono diversi studi in letteratura che mettono a confronto il trattamento chirurgico con endoprotesi con il trattamento con artroprotesi, nella maggior parte si osserva una minore incidenza di lussazione nelle endoprotesi e una ripresa funzionale a uno e a cinque anni migliore nelle artroprotesi.[38]

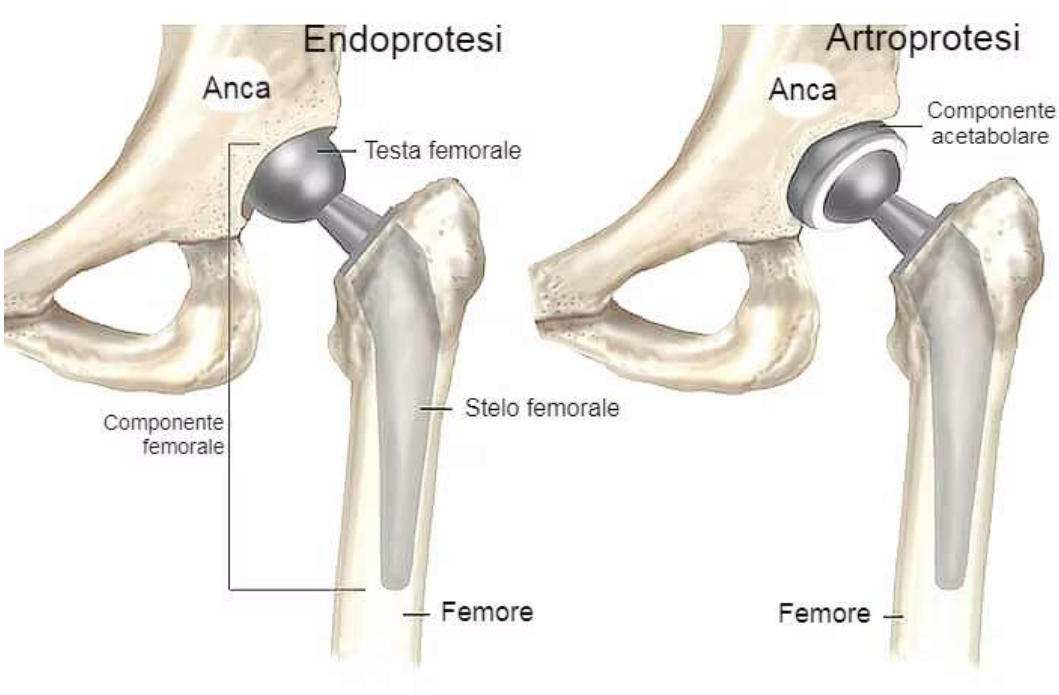


Figura 10: Illustrazione di un'endoprotesi vs un'artroprotesi.

Fratture Laterali (Extracapsulari)

In questo tipo di fratture la vascolarizzazione della testa del femore è sostanzialmente mantenuta, per cui il trattamento standard è l'osteosintesi. Il chirurgo dovrà poi decidere se utilizzare un dispositivo endomidollare (chiodo endomidollare) oppure extramidollare (viti e placche):

- Fratture Pertrocanteriche: in letteratura sono stati pubblicati numerosissimi studi che mettono a confronto il chiodo endomidollare con la sintesi con vite e placca. Negli studi presi in considerazione dalle Linee Guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence), si riscontrava un aumento significativo delle fratture intraoperatorie e post-operatorie del femore con i dispositivi endomidollari rispetto a quelli extramidollari, ma nessuna differenza sostanziale in termini di mortalità, reinterventi, mobilizzazione, infezioni, pseudoartrosi, cut-out, durata del ricovero e dolore.

- Fratture Sottotrocanteriche: per questo tipo di fratture dagli studi effettuati è emersa una diminuzione significativa dei casi di pseudoartrosi negli interventi con dispositivo endomidollare, mentre non sono presenti differenze sostanziali per quanto riguarda reinterventi, cut-out, infezioni e mortalità.[38]

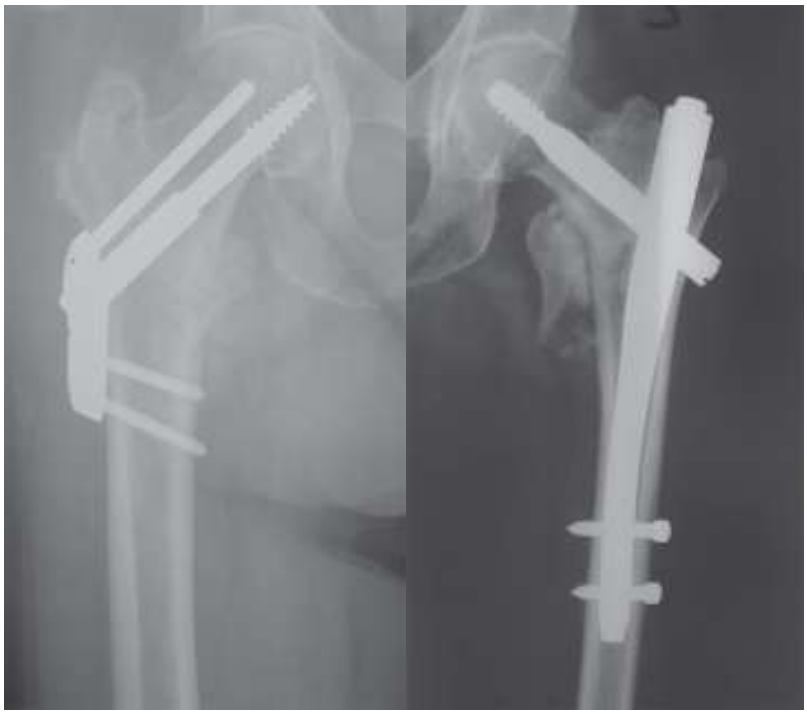


Figura 11: Radiografie di osteosintesi con vite-placca (a sx) e chiodo endomidollare (a dx).

2. Gestione Ospedaliera Peri-Operatoria

2.1 Modello Ortogeriatrico

Il modello ortogeriatrico si è sviluppato nel corso degli anni per gestire in modo ottimale le varie sindromi e complicanze in cui frequentemente ci si imbatte nella gestione ospedaliera dei pazienti anziani che vengono operati chirurgicamente in caso di frattura da fragilità, in questo caso per quanto riguarda il trattamento delle fratture di femore prossimale. Il ruolo del geriatra nella gestione dei pazienti anziani con questa condizione è stato descritto per la prima volta nel 1963 nel Regno Unito dall'ortopedico Michael Devans, membro della British Orthopaedic Association e da Bobby Irvine, importante geriatra britannico che ha coperto il ruolo di presidente della British Geriatric Society. Questo primo sperimentale approccio ortogeriatrico, utilizzato anche da Devans e Irvine stessi nella loro clinica ad Hastings, aveva già mostrato una riduzione dell'ospedalizzazione dei pazienti.[39] Nonostante ciò, probabilmente a causa della scarsità di evidenze cliniche nel campo, gli effetti delle cure ortogeriatriche sulla riduzione della mortalità e sui risultati terapeutici e riabilitativi sono stati dibattuti per i successivi 30 anni.[40]

Il modello ortogeriatrico rappresenta un approccio clinico e terapeutico multidisciplinare, che prende in considerazione tutte le complessità del paziente anziano, in particolare alle multiple comorbidità, alla fragilità e

alla ridotta performance funzionale che esso presenta. La British Geriatric Society ha descritto quattro diversi modelli di cura ortogeriatrica[41]:

1. Modello di cura tradizionale, ormai non più sopportato dalla maggior parte dei sistemi sanitari, in cui il paziente anziano con una frattura veniva ammesso e riceveva le cure principalmente dal chirurgo ortopedico, il quale richiedeva un consulto geriatrico solo al bisogno. Rispetto agli altri modelli presenta un tempo medio di ospedalizzazione maggiore e un maggiore tasso di mortalità intra-ricovero.

2. Modello di cooperazione ortogeriatrico, che si basa sulla normale gestione geriatrica di reparto dei pazienti anziani aggiungendo incontri multidisciplinari con l'ortopedico per i pazienti con frattura. Con questo sistema la maggior parte dei pazienti con frattura ricoverati riceve una valutazione geriatrica, con una focalizzazione sui pazienti con patologia acuta e una prevenzione secondaria di future fratture tramite valutazione del rischio di caduta e della salute sistemica ossea del paziente. Questo modello però presenta un'insufficiente continuità di cure e una mancanza di regolarità delle valutazioni geriatriche.

3. Modello dell'unità riabilitativa geriatrica: in questo modello il paziente anziano con frattura da fragilità viene gestito nel periodo peri-operatorio dall'ortopedico e dall'anestesista, mirando alla dimissione precoce all'Unità di Riabilitazione Ortopedica Geriatrica. Anche in questo modello tuttavia spesso si ha un'insufficiente continuità di cure e il trasferimento inter-reparto spesso può esacerbare deficit cognitivi pre-esistenti aumentando il rischio di delirium.[42]

4. Il modello di gestione congiunta tra geriatra e ortopedico dedicato al reparto di ortogeriatria è quello attualmente utilizzato, prevede l'ammissione del paziente con frattura da fragilità in un reparto ortopedico dedicato, ovvero il reparto di Ortogeriatria, in cui è garantito il supporto geriatrico continuativo e si applica una gestione mirata al trattamento delle eventuali complicanze post-operatorie, alla prevenzione secondaria delle fratture da fragilità e alla prevenzione delle cadute. Questo modello, tra quelli visti, è quello che presenta il tasso di mortalità post-operatoria più basso tra i pazienti ricoverati, il più basso tempo di ospedalizzazione e il più basso tempo alla chirurgia.[43]

2.2 Valutazione Multidimensionale Geriatrica

Lo strumento principale della gestione ortogeriatrica è la Valutazione Multidimensionale Geriatrica, rappresenta un processo diagnostico multidisciplinare a cui partecipano il geriatra, l'ortopedico, l'anestesista, gli infermieri, il fisiatra e il fisioterapista. L'obiettivo è determinare le capacità funzionali, le condizioni mediche e psicologiche e il contesto sociale di un paziente anziano, così da sviluppare un piano di trattamento coordinato e personalizzato e pianificare in modo adeguato il follow-up.[44]

Le componenti incluse e valute nella valutazione multidimensionale sono:

- Condizioni mediche: anamnesi patologica, comorbidità e severità delle patologie, stato nutrizionale
- Valutazione Funzionale: Activities of Daily Life (ADL) e Instrumental Activities of Daily Life (IADL), stato fisico e muscolare, equilibrio e deambulazione
- Valutazione Psicologica: stato cognitivo e mentale, valutazione dell'umore e dello stato depressivo
- Valutazione Sociologica: bisogni assistenziali, autonomia e disponibilità di assistenza
- Valutazione Ambientale: adeguatezza delle strutture domestiche e di trasporto

Nonostante i dettagli del processo siano variabili da struttura a struttura, generalmente le informazioni vengono raccolte tramite la somministrazione di questionari e test direttamente al letto del paziente. L'integrazione della valutazione multidimensionale nel modello di cura ortogeriatrico ha mostrato in vari studi una riduzione della mortalità e un risultato migliore per quanto riguarda l'autonomia post-trauma del paziente.[45]

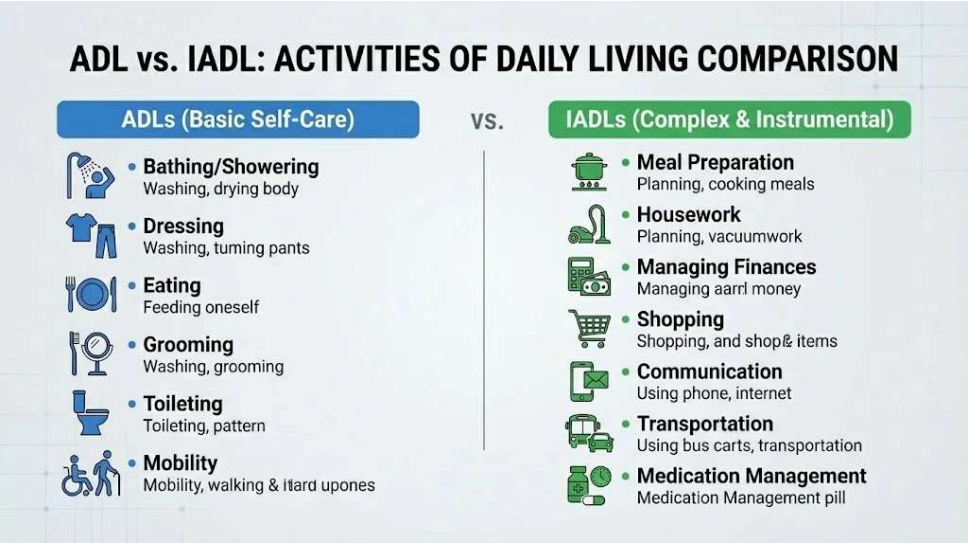


Figura 12: Componenti di ADL e IADL valutate nella valutazione multidimensionale.

2.3 Tempi Chirurgici

Al fine di ridurre la probabilità di incidenza delle complicanze post-operatorie e di ridurre la mortalità, il trattamento chirurgico andrebbe effettuato il più rapidamente possibile dall'accesso in Pronto Soccorso, idealmente entro le 24 ore.[46] Effettuare l'intervento chirurgico dopo le 24 ore aumenta le probabilità di complicanze peri-operatorie tra cui embolia polmonare, polmonite, trombosi venosa profonda, infezioni delle vie urinarie e lesioni da decubito, mentre se l'intervento viene effettuato dopo 48 ore la mortalità aumenta in modo importante. Secondo una review sistematica di Klestil et al. del 2018, i pazienti operati entro le 48 ore mostrano una mortalità a un anno inferiore del 20% rispetto a quelli operati dopo le 48 ore.[47] Il trattamento chirurgico precoce ha un impatto soprattutto sui pazienti con importanti comorbidità.

2.4 Gestione del Dolore

Il dolore è un elemento fondamentale dell'esperienza di ogni paziente con frattura di femore prossimale. In genere, infatti, queste fratture sono associate alla presenza di dolore moderato o severo, a volte probabilmente controllato in modo non ottimale a causa del timore degli effetti collaterali che i farmaci analgesici possono provocare. Il dolore non controllato in modo efficacie è però correlato a un maggiore rischio di delirium, di ritardo di mobilizzazione, a periodi di ospedalizzazione più lunghi e in generale a una qualità della vita inferiore.[48] È quindi fondamentale nella gestione peri-operatoria di questi pazienti integrare una gestione del dolore che sia adeguata, la quale può essere raggiunta sia grazie alle tecniche di anestesia preoperatoria, sia grazie agli interventi farmacologici post-operatori.

La valutazione del dolore è chiaramente il primo passo per un ottimale gestione del dolore. Questa dovrebbe effettuata più volte durante la giornata, in particolare discriminando tra dolore a riposo e dolore con la movimentazione dell'art operato. Lo strumento di valutazione del dolore più utilizzato in assoluto è la Numerating Rating Scale (NRS), che tramite una semplice domanda al paziente restituisce al medico un feedback sottoforma di valore numerico da 0 a 10, dove 0 rappresenta l'assenza di dolore e 10 rappresenta il dolore più forte mai provato dal paziente. Vista la prevalenza di condizioni che provocano deficit cognitivi nella popolazione anziana la valutazione del dolore può però risultare complessa.[49]

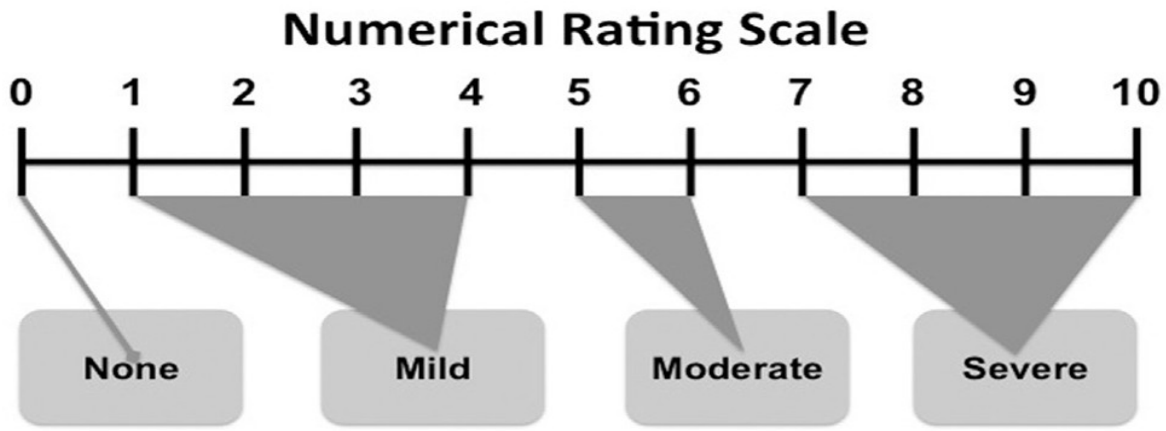


Figura 13: Illustrazione della Scala NRS per la valutazione del dolore.

2.4.1 Tecniche di Anestesia

Considerando che la quasi totalità dei pazienti anziani con frattura di femore prossimale riceve un trattamento chirurgico, l'anestesia gioca un ruolo chiave nella gestione clinica di questi pazienti. In letteratura è presente un dibattito rilevante che mette a confronto l'utilizzo dell'anestesia generale con le tecniche di anestesia loco-regionale. Il tipo di anestesia può influenzare lo sviluppo di complicanze peri-operatorie e il rischio di mortalità, tenendo conto del fatto che i pazienti anziani sono tendenzialmente già fragili e presentano varie comorbidità e patologie che possono essere esacerbate dall'anestesia. Non c'è ancora tuttavia un consenso univoco su quale sia la tecnica anestesiologica ottimale.

Anestesia Generale

L'anestesia generale consiste nell'induzione farmacologica di uno stato reversibile di incoscienza, anti-nocicezione, immobilità e amnesia, mantenendo comunque una stabilità dei parametri vitali fisiologici dell'organismo.[51] Questa condizione si raggiunge attraverso la somministrazione di vari agenti farmacologici che concorrono a mantenere uno stato di anestesia bilanciata. Viene utilizzata una combinazione di farmaci perché impiegare un solo farmaco per indurre l'anestesia necessiterebbe di dosi maggiori, che metterebbero a rischio il paziente di soffrirne gli effetti collaterali. Sono presenti invece varie evidenze che dimostrano che abbinare

più farmaci renda possibile una somministrazione in dosi minori di ciascuno di essi, il che permette di ridurre il rischio di effetti collaterali e allo stesso tempo di aumentare la probabilità di averne gli effetti desiderati.[52] Le tre componenti che vengono somministrate sono:

- Farmaco ipnoinducente, generalmente viene utilizzato il propofol
- Farmaco miorilassante
- Farmaco analgesico, di solito si utilizza un oppioide. A cause della possibilità di avere effetti collaterali importanti però, le strategie di analgesia si sono spostate sempre di più verso l'utilizzo di farmaci multipli per la componente anti-nocicettiva, approccio che prende il nome di anestesia multimodale.

Anestesia Loco-Regionale

Le tecniche di anestesia loco-regionale consistono nella somministrazione di un anestetico locale direttamente nello spazio neuroassiale o in prossimità di strutture nervose periferiche, facendo uso solamente della componente anti-nocicettiva per interrompere la trasmissione nervosa dolorifica di una specifica regione anatomica, senza intaccare quindi lo stato di coscienza e mantenendo l'autonomia respiratoria del paziente. Rimane comunque necessario un monitoraggio costante dei parametri vitale durante l'intervento chirurgico.

Le principali tecniche di anestesia loco-regionale sono l'anestesia epidurale, l'anestesia spinale e i blocchi nervosi periferici.

Secondo una review sistematica e metanalisi di Song Liu et al. del 2024, che ha valutato 55 studi, l'utilizzo dell'anestesia loco-regionale potrebbe avere dei vantaggi rispetto all'anestesia generale in termini di ipotensione intra-operatoria, mentre non sono state osservate differenze significative tra le due per quanto riguarda mortalità a 30 e a 90 giorni, mortalità durante il ricovero, delirium post-operatorio, polmonite, infarto del miocardio, tromboembolismo venoso e durata dell'ospedalizzazione.[50] Al momento quindi non c'è un consenso sull'effettiva efficacia dell'anestesia loco-regionale.

2.4.2 Gestione farmacologica del dolore

Nonostante l'intervento chirurgico rappresenti il trattamento analgesico definitivo nelle fratture di femore prossimale, la terapia farmacologica rimane un pilastro fondamentale della gestione peri-operatoria ortogeriatrica. L'analgesico di prima scelta è il paracetamolo somministrato per via endovenosa. Sono stati eseguiti numerosi studi volti a indagare l'efficacia del paracetamolo endovenoso rispetto alla morfina endovenosa; in uno studio di Peduto et al., in cui si metteva a confronto il paracetamolo in infusione continua contro l'analgesia controllata dal paziente con morfina endovenosa, si è osservato una significativa riduzione dell'utilizzo di morfina e quindi un effetto oppioide-risparmiante.[55]

In un altro studio di Cuvillon et al. più specifico per le fratture di femore prossimale, si mettevano a confronto l'infusione endovenosa di paracetamolo contro l'utilizzo di morfina sub-cutanea e contro la somministrazione di un anestetico locale. Non è stata osservata nessuna differenza significativa per quanto riguarda il controllo del dolore nei tre gruppi; tuttavia, il gruppo di pazienti con infusione di paracetamolo ha richiesto la minore quantità di morfina al bisogno e perciò ha anche avuto il minor numero di casi di costipazione.[56]

L'utilizzo di FANS dovrebbe essere ridotto al minimo possibile a causa dei loro effetti avversi sulla mucosa gastrica e sulla funzione renale, considerando che spesso i pazienti anziani risultano essere già almeno parzialmente compromessi da questo punto di vista. Esistono comunque dei pazienti che possono trarre beneficio dalla somministrazione di un farmaco antinfiammatorio, per cui è necessario valutare individualmente caso per caso.[49]

In ultimo, anche gli oppioidi ovviamente rappresentano un importante strumento molto comunemente utilizzato nei pazienti operati per frattura di femore prossimale, soprattutto per quanto riguarda la morfina. A causa degli effetti para-fisiologici dell'invecchiamento, gli oppioidi tendono ad avere una potenza maggiore sui pazienti anziani, nonché una maggior frequenza di effetti collaterali e una maggiore durata d'azione rispetto ai pazienti più giovani.[57]

I recettori per gli oppioidi sono ampiamente distribuiti per tutto il tratto gastrointestinale e un'azione agonistica su questi da parte di un farmaco oppioide può provocare un'inibizione della mobilità gastrica e un ritardo dello svuotamento gastrico, per cui i due effetti indesiderati più comuni sono sicuramente nausea e costipazione. Quest'ultima può inoltre generare una ritenzione urinaria acuta. Ci sono però anche altri effetti avversi molto più pericolosi: l'azione degli oppioidi sul recettore mu-oppioide presente nel sistema nervoso centrale è il meccanismo con cui questi farmaci hanno la loro azione analgesica, però a causa di questa provocano anche depressione respiratoria, sedazione e riduzione delle funzioni cognitive, effetti che possono essere ancora più severi in un paziente anziano con un sottostante deficit cognitivo. Inoltre, l'utilizzo di farmaci oppioidi è associato a un aumentato rischio di delirium.[58]

È quindi imperativo trovare un buon equilibrio tra il beneficio che gli oppioidi possono dare sul controllo del dolore e il rischio di effetti collaterali. In genere è preferibile utilizzare i farmaci oppioidi come ultima risorsa in caso di un controllo del dolore non ottimale con altri farmaci, e comunque utilizzando strategie multimodali di analgesia con combinazioni di farmaci diversi.

3. Delirium

3.1 Definizione

Il delirium è un disturbo acuto, fluttuante e reversibile dell'attenzione, dello stato cognitivo e dello stato di coscienza. La maggior parte delle condizioni mediche oppure l'esposizione ad alcuni farmaci possono essere cause di uno stato di delirium, soprattutto in pazienti in condizioni stressanti come quelli ricoverato in ambiente ospedaliero.

Può verificarsi a qualsiasi età ma è molto più comune nei pazienti anziani. Almeno il 10% dei pazienti anziani (> 65 anni) che vengono ricoverati in ospedale presenta delirium. [59] dal 15 al 50% presenta un episodio di delirium durante il ricovero, ed è particolarmente frequente dopo un intervento chirurgico e nei pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva (UTI). Il delirium è anche comune tra i residenti delle case di cura. Quando il delirium si verifica in persone giovani, di solito è dovuto all'uso di un farmaco o di droghe ricreative o a un disturbo sistemico potenzialmente letale.[60]

Spesso il delirium si sviluppa nei pazienti con demenza, in questo caso si definisce delirium sovrapposto alla demenza e può svilupparsi in fino al 49% dei pazienti con demenza ricoverati in ospedale. Inoltre, i pazienti con delirium hanno un rischio aumentato di sviluppare demenza.[61]

3.2 Eziologia

Nonostante il delirium possa essere provocato occaisonalmente da una singola causa, molto più frequentemente nei pazienti anziani risulta essere una condizione multifattoriale. In letteratura, infatti, il modello che vede il delirium come patologia multifattoriale è ormai accettato e largamente validato. L'insorgenza del delirium dipende dalle complesse relazioni esistenti tra la vulnerabilità del paziente con vari fattori predisponenti e l'esposizione a noxe patologiche o comunque fattori precipitanti. Nei pazienti con demenza e comorbidità multiple un fattore che potrebbe sembrare benigno, come per esempio la somministrazione di un farmaco ipnoinducente o un sedativo, potrebbe essere sufficiente allo sviluppo di delirium.[59]

Tra i fattori predisponenti per delirium ritroviamo:

- Demenza e deficit cognitivi, che in un reparto di ortogeriatria sono sicuramente molto frequenti
- Deficit funzionali
- Episodi precedenti di delirium
- Deficit uditivi o visivi
- Comorbidità multiple o patologie severe
- Depressione
- Episodi precedenti di TIA o ictus

- Abuso di alcol
- Età superiore ai 75 anni

Per quanto riguarda i fattori precipitanti maggiormente associati allo sviluppo di delirium ritroviamo:

- Farmaci, in particolare poli-farmacoterapie molto considerevoli o l'utilizzo di farmaci psicoattivi
- Costrizione fisica
- Utilizzo del catetere vescicale
- Alcune alterazioni ematiche di laboratorio, come l'aumento dell'uremia o del rapporto BUN/creatinina, le alterazioni elettrolitiche, le alterazioni dell'albumina sierica e gli squilibri acido-base
- Infezioni
- Interventi chirurgici
- Traumi

3.3 Fisiopatologia

Considerando la complessa multifattorialità dell'eziologia del delirium, è verosimile che ogni episodio individuale abbia un insieme specifico di componenti che contribuiscono alla sua insorgenza. Per questo è improbabile che venga scoperta e riconosciuta una singola causa o meccanismo di insorgenza del delirium. L'evidenza scientifica che è stata raccolta durante gli anni suggerisce invece che ci siano vasti insiemi di fattori biologici che interagiscono fra di loro, risultando nello stravolgimento su larga di scala di diverse aree funzionali cerebrali e portando quindi alla disfunzione cognitiva acuta.

I principali meccanismi a cui si attribuisce una possibile causa di delirium includono:

- Alterazione della neurotrasmissione. Sono tantissimi i neurotrasmettitori potenzialmente coinvolti nella comparsa del delirium, ma i due più comunemente riportati sono l'acetilcolina e la dopamina, in particolare si correlano una carenza della prima e un eccesso della seconda. Questo, infatti, è in accordo con gli effetti collaterali dei farmaci anticolinergici e di quelli dopaminergici.[63,64,65]

- Infiammazione sistemica, per esempio causata da uno stato di sepsi, che provoca, tra le altre cose, una cascata dio neuroinfiammazione a livello cerebrale scatenata dalla grande quantità di citochine infiammatorie rilasciate, che provocano attivazione endoteliale, diminuzione del flusso ematico, attivazione eccessiva della microglia e apoptosi neuronale.[66]

- Alterazione della perfusione cerebrale, che può essere causata da tantissime condizioni e patologie, tra cui la già citata sepsi, ma che possiamo ritrovare anche nelle malattie cardiache che provocano una

riduzione della gittata cardiaca o nelle patologie cerebrali che provocano la perdita della capacità di autoregolazione del tessuto cerebrale.[67,68]

L'argomento è comunque ancora poco conosciuto e rimangono molti aspetti che ancora dovranno essere approfonditi nel futuro della ricerca medica.

3.4 Diagnosi

La diagnosi di delirium è puramente clinica. Gli elementi fondamentali per raggiungere una diagnosi di delirium sono:

- La raccolta di una anamnesi il più dettagliata e completa possibile da parte di un osservatore informato, per esempio un familiare o un caregiver.
- L'esecuzione di una valutazione cognitiva sul paziente

Questi sono essenziali innanzitutto per capire quale sia la base di partenza del paziente dal punto di vista cognitivo e comportamentale e quindi per distinguere se ci troviamo di fronte a un paziente con demenza o un episodio di delirium. Inoltre, raccogliere l'anamnesi ci permette di cercare una possibile causa eziologica scatenante che abbia provocato l'insorgenza del delirium.

I criteri necessari per porre diagnosi di delirium sono secondo il DSM-5

- Disturbo dell'attenzione
- Disturbo della consapevolezza
- Alterazione acuta delle funzioni cognitive, per esempio della memoria, del linguaggio o della percezione
- Insorgenza dei disturbi in un breve periodo di tempo, in ore o giorni
- Fluttuazione della condizione durante la giornata[69]

Nell'esaminazione del paziente potrebbero inoltre essere colti dei reperti specifici che potrebbero suggerire la causa del delirium, quali:

- Febbre, meningismo o segni meningei positivi, che possono suggerire un'infezione del sistema nervoso centrale
- Tremore o mioclono, possono suggerire alterazioni metaboliche causate da intossicazioni di farmaci, insufficienza epatica, alterazioni elettrolitiche o uno stato uremico
- Segni neurologici focali, come deficit motori o sensitivi, oppure la presenza di papilledema possono suggerire l'esistenza di lesioni strutturali del sistema nervoso centrale

- Lacerazioni del volto o del cuoio capelluto, ecchimosi e tumefazioni possono suggerire una lesione cranica traumatica

Una caratteristica peculiare abbastanza frequentemente presente nei pazienti con demenza ricoverati è il "sun-downing", ovvero il deterioramento comportamentali che insorge durante le ore serali. Questa condizione potrebbe essere difficoltosa da differenziare rispetto al delirium e deve essere presa in considerazione.[60]

Uno strumento di rapido utilizzo che risulta essere molto utile nella valutazione cognitiva di un paziente è il test 4AT (Alertness, Abbreviated Mental Test, Attention, Acute change), inserito anche all'interno della valutazione multidimensionale geriatrica. Questo prevede la valutazione di 4 elementi:

- Stato di vigilanza, che generalmente è alterata durante un episodio di delirium
- Stato dell'attenzione del paziente
- 4-item Abbreviated Mental Test AMT4, che indaga l'orientamento spazio-temporale del paziente
- Cambiamento acuto o decorso fluttuante delle alterazioni[70]

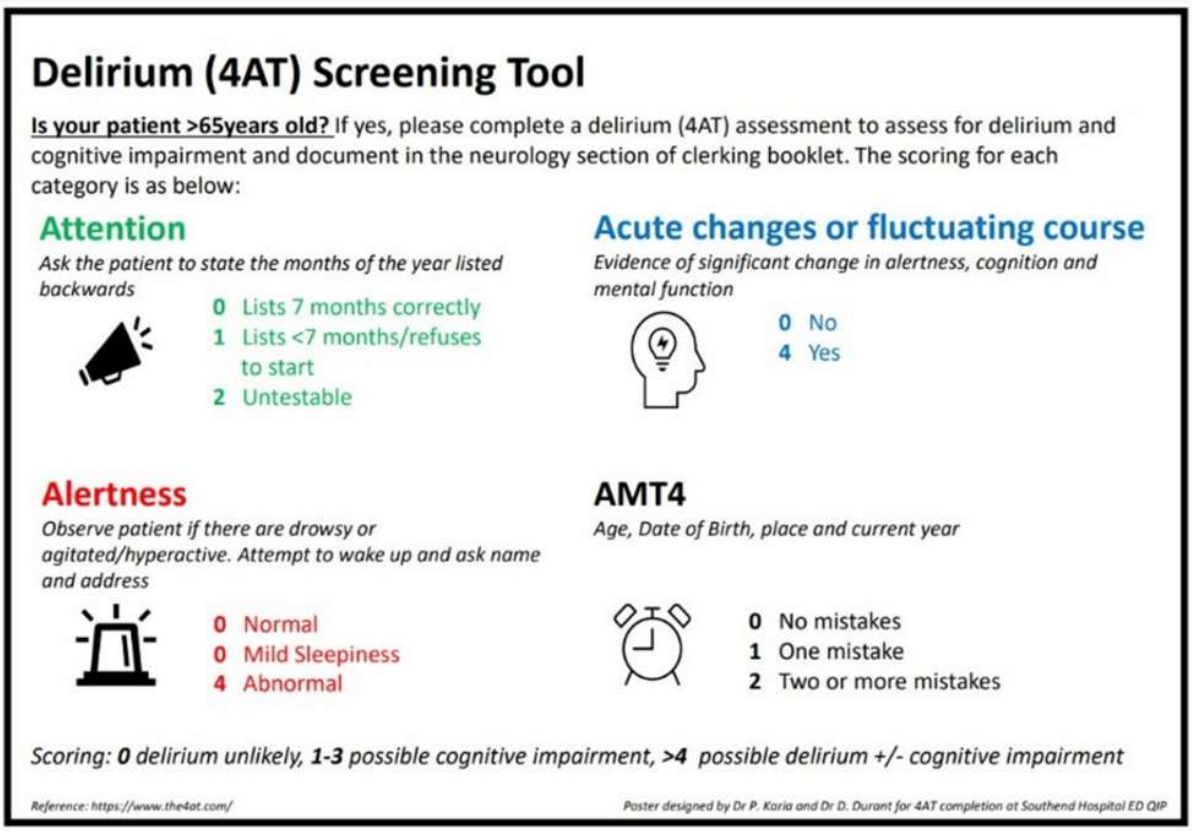


Figura 14: Esempio di test 4AT

3.5 Trattamento e Prevenzione

Il trattamento del delirium prevede interventi farmacologici e non. Nella gestione iniziale di un paziente che presenta una sintomatologia riconducibile a un episodio di delirium, la strategia di prima scelta dovrebbe prevedere l'avviamento di interventi non farmacologici, mentre il trattamento farmacologico dovrebbe essere riservato come ultima risorsa ai pazienti in uno stato di severa agitazione che si rimuovono i dispositivi medici di supporto come la ventilazione meccanica o il catetere vescicale oppure che hanno comportamenti autolesivi, o in ultimo ai pazienti che mostrano sintomi psicotici estremamente gravi quali allucinazioni o deliri.[59]

3.5.1 Trattamento non farmacologico

La strategia di trattamento non farmacologico del delirium più ampiamente approvata e utilizzata è il programma HELP (Hospital Elder Life Program). Si tratta di un programma preventivo multicomponente che ha mostrato in numerosi studi una grande efficacia nella prevenzione del delirium e del declino funzionale.[71]

Gli interventi previsti da questo programma includono:

- Riorientamento
- Attività terapeutiche
- Sospensione o riduzione dei farmaci psicoattivi
- Mobilizzazione precoce del paziente
- Promozione del sonno
- Gestione dell'idratazione e della nutrizione
- Provvedere a eventuali supporti audio-visivi

Un altro approccio che ha mostrato una buona efficacia, nei reparti senza un continuo supporto geriatrico come l'ortogeriatria, è l'introduzione di consulenze geriatriche proattive prima e dopo un intervento chirurgico, con le quali il geriatra pone delle raccomandazioni sulla gestione del paziente che riguardano l'idratazione, la nutrizione, il controllo del dolore e la mobilizzazione. Chiaramente il successo di questo approccio è profondamente legato all'aderenza alle raccomandazioni che vengono ricevute dalle consulenze.[72]

Altri interventi non farmacologici che hanno mostrato efficacia nella prevenzione e nel trattamento del delirium sono l'utilizzo di tappi per le orecchie durante il sonno[73] oppure l'introduzione nei reparti di stanze specifiche dedicate al trattamento del delirium, un concetto emergente che sta prendendo sempre più piede nelle strutture ospedaliere.[74]

3.5.2 Trattamento farmacologico

Come già anticipato, il trattamento farmacologico del delirium dovrebbe essere riservato a quei pazienti i quali sintomi li mettono in pericolo di provocare danni a sé stessi o ad altri, oppure di interrompere trattamenti medici essenziali.

L'utilizzo di farmaci psicoattivi, infatti, complica in modo considerevole la valutazione dello stato cognitivo del paziente anziano e può compromettere la cooperazione dello stesso ai vari trattamenti medici. Inoltre, aumenta il rischio di caduta.[75] L'uso eccessivo di benzodiazepine, dosi eccessive di farmaci antipsicotici e la loro somministrazione troppo posticipata sono errori comuni che vengono commessi nella gestione di un paziente con delirium.[76]

Il trattamento farmacologico dovrebbe essere mirato ad alcuni sintomi specifici del delirium e tra gli obiettivi clinici principali dovrebbero comunque essere presenti l'identificazione e il trattamento della causa sottostante di quello specifico episodio di delirium.[77] Generalmente vengono presi in considerazione alcuni principi da seguire nell'impostazione e mantenimento della terapia farmacologica del delirium:

- Somministrare un farmaco per volta
- Ridurre al minimo l'utilizzo di sedativi e antipsicotici
- Adattare la dose del farmaco al peso corporeo, all'età e alla severità dell'agitazione del paziente
- Titolare la dose del farmaco fino ad avere gli effetti desiderati
- Aumentare la frequenza delle somministrazioni se sono necessarie dosi "al bisogno"
- Rivalutare quotidianamente la somministrazione dei farmaci
- Sospendere la somministrazione una settimana dopo la scomparsa dei sintomi[78]

Le principali categorie di farmaci utilizzati sono:

1. Farmaci Antipsicotici
   Gli antipsicotici sono un pilastro fondamentale della terapia farmacologica del delirium e mostrano una efficacia importante nel controllare i sintomi sia del delirium ipercinetico che di quello ipocinetico. Possiamo dividere gli antipsicotici in due famiglie in base al loro meccanismo d'azione:
   - Antipsicotici tipici, quelli di prima generazione, agiscono prevalentemente come antagonisti dei recettori D2 della dopamina. L'aloperidolo è l'antipsicotico tipico di prima scelta nella maggior parte delle linee guida, può essere amministrato sia per via endovenosa e intramuscolare che per via orale.[79] Rispetto ad altri antipsicotici, l'aloperidolo ha mostrato avere meno metaboliti attivi, effetti anticolinergici limitati e una bassa propensione a provocare effetti sedativi o ipotensivi.[80]
   - Antipsicotici atipici, hanno meccanismi d'azione più vari agendo su diversi recettori. Rispetto a quelli tipici, un loro vantaggio è il minor rischio di incorrere in sedazione eccessiva o effetti

extrapiramidali, riducendo anche la necessità di utilizzare farmaci anticolinergici che ulteriormente il delirium.[81] A differenza di quelli tipici però, gli antipsicotici atipici generalmente sono disponibili solo in formulazione orale, il che può rendere la loro gestione più complessa. I farmaci di questa categoria più comunemente utilizzati sono l'olanzapina e il risperidone.

2. Benzodiazepine

   Le benzodiazepine devono essere utilizzate con cautela nel trattamento del delirium poiché potenzialmente possono aggravarlo, soprattutto per quanto riguarda i pazienti con demenza.[82] Rispetto agli antipsicotici sono tendenzialmente meno efficaci se usati come farmaco singolo e provocano più frequentemente sedazione eccessiva, confusione e depressione respiratoria.[83] Possono comunque essere utilizzate per il trattamento dei pazienti che tollerano poco gli antipsicotici. La benzodiazepina che mostra più vantaggi è il lorazepam, che ha un rapido onset e una più breve durata d'azione rispetto alle altre, oltre a un minore accumulo nell'organismo e una maggiore prevedibilità per quanto riguarda la sua biodisponibilità quando somministrata per via orale o intramuscolare.[84]

3. Altre molecole

   Basse dosi dell'antidepressivo trazodone hanno mostrato una riduzione dei sintomi non cognitivi del delirium.[85]

4. SCOPO DELLO STUDIO

Questo studio si propone di valutare il ruolo della fragilità nel determinare alcuni outcome post-operatori nel paziente anziano con frattura di femore prossimale.

Come abbiamo discusso durante questa tesi, la fragilità rappresenta una condizione che molto frequentemente si ritrova nei reparti con un grande volume di pazienti anziani, come quello di ortogeriatria.

Già altri studi in letteratura hanno affrontato l'argomento e analizzato l'impatto della fragilità sulla durata di ospedalizzazione, ripresa funzionale e mortalità post-operatoria e post-ricovero su questo tipo di pazienti, oltre all'impatto socioeconomico che questo comporta.

Per valutare i principali outcome post-operatori sono stati raccolti dati inerenti allo stato di fragilità di pazienti ricoverati in ortogeriatria. Lo stato di fragilità è stato espresso attraverso la Clinical Frailty Scale (CFS), in particolare sono stati suddivisi i pazienti in quattro diverse categorie a seconda del valore di CFS a loro assegnato.

Inoltre, sono stati valutati e messi a confronto tra le quattro categorie i dati e parametri che vengono raccolti attraverso la Valutazione Multidimensionale Geriatrica (VMD) riguardanti lo stato nutrizionale, la sarcopenia, le comorbidità e l'autonomia funzionale dei pazienti.

5. MATERIALI E METODI

Per questo studio sono stati arruolati 576 pazienti con frattura di femore prossimale e ricoverati nel reparto di Ortogeriatria dell'Ospedale Civile di Baggiovara, in provincia di Modena, nel periodo compreso tra Aprile e Luglio del 2026.

I criteri di esclusione dallo studio sono stati:

- Età inferiore a 65 anni

Per ogni paziente sono stati raccolti dati riguardanti:

- Età e sesso
- Presenza di disturbo neurocognitivo maggiore in anamnesi
- Grado di fragilità tramite scala CFS
- Misurazione della forza di presa della mano con Handgrip test come indice di forza globale del paziente
- Grado di nutrizione e sarcopenia tramite scale MNA-SF e SARC-F
- Numero e gravità delle comorbidità del paziente tramite scala CIRS
- Funzionalità cognitiva tramite test SPMSQ
- Grado di autonomia funzionale pre-ricovero tramite punteggi ADL e IADL
- Insorgenza di Delirium durante il ricovero post-operatorio
- Insorgenza di complicane cardiovascolari e infezioni post-operatorie
- Numero di trasfusioni ematiche somministrate durante e dopo l'intervento chirurgico
- Tempo all'inizio della fisioterapia e alla prima verticalizzazione dopo l'intervento
- Mortalità a 1, 3, 6 e 12 mesi dal ricovero
- Recupero funzionale a 6 mesi dal ricovero tramite punteggi ADL e IADL a 6 mesi
- Insorgenza di altri eventi clinici nei primi 6 mesi dal ricovero
- Completezza del follow-up

I pazienti sono stati divisi in quattro categorie in base al valore di CFS assegnato, per rendere la lettura dei dati e dati risultati più semplice. Le quattro categorie sono:

- Pazienti "Fit", con valore di CFS compreso tra 1 e 3
- Pazienti "Pre-fragili", con valore di CFS uguale a 4
- Pazienti "Fragili", con valore di CFS compreso tra 5 e 6
- Pazienti "Estremamente Fragili", con valore di CFS compreso tra 7 e 9

Per ciascuna di queste categorie sono state messi a confronto i dati precedentemente discussi.

6. ANALISI STATISTICA

Tutti i dati sono stati trattati in modo confidenziale nel rispetto della privacy.

I pazienti sono stati identificati nel database attraverso codice identificativo.

Nell'analisi statistica le variabili continue sono state rappresentate in termini di media ± deviazione standard (DS), mentre le variabili categoriche come frequenze (%).

Il valore di CFS è stato analizzato come variabile continua, gli OR e i coefficienti esprimono l'effetto associato a un incremento di 1 punto di CFS.

Un valore di $P < 0.05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

Le elaborazioni statistiche sono state effettuate utilizzando il software SPSS 18.0 per Windows ® XP.

7. RISULTATI

7.1 Distribuzione di CFS nella popolazione in studio

Variabile	Valore
Pazienti Totali Arruolati	576
CFS, media ± DS	5,02 ± 1,66
CFS, mediana [IQR]	5,0 [4,0-6,0]
CFS 1–3	131/576 (22,7%)
CFS 4	77/576 (13,4%)
CFS 5–6	259/576 (45,0%)
CFS 7–9	109/576 (18,9%)

Tabella 1: Distribuzione della Clinical Frality Scale nella coorte considerata.

Come si può osservare dalla tabella sovrastante, su un totale di 576 pazienti, la media di valore di CFS è risultata 5,02 con una deviazione standard di ± 1,66 e con una mediana di 5,0. Per quanto riguarda la distribuzione dei valori nella coorte di pazienti:

- 131 pazienti sono stati considerati “Fit”, con un CFS tra 1 e 3 (22,7%)
- 77 pazienti sono stati considerati “Pre-fragili”, con un CFS uguale a 4 (13,4%)
- 259 pazienti sono stati considerati “Fragili”, con un CFS tra 5 e 6 (45%)
- 109 pazienti sono stati considerati “Estremamente fragili”, con un CFS tra 7 e 9 (18,9%)

7.2 Profilo clinico basale per categorie di CFS

Variabile	CFS 1–3	CFS 4	CFS 5–6	CFS 7–9
Età, anni	80,4 ± 7,0; 81,0 [75,0-85,5]	84,9 ± 7,0; 85,0 [80,0-91,0]	85,6 ± 7,2; 86,0 [81,0-91,0]	86,6 ± 7,1; 87,0 [82,0-92,0]
Sesso femminile	103/131 (78,6%)	55/77 (71,4%)	193/259 (74,5%)	79/109 (72,5%)
Demenza	7/113 (6,2%)	10/69 (14,5%)	98/236 (41,5%)	75/104 (72,1%)
Handgrip, kg	18,0 ± 6,6; 17,2 [13,6-20,6]	16,2 ± 6,9; 15,8 [10,1-20,0]	13,4 ± 6,3; 12,9 [9,0-16,1]	10,0 ± 5,9; 9,5 [6,0-11,9]
SARC-F	2,5 ± 1,6; 2,0 [1,0-3,0]	4,0 ± 1,6; 4,0 [3,0-5,0]	5,9 ± 2,0; 6,0 [4,8-7,0]	7,9 ± 1,4; 8,0 [7,0-9,0]
CIRS-Severità	1,7 ± 0,3; 1,7 [1,5-1,9]	2,0 ± 0,3; 2,0 [1,8-2,1]	2,0 ± 0,4; 2,0 [1,8-2,2]	2,0 ± 0,4; 2,0 [1,7-2,3]
CIRS-Comorbidità	3,0 ± 1,5; 3,0 [2,0-4,0]	4,1 ± 1,4; 4,0 [3,0-5,0]	4,3 ± 1,7; 4,0 [3,0-5,0]	4,6 ± 2,0; 4,0 [3,0-6,0]
MNA-SF: malnutrito / rischio / normale	Maln 5,4%; rischio 37,7%; norm 56,9%	Maln 7,8%; rischio 57,1%; norm 35,1%	Maln 23,6%; rischio 61,8%; norm 14,6%	Maln 51,4%; rischio 43,0%; norm 5,6%
SPMSQ	1,1 ± 1,2; 1,0 [0,0-2,0]	2,1 ± 2,0; 2,0 [1,0-3,0]	3,7 ± 2,4; 4,0 [2,0-5,0]	6,9 ± 2,7; 7,0 [4,2-10,0]
ADL	5,8 ± 0,5; 6,0 [6,0-6,0]	5,4 ± 0,8; 6,0 [5,0-6,0]	4,2 ± 1,5; 4,0 [3,0-5,0]	1,7 ± 1,3; 1,5 [1,0-2,0]
IADL	7,2 ± 1,5; 8,0 [7,0-8,0]	5,8 ± 2,2; 6,0 [4,0-8,0]	2,8 ± 2,4; 2,0 [1,0-5,0]	0,4 ± 1,1; 0,0 [0,0-0,0]

Tabella 2: Profilo clinico basale diviso per le categorie descrittive di CFS.

In Tabella 2 possiamo invece notare i dati anagrafici dei pazienti arruolati, la presenza di demenza in anamnesi e i parametri raccolti attraverso la VMD, divisi per categoria di CFS. Sul totale dei pazienti arruolati, circa tre quarti sono donne (n=430, 72,5 %), mentre la minoranza sono uomini (n=146, 27,5%). L'età media dei pazienti "Fit" è di 80,4 anni con una deviazione standard di ± 7 e una mediana di 81 anni, mentre nei pazienti "Estremamente Fragili" è stata osservata un'età di media 86,6 anni con una deviazione standard di ± 7,1 e una mediana di 87 anni. Si nota quindi un aumento di circa 6 anni in media tra la prima e ultima categoria di CFS.

Per quanto riguarda la presenza di disturbo neurocognitivo maggiore in anamnesi, nelle categorie di pazienti "Fit" e "Pre-fragili" 17 pazienti su 182 (9,3%) sono risultati avere una diagnosi di demenza, mentre nelle categorie "Fragili" e "Estremamente Fragili" 173 pazienti su 340 avevano una diagnosi di demenza (50,9%).

Osservando invece i valori di ADL e IADL, si nota una progressiva diminuzione tra le prime categorie di CFS alle ultime (CFS 1-3, ADL = 5,8 ± 0,5, IADL = 7,2 ± 1,5; CFS 7-9, ADL = 1,7 ± 1,3, IADL = 0,4 ± 1,1). Anche per quanto riguarda gli altri indici della VMD (Handgrip, SARC-F, CIRS comorbidità e severità, MNA-SF, SPMSQ) si osserva un peggioramento all'aumentare di CFS.

7.3 Outcome Ospedalieri Precoci

Outcome	CFS 1-3	CFS 4	CFS 5-6	CFS 7-9	OR per +1 CFS (IC95%)	p / p Holm
Delirium	12/130 (9,2%)	15/76 (19,7%)	105/257 (40,9%)	64/107 (59,8%)	1,73 (1,52-1,97)	<0,001 / <0,001
≥1 Complicanza Perioperatoria	66/131 (50,4%)	39/77 (50,6%)	163/259 (62,9%)	70/107 (65,4%)	1,16 (1,05-1,29)	0,004 / 0,014
Complicanze Cardiovascolari	23/131 (17,6%)	19/77 (24,7%)	86/259 (33,2%)	39/107 (36,4%)	1,20 (1,07-1,34)	0,002 / 0,010
Qualsiasi Infezione Perioperatoria	42/131 (32,1%)	25/77 (32,5%)	95/259 (36,7%)	44/107 (41,1%)	1,09 (0,98-1,21)	0,116 / 0,348
Trasfusioni	75/122 (61,5%)	57/74 (77,0%)	171/249 (68,7%)	85/102 (83,3%)	1,19 (1,06-1,33)	0,002 / 0,012

Tabella 3: Outcome ospedalieri dicotomici divisi per CFS

Qui possiamo osservare la regressione logistica univariata per i diversi outcome precoci presi in considerazione usando come variabile indipendente il valore di CFS, analizzato come variabile continua. Inoltre, è stato calcolato l'OR di ciascun outcome per aumento di un punto di CFS. Per la significatività statistica è stata utilizzata la correzione di Holm.

Come si può notare, la probabilità di insorgenza di delirium aumenta all'aumentare di CFS. Nella categoria di pazienti "Fit", il delirium è insorto durante il ricovero in 12 pazienti su 130 (9,2%), mentre nella categoria di pazienti "Estremamente Fragili" è insorto in 64 pazienti su 107 (59,8%), con un OR per aumento di un punto

di CFS di 1,73 e p secondo correzione di Holm minore di 0,001, quindi risultato considerabile statisticamente significativo.

Anche per quanto riguarda l'insorgenza di complicanze cardiovascolari o di almeno una complicanza peri-operatorie, è risultato un aumento del rischio di insorgenza all'aumentare di CFS, con un impatto apparentemente minore rispetto all'insorgenza di delirium. Nel gruppo di pazienti "Fit" è insorta una complicanza cardiovascolare in 23 pazienti su 131 (17,6%), mentre 66 pazienti su 131 hanno avuto almeno una complicanza peri-operatorie tra quelle considerate (50,4%). Nel gruppo di pazienti "Estremamente Fragili" invece è insorta una complicanza cardiovascolare in 39 pazienti su 107 (36,4%) ed è insorta almeno una complicanza peri-operatoria in 70 pazienti su 107 (65,4 %). Globalmente si è osservato un OR per le complicanze cardiovascolari per ogni punto aggiuntivo di CFS di 1,20 (p Holm = 0,01) e un OR per l'insorgenza di almeno una complicanza di 1,16 (p Holm = 0,014), entrambi risultati statisticamente significativi.

Analizzando invece l'insorgenza di complicanze infettive, si è osservato un lieve aumento del rischio per ogni punto di CFS in più, con un OR di 1,09 (p Holm = 0,348), risultato però non statisticamente significativo.

Per la somministrazione di trasfusioni ematiche, è stato osservato un aumento di probabilità di somministrazione di entità simile all'aumento del rischio di complicanze cardiovascolari. Nei pazienti "Fit", 75 pazienti su 122 (61,5 %) hanno ricevuto almeno una trasfusione durante il ricovero, mentre nel gruppo di pazienti "Estremamente Fragili" hanno ricevuto almeno una trasfusione 85 pazienti su 102 (83,3%), con un OR di 1,19 per ogni punto di CFS aggiuntivo (p Holm = 0,012), risultato statisticamente significativo.

Outcome	CFS 1-3	CFS 4	CFS 5-6	CFS 7-9	ρ Spearman	p / p Holm
Tempo a inizio fisioterapia, giorni	0,82 ± 0,64; 0,60 [0,37-1,00]	0,82 ± 0,66; 0,58 [0,38-1,24]	1,14 ± 2,30; 0,62 [0,49-1,50]	0,86 ± 0,73; 0,60 [0,41-1,45]	0,044	0,319 / 0,319
Tempo a prima verticalizzazione, giorni	2,58 ± 1,31; 2,46 [1,58-3,07]	2,38 ± 1,06; 2,27 [1,51-2,64]	2,79 ± 1,84; 2,55 [1,61-3,52]	3,07 ± 1,64; 2,58 [1,65-4,20]	0,112	0,014 / 0,028

Tabella 4: Tempi di recupero precoce divisi per CFS.

In quest'altra tabella invece possiamo osservare i tempi all'inizio della fisioterapia e alla prima verticalizzazione in giorni, per ciascuna categoria di CFS. Per quanto riguarda il tempo all'inizio della fisioterapia, non è

risultata alcuna differenza statisticamente significativa tra le categorie di CFS. È invece risultata una lieve differenza relativa al tempo alla prima verticalizzazione, con un tempo in media di 2,58 giorni nella categoria dei pazienti "Fit" e di 3,07 giorni nella categoria dei pazienti "Estremamente Fragili" (p Holm = 0,028), statisticamente significativa.

7.4 Modelli di Outcome aggiustati

Per rendere l'analisi statistica più affidabile, è stata effettuata una regressione logistica multivariata in cui l'impatto del valore di CFS è stato analizzato al netto di età, sesso, CIRS-comorbidità e demenza, sia per quanto riguarda gli outcome dicotomici che per il tempo alla prima verticalizzazione.

Outcome	n modello	Effetto CFS +1 (IC95%)	p
Delirium	513	1,37 (1,16-1,61)	<0,001
≥1 complicanza perioperatoria	517	1,11 (0,97-1,27)	0,141
Complicanza cardiovascolari	517	1,11 (0,96-1,29)	0,168
Trasfusione	491	1,24 (1,06-1,45)	0,007
Tempo a verticalizzazione (giorni)	430	0,10 (0,01; 0,20)	0,039

Tabella 5: Associazione indipendente di CFS con gli outcome precoci.

Come si può osservare, aggiustando il confronto di categorie di pazienti per età, sesso, CIRS-comorbidità e demenza, il rischio di insorgenza di delirium durante il ricovero risulta comunque più alto all'aumentare di CFS in modo statisticamente significativo, anche se in misura minore rispetto all'analisi grezza per CFS. Si ha infatti un OR di 1,37 per ogni punto aggiuntivo di CFS (IC95% = 1,16-1,61, p = <0,001), quindi ogni punto di CFS in più è associato a odds di delirium maggiori del 37%.

Anche per quanto riguarda la somministrazione di trasfusioni ematiche dopo l'aggiustamento si ha un aumento statisticamente significativo di probabilità di ricevere almeno una trasfusione all'aumentare di CFS, con un OR per ogni punto aggiuntivo do 1,24 (IC95% = 1,06-1,45, p = 0,007).

È presente, inoltre, una differenza statisticamente significativa relativa al tempo alla prima verticalizzazione tra i pazienti "Fit" e le altre categorie di pazienti. Per ogni punto aggiuntivo di CFS, infatti, si ha un aumento di 0,1 giorni di tempo alla prima verticalizzazione (Tempo = 0,10 per ogni CFS +1, IC95% = (0,01; 0,20), p = 0,039).

L'insorgenza di complicanze cardiovascolari e di almeno una complicanza peri-operatoria generale, che nell'analisi grezza risultava avere probabilità maggiori all'aumentare di CFS, dopo aggiustamento per fattori confondenti non risultano avere differenze statisticamente significative tra le categorie di pazienti considerate.

7.5 Mortalità al follow-up

Mortalità	CFS 1-3	CFS 4	CFS 5-6	CFS 7-9	OR grezzo +1 CFS	p/p Holm	OR aggiustato CFS; p
1 mese	0/62 (0,0%)	2/29 (6,9%)	1/83 (1,2%)	4/52 (7,7%)	1,82 (1,05-3,14)	0,032/0,072	1,59 (0,88-2,88); p 0,127
3 mesi	0/62 (0,0%)	0/27 (0,0%)	10/82 (12,2%)	4/50 (8,0%)	1,50 (1,06-2,15)	0,024/0,072	1,41 (0,97-2,05); p 0,075
6 mesi	0/60 (0,0%)	0/26 (0,0%)	8/70 (11,4%)	7/47 (14,9%)	1,83 (1,25-2,69)	0,002/0,008	1,70 (1,12-2,58); p 0,012
12 mesi	1/22 (4,5%)	1/10 (10,0%)	5/37 (13,5%)	2/15 (13,3%)	1,40 (0,88-2,22)	0,158/0,158	1,22 (0,72-2,06); p 0,460

Tabella 6: Mortalità a 1,3,6 e 12 mesi divise per CFS.

In questa tabella si osservano i numeri totali di decessi e le probabilità di decesso dopo 1,3,6 e 12 mesi dal ricovero, espressi per ciascuna categoria di CFS. Sono stati calcolati sia gli OR grezzi per CFS che gli OR aggiustati per età e sesso.

L'unico risultato statisticamente significativo dopo aggiustamento per fattori confondenti è relativo alla mortalità a 6 mesi. Per i pazienti nel database di cui si è ottenuto il dato, nella categoria di pazienti "Fit" nessun paziente tra i 60 presi in considerazione è deceduto dopo sei mesi, mentre nella categoria "Estremamente Fragili" 7 pazienti su 47 sono deceduti. Risulta quindi un OR aggiustato di decesso per ogni punto aggiuntivo di CFS di 1,70 ($p = 0,012$). I dati ottenuti relativi agli altri timepoint non sono invece risultati statisticamente significativi.

7.6 Recupero Funzionale a 6 mesi

Outcome a 6 mesi	CFS 1-3	CFS 4	CFS 5-6	CFS 7-9	ρ CFS	p/p Holm
ADL	5,0 ± 1,4; 6,0 [4,0-6,0]	3,9 ± 1,9; 4,0 [2,5-5,2]	2,5 ± 1,5; 2,0 [1,0-3,2]	1,4 ± 1,2; 1,0 [1,0-2,0]	-0,722	<0,001/<0,001
IADL	4,8 ± 2,6; 5,0 [3,0-7,0]	3,3 ± 2,6; 3,0 [1,0-5,2]	1,5 ± 1,2; 1,0 [1,0-2,0]	0,5 ± 1,0; 0,0 [0,0-1,0]	-0,692	<0,001/<0,001

Tabella 7: Stato funzionale e mobilità divise per CFS.

Qui sono mostrati i valori di ADL e IADL a 6 mesi dal ricovero divisi per categorie di CFS, rappresentando quindi lo stato di autonomia funzionale e della mobilità dei pazienti dopo 6 mesi dall'evento. Un valore più alto equivale ad uno stato funzionale e ad un'autonomia migliore, viceversa valori più bassi indicano una scarsa autonomia e un basso stato funzionale. Come si può notare, si assiste ad un peggioramento progressivo sia del valore di ADL che di IADL all'aumentare del valore di CFS dopo 6 mesi. Nella categoria dei pazienti "Fit" si hanno infatti dei valori medi di ADL e IADL a 6 mesi rispettivamente di 5,0 e 4,8, mentre nella categoria "Estremamente Fragili" si hanno valori medi di 1,4 e 0,5, con una diminuzione di circa -0,7 per ogni punto aggiuntivo di CFS ($p < 0,001$).

Outcome a 6 mesi	n	Aggiustato per valore basale	B per +1 CFS (IC95%)	p
ADL	102	ADL	-0,27 (-0,51; -0,03)	0,029

Outcome a 6 mesi	n	Aggiustato per valore basale	B per +1 CFS (IC95%)	p
IADL	102	IADL	-0,09 (-0,42; 0,24)	0,596

Tabella 8: Stato funzionale e mobilità a 6 mesi aggiustate per valori basali.

Aggiustando l'analisi prendendo in considerazione i valori basali di ADL e IADL, ovvero lo stato funzionale pre-frattura, si osserva infatti che viene mantenuta in modo statisticamente significativo solo la relazione tra valore di CFS e di ADL a 6 mesi, con una riduzione del valore di ADL di circa -0,27 per ogni punto aggiuntivo di CFS (B = -0,27, p = 0,029), mentre non risulta una riduzione statisticamente significativa del valore di IADL a 6 mesi tra le diverse categorie.

7.7 Eventi clinici entro 6 mesi

Outcome	CFS 1-3	CFS 4	CFS 5-6	CFS 7-9	OR grezzo +1 CFS	p/p Holm	OR agg. età+sesso
Nuovo Ricovero entro 6 mesi	5/40 (12,5%)	2/16 (12,5%)	6/24 (25,0%)	6/25 (24,0%)	1,22 (0,93-1,59)	0,145/0,289	1,17 (0,88-1,56); p 0,268
Rifrattura entro 6 mesi	1/40 (2,5%)	1/16 (6,2%)	1/24 (4,2%)	1/25 (4,0%)	1,11 (0,66-1,88)	0,691/0,691	1,05 (0,60-1,84); p 0,852
≥1 Evento Clinico/Ortopedico a 6 mesi	5/40 (12,5%)	2/16 (12,5%)	7/25 (28,0%)	7/25 (28,0%)	1,25 (0,97-1,63)	0,087/0,260	1,22 (0,92-1,60); p 0,162

Tabella 9: Ricoveri, rifratture ed eventi clinici/ortopedici entro 6 mesi dalla frattura.

Analizzando nella coorte presa in considerazione con regressione logistica univariata eventuali nuovi ricoveri, rifratture ed eventi clinici oppure ortopedici entro 6 mesi dalla frattura, non sono risultate differenze statisticamente significative tra le diverse categorie di CFS, sia con relazione grezza tra eventi e valore di CFS sia con modello aggiustato per età e sesso.

7.8 Completezza del follow-up

Follow-up disponibile	n/N (%)
Mortalità 1 mese	240/598 (40,1%)
Mortalità 3 mesi	230/598 (38,5%)
Mortalità 6 mesi	211/598 (35,3%)
Mortalità 12 mesi	91/598 (15,2%)
ADL/IADL 6 mesi	103/598 (17,2%)
Nuovi ricoveri/rifratture 6 mesi	106/598 (17,7%)

Tabella 10: Disponibilità dei principali follow-up.

In quest'ultima tabella si osserva l'analisi descrittiva dei valori assoluti e in percentuale di pazienti che sono stati esaminati al follow-up dopo 1, 3 ,6 e 12 mesi. Inoltre, si osserva la disponibilità di dati riguardo ai valori di ADL e IADL a 6 mesi e di nuovi eventi clinici a 6 mesi.

8. DISCUSSIONE

La prima valutazione che si può effettuare su questi risultati riguarda il profilo basale delle quattro categorie di pazienti considerate. Se osserviamo i dati raccolti nella tabella 1 infatti, possiamo notare che l'età media cresce all'aumentare di CFS, coerentemente con quanto affermato in letteratura.

Parallelamente a questo, notiamo un deterioramento multidominio pressoché lineare all'aumentare della fragilità, poiché con l'incremento di CFS notiamo un aumento della frequenza di demenza in diagnosi, del valore medio di SARC-F e quindi della prevalenza di sarcopenia, nonché del numero di errori al questionario SPMSQ, che è coerente con il numero maggiore di pazienti con demenza in diagnosi tra i pazienti più fragili. Inoltre, notiamo una riduzione del valore medio all'Handgrip test e dei valori medi di ADL e IADL; quindi, con un CFS più alto si ha generalmente uno stato funzionale, di autonomia e di forza generale peggiore. Queste considerazioni iniziali ci confermano che il valore di CFS ci è molto utile per valutare qual è lo stato generale di salute dei pazienti anziani, e che quindi le associazioni che questo ha con gli outcome clinici che abbiamo valutato hanno senso da un punto di vista clinico.

Andando a discutere l'oggetto principale di questo studio, quindi gli outcome post-operatori, dobbiamo fare una distinzione tra l'analisi univariata della frequenza dei vari outcome basata esclusivamente sul valore di CFS e il modello aggiustato multivariato che prende in considerazione anche alcuni fattori che potrebbero risultare confondenti, tra cui l'età, il sesso, le comorbidità e la presenza di demenza.

Nei modelli aggiustati per età, sesso, comorbidità e demenza, la fragilità preoperatoria si è confermata predittore indipendente di delirium e di necessità trasfusionale, oltre che essere associata ad un lieve ma significativo ritardo nella verticalizzazione post-operatoria. Al contrario, l'associazione univariata tra CFS e complicanze peri-operatorie generali o cardiovascolari, pur significativa nell'analisi grezza, non ha superato l'aggiustamento, suggerendo che questo segnale sia in larga parte mediato da età e carico di comorbidità piuttosto che da un effetto diretto della fragilità. La CFS in questo caso agisce più come marcatore di questo rischio che come determinante indipendente. Questa distinzione ha una ricaduta pratica: la CFS da sola non è sufficiente a stratificare il rischio di complicanza cardiovascolare, per cui in questo ambito resta necessaria una valutazione comorbidità-specifica

Il dato più robusto dell'intero studio riguarda il delirium. L'entità dell'effetto e la sua sostanziale tenuta dopo aggiustamento indicano che la fragilità cattura una vulnerabilità cerebrale che precede e in parte prescinde dal carico di comorbidità misurato dal CIRS. Questo risultato è coerente con il modello fisiopatologico della riserva cognitiva/funzionale ridotta come determinante primario del delirium post-chirurgico nell'anziano, più che con una spiegazione puramente legata alla severità della malattia somatica. Inoltre, questo risultato è coerente con quanto riportato in letteratura, dove la CFS emerge sistematicamente come uno dei predittori più forti di delirium postoperatorio nel paziente con frattura di femore. In una coorte prospettica cinese, l'incidenza di delirium postoperatorio è risultata del 42,3% nei pazienti fragili contro il 7,8% nei non fragili, con la fragilità confermata come fattore di rischio indipendente all'analisi multivariata.[86] Risultati sovrapponibili sono stati riportati in una coorte vietnamita, in cui i pazienti fragili hanno mostrato un tasso di delirium del 60,5% contro il 13,6% dei non fragili.[87] Uno studio condotto in Qatar su pazienti con frattura di femore ha inoltre documentato un rischio relativo di delirium pari a 7,76 nei pazienti con CFS elevata rispetto a quelli con CFS più bassa.[88]

Il mantenimento dell'associazione con le trasfusioni, pur di entità minore, potrebbe riflettere una componente di fragilità ematologica e nutrizionale non completamente catturata dalle covariate di aggiustamento incluse nel modello. L'anemia è una condizione che generalmente si riscontra molto di frequente nei pazienti anziani, in letteratura sono presenti numerosi studi che cercano di spiegare l'associazione di questa alle altre condizioni che si possono ritrovare nell'anziano, tra cui la fragilità. In generale le anemie vengono distinte in anemie da carenze nutrizionali, per esempio da carenza di vitamina B12 o B9, anemie non carenziali in cui ritroviamo per esempio l'anemia da malattia renale o da infiammazione cronica, e infine le anemie idiopatiche.[89]

Viste le varie comorbidità del paziente anziano però, sono presenti numerose possibili cause di anemie sovrapponibili fra loro. In uno studio pubblicato nel 2024 nel Journals of Gerontology si è cercato di trovare i fattori principali che causano l'associazione tra fragilità e anemia. In questo studio si è ritrovata una prevalenza di anemia più alta nei pazienti fragili rispetto ai non fragili, e le tre componenti risultate più impattanti erano le condizioni relative a uno stato d'infiammazione, le carenze nutrizionali e le patologie ematologiche. Nell'analisi multivariata però solo l'infiammazione sembrava mantenere un'associazione statisticamente significativa.[90]

L'infiammazione sembra quindi essere uno dei pilastri fondamentali legati allo sviluppo di anemia e associati all'invecchiamento e alla fragilità.

Sul piano funzionale, il gradiente grezzo tra fragilità e recupero a 6 mesi è marcato, ma si ridimensiona sostanzialmente dopo aggiustamento per il valore funzionale basale, rimanendo significativo solo per il valore di ADL. Questo indica che una quota rilevante del divario funzionale osservato nei pazienti fragili riflette una condizione funzionale già compromessa prima della frattura, più che un deficit di recupero incrementale attribuibile alla fragilità in sé. In letteratura sono documentati risultati simili: uno studio condotto sulla base dati

Health and Retirement Study ha mostrato che solo il 31% dei pazienti anziani con frattura di femore recupera il livello di autonomia nelle ADL precedente alla frattura, con tassi di ritorno all'indipendenza ancora più bassi nei pazienti con demenza (8% contro 39%) o con comorbidità elevata.[91] Uno studio longitudinale norvegese, basato su due ampi trial randomizzati, ha inoltre mostrato che nessuno dei sottogruppi di traiettoria funzionale identificati riesce a recuperare pienamente il livello di ADL pre-frattura nel corso dei 12 mesi di follow-up, con un peggioramento particolarmente marcato nei primi 4 mesi.[92] Questi dati, nel loro insieme, sottolineano come il recupero funzionale dopo frattura di femore sia un fenomeno solo parzialmente reversibile anche nei pazienti meno fragili, e come la funzione pre-frattura resti uno dei più forti determinanti dell'esito funzionale a distanza.

Analogamente, la mortalità a 6 mesi rappresenta l'endpoint di sopravvivenza più solido, mentre i segnali a 1, 3 e 12 mesi sono più deboli, verosimilmente anche per la ridotta numerosità di eventi e per la crescente incompletezza del follow-up nei time-point più tardivi. Questo pattern è coerente con la letteratura più recente: una metanalisi che ha incluso undici studi e quasi 46.000 pazienti ha documentato un rischio di mortalità a 6 mesi significativamente più elevato nei pazienti fragili (OR = 1,46; IC95% = 1,25–1,72), oltre a un rischio quasi doppio di mortalità a un anno. Un'ulteriore metanalisi ha riportato, nei pazienti fragili con frattura di femore, un rischio di mortalità intraospedaliera quasi triplicato (RR = 2,93) e un rischio di mortalità a 30 giorni quasi triplicato (RR = 2,85) rispetto ai non fragili.[93] Dati provenienti dallo Scottish Hip Fracture Audit, condotto su oltre 8.000 pazienti, hanno mostrato hazard ratio aggiustati per mortalità a un anno pari a 1,67 nei pazienti con fragilità lieve-moderata (CFS 4–5) e a 3,01 nei pazienti francamente fragili (CFS 6–8).[94] Anche studi di coorte più piccoli, condotti su registri nazionali scozzesi, confermano la CFS come predittore valido e indipendente della sopravvivenza a 30 giorni e a un anno dopo frattura di femore prossimale.[95]

Per comprendere quali siano i substrati biologici che possano spiegare l'associazione tra fragilità ed gli eventi clinici che abbiamo visto fino ad ora, sono state proposte in letteratura diverse ipotesi. L'ipotesi biologica più accreditata per spiegare la fragilità è rappresentata dall'"inflammaging", ossia uno stato infiammatorio sistemico cronico e di basso grado che si instaura progressivamente con l'invecchiamento, caratterizzato da livelli circolanti elevati di interleuchina-6, proteina C-reattiva e talora TNF-α, in un contesto di immunosenescenza e ridotta capacità di regolazione omeostatica.

Diversi studi hanno documentato che i soggetti fragili presentano concentrazioni di IL-6 e PCR significativamente più elevate rispetto ai pazienti non fragili, e che tali mediatori si associano indipendentemente a disabilità e mortalità nell'anziano.[96,97] Questo stato infiammatorio cronico agisce su più sistemi e organi bersaglio contemporaneamente, tra cui muscolo scheletrico, sistema nervoso centrale, midollo osseo, sistema cardiovascolare, determinando quella perdita di riserva fisiologica multisistemica che è alla base del fenotipo di fragilità. È plausibile ipotizzare che, nella nostra coorte, un elevato punteggio di CFS rifletta, a livello biologico, proprio questo stato di infiammazione cronica subclinica, che da un lato riduce la capacità dell'organismo di rispondere in modo adeguato allo stress acuto rappresentato dal trauma e dalla chirurgia, spiegando quindi l'aumento di

complicanze e mortalità, e dall'altro predispone a una risposta infiammatoria esagerata e disregolata in risposta all'intervento stesso, con conseguenze dirette anche a livello cerebrale.

Nel complesso, questi risultati supportano l'utilità della CFS come strumento di screening preoperatorio rapido, in particolare per l'identificazione dei pazienti a rischio di delirium e, in misura minore, di necessità trasfusionale e mortalità a medio termine. Al contempo, i dati suggeriscono che la CFS da sola non esaurisce la stratificazione del rischio per tutti gli esiti: la componente cognitiva sembra guidare gran parte del segnale predittivo, e le complicanze cardiovascolari restano meglio spiegate da comorbidità ed età. Questo depone a favore di un approccio di valutazione integrato in cui la CFS funga da primo livello di screening da affiancare, non da sostituire, a una valutazione cognitiva e comorbidità-specifica più dettagliata nei pazienti a rischio.

Sono presenti, tuttavia, alcuni limiti a questo studio:

- la completezza del follow-up si riduce progressivamente nei time-point più tardivi, esponendo le stime di mortalità e recupero funzionale a 6-12 mesi a un possibile bias da selezione.
- per alcuni endpoint (rifrattura a 6 mesi, mortalità a 12 mesi) il numero di eventi è troppo esiguo per stime stabili, e i risultati relativi vanno considerati esclusivamente esplorativi.

9. CONCLUSIONI

I risultati emersi da questo studio confermano che la fragilità preoperatoria, misurata con la Clinical Frailty Scale, rappresenta un determinante clinicamente rilevante e in larga parte indipendente degli esiti ospedalieri nel paziente anziano con frattura di femore prossimale.

In particolare, la CFS si conferma un predittore robusto di delirium postoperatorio e mantiene un valore prognostico indipendente per la necessità trasfusionale e per la mortalità a 6 mesi, anche dopo aggiustamento per età, sesso e comorbidità. Al contrario, il suo contributo alle complicanze cardiovascolari e al recupero funzionale a medio termine appare più limitato una volta tenuto conto del carico di comorbidità e dello stato funzionale basale, a indicare che la fragilità, pur essendo un costrutto clinicamente informativo, non sostituisce ma integra una valutazione multidimensionale più ampia, in cui la componente cognitiva emerge come ulteriore dominio critico nella stratificazione del rischio.

Nel loro insieme, questi risultati supportano l'impiego sistematico della CFS come strumento di screening rapido nella pratica ortogeriatrica, utile a identificare precocemente i pazienti a maggior rischio di delirium e

di esiti avversi a medio termine, così da orientare percorsi assistenziali dedicati, in particolare per quanto riguarda la prevenzione del delirium, la gestione anemica peri-operatoria e la pianificazione precoce della riabilitazione.

Resta tuttavia necessario che tali evidenze siano confermate da studi con follow-up più completo e con casistiche di maggiore numerosità, in grado di superare i limiti legati alla perdita progressiva di dati nei time-point tardivi e alla scarsa numerosità di eventi per alcuni esiti, e di chiarire ulteriormente il peso relativo dei singoli domini della fragilità.

BIBLIOGRAFIA

[1] Liang H, Chen B, Zhang H, et al. The correlation between proximal femur fracture and bone mineral density in the elderly. *Science Progress*. 2025;108(2):00368504251352728.

[2] Fischer H, Maleitzke T, Eder C, Ahmad S, Stöckle U, Braun KF. Management of proximal femur fractures in the elderly: current concepts and treatment options. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):86.

[3] Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002;359(9319):1761-1767.

[4] Tosounidis TH, Sheikh H, Stone MH, Giannoudis PV. Pain relief management following proximal femoral fractures: Options, issues and controversies. *Injury*. 2015;46:S52-S58.

[5] Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. 2013;381(9868):752-762.

[6] Kim DH, Rockwood K. Frailty in Older Adults. Hardin CC, ed. *N Engl J Med*. 2024;391(6):538-548.

[7] Church S, Rogers E, Rockwood K, Theou O. A scoping review of the Clinical Frailty Scale. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):393.

[8] Woolford SJ, Sohan O, Dennison EM, Cooper C, Patel HP. Approaches to the diagnosis and prevention of frailty. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(9):1629-1637.

[9] Vaishya R, Vaish A. Falls in Older Adults are Serious. *IJOO*. 2020;54(1):69-74.

[10] Pereira CB, Kanashiro AMK. Falls in older adults: a practical approach. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2022;80(5 suppl 1):313-323.

[11] Zhang W, Low LF, Schwenk M, Mills N, Gwynn JD, Clemson L. Review of Gait, Cognition, and Fall Risks with Implications for Fall Prevention in Older Adults with Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;48(1-2):17-29.

[12] Klenk J, Becker C, Palumbo P, et al. Conceptualizing a Dynamic Fall Risk Model Including Intrinsic Risks and Exposures. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017;18(11):921-927.

[13] Reed-Jones RJ, Solis GR, Lawson KA, Loya AM, Cude-Islas D, Berger CS. Vision and falls: A multidisciplinary review of the contributions of visual impairment to falls among older adults. *Maturitas*. 2013;75(1):22-28.

[14] Pasma JH, Engelhart D, Schouten AC, Van Der Kooij H, Maier AB, Meskers CGM. Impaired standing balance: The clinical need for closing the loop. *Neuroscience*. 2014;267:157-165.

[15] Sherrington C, Tiedemann A, Fairhall NJ, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Bone, Joint and Muscle Trauma Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 4, 2016.

[16] Randelli S. P., Della Valle A., *Ortopedia e Traumatologia,* Edizione del 2023.

[17] Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporosis Int*. 1992;2(6):285-289.

[18] Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, et al. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012;23(9):2239-2256.

[19] Karagas MR, Lu-Yao GL, Barrett JA, Beach ML, Baron JA. Heterogeneity of Hip Fracture: Age, Race, Sex, and Geographic Patterns of Femoral Neck and Trochanteric Fractures among the US Elderly. *American Journal of Epidemiology*. 1996;143(7):677-682.

[20] The IOF CSA Working Group on Fracture Epidemiology, Cooper C, Cole ZA, et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2011;22(5):1277-1288.

[21] Veronese N, Maggi S. Epidemiology and social costs of hip fracture. *Injury*. 2018;49(8):1458-1460.

[22] Longo UG, Viganò M, De Girolamo L, Banfi G, Salvatore G, Denaro V. Epidemiology and Management of Proximal Femoral Fractures in Italy between 2001 and 2016 in Older Adults: Analysis of the National Discharge Registry. *IJERPH*. 2022;19(24):16985.

[23] Morri M, Ambrosi E, Chiari P, et al. One-year mortality after hip fracture surgery and prognostic factors: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2019;9(1):18718.

[24] Anastasi G., *Trattato di Anatomia Umana Volume 1*, Quarta Edizione, Edi.Ermes, 2010.

[25] Chang A, Breeland G, Black AC, et al. Anatomy, Bony Pelvis and Lower Limb: Femur. [Updated 2023 Nov 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532982/

[26] Boese CK, Dargel J, Oppermann J, et al. The femoral neck-shaft angle on plain radiographs: a systematic review. *Skeletal Radiol*. 2016;45(1):19-28.

[27] Martin HD, Savage A, Braly BA, Palmer IJ, Beall DP, Kelly B. The Function of the Hip Capsular Ligaments: A Quantitative Report. *Arthroscopy*. 2008;24(2):188-195.

[28] Zhao D, Qiu X, Wang B, et al. Epiphyseal Arterial Network and Inferior Retinacular Artery Seem Critical to Femoral Head Perfusion in Adults With Femoral Neck Fractures. *Clinical Orthopaedics & Related Research*. 2017;475(8):2011-2023.

[29] Lazaro LE, Klinger CE, Sculco PK, Helfet DL, Lorich DG. The terminal branches of the medial femoral circumflex artery: the arterial supply of the femoral head. *The Bone & Joint Journal*. 2015;97-B(9):1204-1213.

[30] Professor Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1994;9(8):1137-1141.

[31] Nih Consensus Development Panel On Osteoporosis Prevention, Diagnosis, And Therapy. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2001;285(6):785-795.

[32] Holroyd C, Cooper C, Dennison E. Epidemiology of osteoporosis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;22(5):671-685.

[33] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int*. 2006;17(12):1726-1733.

[34] Manolagas SC. Birth and Death of Bone Cells: Basic Regulatory Mechanisms and Implications for the Pathogenesis and Treatment of Osteoporosis*. *Endocrine Reviews*. 2000;21(2):115-137.

[35] Pouresmaeili F, Kamali Dehghan B, Kamarehei M, Yong Meng G. A comprehensive overview on osteoporosis and its risk factors. *TCRM*. 2018;Volume 14:2029-2049.

[36] Sheehan SE, Shyu JY, Weaver MJ, Sodickson AD, Khurana B. Proximal Femoral Fractures: What the Orthopedic Surgeon Wants to Know. *RadioGraphics*. 2015;35(5):1563-1584.

[37] Membership of the Working Party, Griffiths R, Alper J, et al. Management of proximal femoral fractures 2011: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia*. 2012;67(1):85-98.

[38] Linee Guida SIOT, *Fratture di Femore Prossimale nell'Anzian, 2021.*

[39] Sabharwal S, Wilson H. Orthogeriatrics in the management of frail older patients with a fragility fracture. *Osteoporos Int*. 2015;26(10):2387-2399.

[40] Briggs RSJ. Orthogeriatric Care and its Effect on Outcome. *J R Soc Med*. 1993;86(10):560-562.

[41] British Geriatric Society (2007) Orthogeriatric models of care.Published online.

[42] Van Rompaey B, Elseviers MM, Schuurmans MJ, Shortridge-Baggett LM, Truijen S, Bossaert L. Risk factors for delirium in intensive care patients: a prospective cohort study. *Crit Care*. 2009;13(3):R77.

[43] Kammerlander C, Roth T, Friedman SM, et al. Ortho-geriatric service—a literature review comparing different models. *Osteoporos Int*. 2010;21(S4):637-646.

[44] Bernabei R, Venturiero V, Tarsitani P, Gambassi G. The comprehensive geriatric assessment: when, where, how. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2000;33(1):45-56.

[45] Welsh TJ, Gordon AL, Gladman JR. Comprehensive geriatric assessment – a guide for the non-specialist. *Int J Clin Pract*. 2014;68(3):290-293.

[46] Tarazona-Santabalbina FJ, Belenguer-Varea A, Rovira-Daudi E, Cuesta-Peredo D. Orthogeriatric care: improving patient outcomes. *CIA*. 2016;Volume 11:843-856.

[47] Klestil T, Röder C, Stotter C, et al. Impact of timing of surgery in elderly hip fracture patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8(1):13933.

[48] Abou-Setta AM, Beaupre LA, Rashiq S, et al. Comparative Effectiveness of Pain Management Interventions for Hip Fracture: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2011;155(4):234-245.

[49] Freeman N, Clarke J. Perioperative pain management for hip fracture patients. *Orthopaedics and Trauma*. 2016;30(2):145-152.

[50] Liu, Song, Jianan Chen, Huihong Shi, et al. 2024. «Comparing Perioperative Outcomes between Regional Anesthesia and General Anesthesia in Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis». *Canadian Journal of Anesthesia/Journal Canadien d'anesthésie* 71 (6): 849–69.

[51] Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General Anesthesia, Sleep, and Coma. Schwartz RS, ed. *N Engl J Med*. 2010;363(27):2638-2650.

[52] Hendrickx JFA, Eger EI, Sonner JM, Shafer SL. Is Synergy the Rule? A Review of Anesthetic Interactions Producing Hypnosis and Immobility. *Anesthesia & Analgesia*. 2008;107(2):494-506.

[53] Mulier J. Anestesia libre de opioides: ¿un cambio de paradigma? *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2017;64(8):427-430.

[54] Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice. *Anesthesia & Analgesia*. 2018;127(5):1246-1258.

[55] Peduto VA, Ballabio M, Stefanini S. Efficacy of propacetamol in the treatment of postoperative pain Morphine-sparing effect in orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42(3):293-298.

[56] Cuvillon P, Ripart J, Debureaux S, et al. Analgésie postopératoire par cathéter fémoral après fracture du col du fémur chez la personne âgée : étude prospective randomisée. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2007;26(1):2-9.

[57] Chau D. Opiates and elderly: Use and side effects. *CIA*. 2008;Volume 3:273-278.

[58] Rodger KT, Greasley-Adams C, Hodge Z, Reynish E. Expert opinion on the management of pain in hospitalised older patients with cognitive impairment: a mixed methods analysis of a national survey. *BMC Geriatr*. 2015;15(1):56.

[59] Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014;383(9920):911-922.

[60] Manuale MSD, Neurologia, Delirium e Demenza, 2025. Published Online.

[61] Fong TG, Inouye SK. The inter-relationship between delirium and dementia: the importance of delirium prevention. *Nat Rev Neurol*. 2022;18(10):579-596.

[62] Inouye SK. Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons: Predictive Model and Interrelationship With Baseline Vulnerability. *JAMA*. 1996;275(11):852.

[63] Young BK, Camicioli R, Ganzini L. Neuropsychiatric Adverse Effects of Antiparkinsonian Drugs: Characteristics, Evaluation and Treatment. *Drugs & Aging*. 1997;10(5):367-383.

[64] Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2008;63(7):764-772.

[65] Lauretani F, Ceda GP, Maggio M, Nardelli A, Saccavini M, Ferrucci L. Capturing side-effect of medication to identify persons at risk of delirium. *Aging Clin Exp Res*. 2010;22(5-6):456-458.

[66] Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what's the cause of all this confusion? *Current Opinion in Critical Care*. 2012;18(5):518-526.

[67] Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, et al. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;40(1):200-207.

[68] Sabayan B, Jansen S, Oleksik AM, et al. Cerebrovascular hemodynamics in Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis of transcranial Doppler studies. *Ageing Res Rev*. 2012;11(2):271-277.

[69] Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition, Text Revision (DSM-5-TR). American Psychiatric Association Publishing, Washington, DC, 2022. pp 672-674.

[70] Schofield I, Stott DJ, Tolson D, McFadyen A, Monaghan J, Nelson D. Screening for cognitive impairment in older people attending accident and emergency using the 4-item Abbreviated Mental Test: *European Journal of Emergency Medicine*. 2010;17(6):340-342.

[71] Inouye SK, Bogardus ST, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM. The Hospital Elder Life Program: a model of care to prevent cognitive and functional decline in older hospitalized patients. Hospital Elder Life Program. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(12):1697-1706.

[72] Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(5):516-522.

[73] Van Rompaey B, Elseviers MM, Van Drom W, Fromont V, Jorens PG. The effect of earplugs during the night on the onset of delirium and sleep perception: a randomized controlled trial in intensive care patients. *Crit Care*. 2012;16(3):R73.

[74] Flaherty JH, Steele DK, Chibnall JT, Vasudevan VN, Bassil N, Vegi S. An ACE unit with a delirium room may improve function and equalize length of stay among older delirious medical inpatients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(12):1387-1392.

[75] Attard A, Ranjith G, Taylor D. Delirium and its Treatment: *CNS Drugs*. 2008;22(8):631-644.

[76] Nayeem K, O'Keeffe ST. Delirium. *Clinical Medicine*. 2003;3(5):412-415.

[77] Tauscher J, Tauscher-Wisniewski S, Kasper S. Treatment of Patients With Delirium. *AJP*. 2000;157(10):1711-1711.

[78] Meagher D. Delirium: the role of psychiatry. *Adv psychiatr treat*. 2001;7(6):433-442.

[79] Potter J, George J. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clinical Medicine*. 2006;6(3):303-308.

[80] Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A Double-Blind Trial of Haloperidol, Chlorpromazine, and Lorazepam in the Treatment of Delirium in Hospitalized AIDS Patients. *FOC*. 2005;3(2):333-340.

[81] Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: A review of the empirical literature. *Pall Supp Care*. 2005;3(3):227-237.

[82] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, et al. Lorazepam Is an Independent Risk Factor for Transitioning to Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Anesthesiology*. 2006;104(1):21-26.

[83] Meagher DJ. Regular review: Delirium: optimising management. *BMJ*. 2001;322(7279):144-149.

[84] Centeno C, Sanz Á, Bruera E. Delirium in advanced cancer patients. *Palliat Med*. 2004;18(3):184-194.

[85] Okamoto Y, Matsuoka Y, Sasaki T, Jitsuiki H, Horiguchi J, Yamawaki S. Trazodone in the Treatment of Delirium Journal of Clinical Psychopharmacology. 1999;19(3):280-282.

[86] Shinall MC, Arya S, Youk A, et al. Association of Preoperative Patient Frailty and Operative Stress With Postoperative Mortality. *JAMA Surg*. 2020;155(1):e194620.

[87] Nguyen TT, Khanh HC, Ba TN. The relevance of preoperative frailty and postoperative delirium in elderly patients undergoing hip surgery. *Anaesth pain intensive care*. 2024;28(3):423-430.

[88] Syamala S, Tarazona-Santabalbina FJ, Passarelli JL, Sathian B, Nadukkandiyil N, Al Hamad H. The Clinical Frailty Scale and incidence of adverse outcomes in older patients with hip fractures in Qatar. *Front Med*. 2025;12:1643181.

[89] Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *CIA*. Published online March 2016:319.

[90] Herpich C, Göger L, Faust L, et al. Disentangling Anemia in Frailty: Exploring the Role of Inflammation. Fielding RA, ed. *The Journals of Gerontology, Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2024;79(12):glae243.

[91] Tang VL, Sudore R, Cenzer IS, et al. Rates of Recovery to Pre-Fracture Function in Older Persons with Hip Fracture: an Observational Study. *J GEN INTERN MED*. 2017;32(2):153-158.

[92] Dakhil S, Saltvedt I, Benth JŠ, et al. Longitudinal trajectories of functional recovery after hip fracture. Blank RD, ed. *PLoS ONE*. 2023;18(3):e0283551.

[93] Song Y, Wu Z, Huo H, Zhao P. The Impact of Frailty on Adverse Outcomes in Geriatric Hip Fracture Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health*. 2022;10:890652.

[94] Kennedy MJ, Penfold RS, Donaldson L, et al. The Clinical Frailty Scale is a valid and independent predictor of one-year survival in patients sustaining a hip fracture: scottish Hip Fracture Audit data from 8,092 patients. *Bone Jt Open*. 2025;6(12):1550-1558.

[95] Narula S, Lawless A, D'Alessandro P, Jones CW, Yates P, Seymour H. Clinical Frailty Scale is a good predictor of mortality after proximal femur fracture: A cohort study of 30-day and one-year mortality. *Bone & Joint Open*. 2020;1(8):443-449.

[96] Soysal P, Stubbs B, Lucato P, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*.

[97] Qu T, Yang H, Walston JD, Fedarko NS, Leng SX. Upregulated monocytic expression of CXC chemokine ligand 10 (CXCL-10) and its relationship with serum interleukin-6 levels in the syndrome of frailty. *Cytokine*. 2009;46(3):319-324.