



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Hierro intravenoso, recuperación funcional y *delirium* en pacientes con fractura de cadera. Estudio FEDEREF. Ensayo clínico unicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego. Número EudraCT: 2014-001923-53



Rafael Bielza Galindo^{a,*}, Jesús Llorente Gutiérrez^b, José Luis Pérez González^c, Asunción Mora Casado^d, David Blanco Díaz^c, Javier Escalera Alonso^c, Adoración Morales Fernández^a, Cristina Molano Ortiz^a, Beredys Esmirla García López^e, Nazaret del Amo del Arco^f, Juan Pablo Barro Ordovas^b, Estefanía Arias Muñana^a, Marta Neira Álvarez^a, David Sanz Rosa^g y Jorge Fco. Gómez Cerezo^a

^a Área de Geriatria, Servicio de Medicina Interna y Geriatria, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, España

^b Sección de Farmacología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, España

^c Servicio de Traumatología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, España

^d Sección de Hematología, Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, España

^e Hospital Universitario Infanta Sofía, Universidad Europea de Madrid, San Sebastián de los Reyes, España

^f Análisis Clínicos, Laboratorio de Urgencias, Hospital Infanta Sofía- BR Salud, San Sebastián de los Reyes, España

^g Escuela de Doctorado e Investigación, Universidad Europea de Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de septiembre de 2016

Aceptado el 16 de enero de 2017

On-line el 11 de marzo de 2017

Palabras clave:

Ferrotterapia intravenosa

Recuperación funcional

Delirium

Fractura de cadera

R E S U M E N

Introducción: No existen estudios previos que evalúen el efecto de la ferrotterapia intravenosa sobre la situación funcional y cognitiva de pacientes con fractura de cadera (FC).

Material y métodos: Ensayo clínico unicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en grupos paralelos, para comparar la eficacia del tratamiento con hierro intravenoso perioperatorio en pacientes ancianos intervenidos de FC. Se asegura el enmascaramiento del tratamiento, envolviendo el fármaco y el sistema de infusión. El grupo intervención recibirá, los días 1, 3 y 5 de ingreso, 200 mg de Venofer[®] (hierro sacarosa), diluidos en 100 ml de suero salino y el control, 100 ml de suero salino los días 1, 3 y 5 de ingreso. Los pacientes reciben la asistencia convencional en la Unidad de Orto geriatria del Hospital Universitario Infanta Sofía. Para valorar el impacto del tratamiento, se recogen variables funcionales (actividades de la vida diaria y capacidad de deambulacion), cognitivas (situación cognitiva previa y *delirium*), quirúrgicas, demográficas y clínicas durante el ingreso y se realiza un análisis de seguridad del tratamiento. Los pacientes reciben seguimiento a los 3, 6 y 12 meses.

Resultados: El estudio reportará evidencia acerca del impacto de la administración de hierro intravenoso sobre la recuperación funcional a corto y medio plazo. Permitirá evaluar si la administración de ferrotterapia intravenosa tiene algún efecto negativo sobre la incidencia de *delirium* postoperatorio. Aportará información acerca de la seguridad de la administración de ferrotterapia intravenosa en pacientes ancianos con FC y su repercusión sobre el ahorro transfusional.

Conclusiones: La inclusión de los pacientes ancianos con FC ingresados en una unidad de ortogeriatría en el ensayo clínico permitirá la evaluación del impacto del fármaco en un escenario habitual, y aportará datos valiosos para la protocolización de su uso en otras unidades.

© 2017 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafabielza@hotmail.com (R. Bielza Galindo).

Intravenous iron, functional recovery and delirium in patients with hip fracture. FEDEREF study. Single-centre randomised, placebo-controlled, and double-blind clinical trial. 2014-001923-53: EudraCT number

A B S T R A C T

Keywords:

Intravenous iron therapy
Functional recovery
Delirium
Hip fracture

Introduction: There are no previous studies evaluating the effect of intravenous iron therapy on functional and cognitive status of patients with hip fracture (HF).

Material and methods: A single-centre randomised, placebo-controlled, double-blind and parallel treatment, clinical trial has been designed to assess the efficacy of intravenous iron therapy during the peri-operative period in elderly patients suffering from a HF. Blinding will be ensured by the packaging of the drug infusion system. On days 1, 3, and 5 from admission, the intervention group will receive 200 mg Venofer® (iron sucrose) diluted in 100 ml saline, and the control group 100 ml saline, also on days 1, 3 and 5. Patients will received conventional treatment in ortho-geriatric unit of the Hospital Infanta Sofia. Functional variables (activities of daily living and walking), cognitive (cognitive status and delirium), surgical, demographic and clinical characteristics will be collected during admission in order to assess the impact of treatment. A safety analysis of the treatment will also performed. Patients will be followed-up at 3, 6, and 12 months.

Results: The study will attempt to provide evidence on the impact of the intravenous iron administration on functional recovery. It will be determined whether iron therapy negatively affects the incidence of post-operative delirium. Finally, report will be presented on the safety data of intravenous iron in elderly HF patients, as well as the impact on allogenic blood transfusion savings.

Conclusions: The inclusion of elderly HF patients admitted to an ortho-geriatric unit, in a clinical trial, will help to improve the knowledge of the treatment impact on a usual scenario, and provide useful data for use in other units.

© 2017 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Entre el 40 y el 46% de los pacientes con fractura de cadera (FC) presenta anemia a su ingreso y esta cifra alcanza durante la hospitalización casi el 90%, lo que influye negativamente sobre la morbimortalidad y genera una elevada tasa transfusional¹. Por otra parte, la presencia de efectos adversos asociados a las transfusión de sangre alogénica han condicionado el desarrollo de programas multidisciplinares y multimodales para el manejo integral de estos pacientes, genéricamente conocidos como *patient blood management*, cuyo objetivo es eliminar o reducir la necesidad de transfusión de sangre alogénica. La feroterapia intravenosa está incluida en estos programas².

Hierro sacarosa, tiempo de eritropoyesis e impacto sobre la transfusión de sangre alogénica

El hierro intravenoso es un tratamiento atractivo en esta población, ya que evita el efecto de mala absorción intestinal inicial tras la cirugía y favorece una eritropoyesis precoz (a los 5-7 días tras su administración). Estudios previos, realizados en púerperas, muestran aumentos de 1,9-2,5 g/dL de hemoglobina (Hb) y de niveles significativos de sideremia y ferritina 5-7 días después de la primera dosis de hierro sacarosa^{3,4}.

La estancia media de nuestra unidad es $11,3 \pm 4,4$ días, tiempo suficiente para poder evidenciar un posible ahorro transfusional⁵. Sin embargo, el ahorro de sangre, tras la administración de feroterapia intravenosa, se muestra sobre todo en cirugía ortopédica electiva y, en menor medida, en la FC⁶⁻⁹.

Recuperación funcional, anemia y feroterapia intravenosa

Niveles de Hb inferiores a 10 g/dL en pacientes con FC condicionan un efecto negativo sobre la capacidad de caminar los días 1, 2 y 3 postoperatorios, y se observa una relación entre incrementos de Hb y mejor deambulacion¹⁰. Considerando esta relación, la estancia descrita y el aumento de Hb esperado por la feroterapia

intravenosa (5-7 días tras su administración), el beneficio sobre la recuperación funcional puede evidenciarse en el momento del alta hospitalaria. Aunque este efecto no haya sido valorado en FC previamente, la administración de hierro intravenoso mejora la calidad de vida percibida en pacientes con hipertensión pulmonar, enfermedad ginecológica o enfermedad inflamatoria intestinal¹¹⁻¹³. La situación funcional es el factor que más influye en la calidad de vida de los ancianos¹⁴.

El efecto negativo de la anemia sobre la recuperación funcional parece desaparecer a los 2-3 meses posteriores a la cirugía, aunque se desconoce el efecto de la feroterapia en este punto^{15,16}.

Delirium, anemia y feroterapia intravenosa

El *delirium* se presenta entre el 25 y el 60% de los pacientes durante el ingreso por FC. Dentro de los factores desencadenantes de *delirium* en estos pacientes descritos en la literatura, se encuentra la presencia de anemia al ingreso¹⁷. La deficiencia de hierro condiciona una disminución en la concentración del sistema nervioso central de factores de crecimiento específicos, tales como IGF-I/II y BDNF, que tienen un papel esencial en la cognición y en la atención¹⁸. Según datos previos de nuestro centro, la estancia media preoperatoria es de $4,0 \pm 2,1$ días, por lo que el aporte de hierro y la posterior eritropoyesis generada a los 5-7 días pueden disminuir la incidencia de *delirium* postoperatorio en FC, al controlar la anemia como factor precipitante de *delirium*⁵. Sin embargo, esto no ha sido demostrado en ningún estudio hasta el momento.

Objetivos

El objetivo general del estudio es conocer la repercusión de la feroterapia intravenosa sobre los parámetros funcionales y cognitivos, así como sobre las necesidades transfusionales en la práctica habitual desarrollada en una unidad de ortogeriatría.

El objetivo principal es comparar la ganancia funcional, en términos del cambio en la escala del índice de Barthel modificado

(IBM) entre ingreso y alta, en los pacientes con FC entre los pacientes tratados y los no tratados con hierro intravenoso.

Los objetivos secundarios son:

- Comparar la incidencia de *delirium* postoperatorio entre los pacientes tratados y los no tratados con hierro intravenoso.
- Comparar a los 3, 6 y 12 meses el porcentaje de pacientes que recuperan el estado funcional previo a la fractura entre los que reciben feroterapia intravenosa y los que no.
- Valorar el efecto de la feroterapia intravenosa, sobre la mortalidad al alta, a los 3, 6 y 12 meses.
- Evaluar la progresión de los valores de Hb entre los 2 grupos de tratamiento a los 3 meses.
- Evaluar la eficacia de la administración de hierro intravenoso en los pacientes con FC para reducir las necesidades transfusionales, tanto en el porcentaje de transfundidos como en el número de concentrados de hemáties necesarios.
- Evaluar la seguridad de la administración de hierro sacarosa intravenosa.
- Comparar el número de infecciones bacterianas (urinarias, respiratorias y de la herida quirúrgica) adquiridas en el hospital entre los pacientes tratados y los no tratados con hierro intravenoso.

Diseño global del estudio

Tipo de estudio

Ensayo clínico unicéntrico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego en grupos paralelos, para comparar la eficacia del tratamiento con hierro intravenoso perioperatorio, en pacientes ancianos intervenidos de FC.

Participantes y criterios de inclusión

El estudio tiene lugar en la Unidad de Orto geriatria del Hospital Universitario Infanta Sofía de San Sebastián de los Reyes (Madrid), en donde se atienden unas 250 FC al año.

Los criterios de inclusión son: 1) pacientes con FC osteoporótica (anémicos y no anémicos) atendidos en nuestra unidad, con edad superior a 75 años; 2) haber prestado conformidad, el paciente o su representante legal, a participar en el estudio mediante la firma del correspondiente documento de consentimiento informado.

Los criterios de exclusión son: 1) hipersensibilidad a preparados de hierro parenteral u oral; 2) asma u otras atopias severas; 3) hemocromatosis; 4) revocación del consentimiento informado; 5) no indicación quirúrgica de la fractura; 6) no deambular antes de la fractura (FAC=0); 7) ser dependiente para todas las actividades básicas de la vida diaria evaluadas; 8) demencia severa que imposibilite la participación en un programa de rehabilitación; 9) enfermedad en fase terminal con esperanza de vida menor de 6 meses.

Los criterios de retirada o abandonos considerados son: 1) decisión del paciente; 2) presencia de efectos adversos; 3) decisión del médico responsable; 4) finalización del estudio.

Procedimiento y variables de estudio

Enmascaramiento del tratamiento y administración del fármaco

El esquema de aleatorización es custodiado por el Servicio de Farmacia del Hospital Infanta Sofía, y no se comunica al equipo de personas participantes en el estudio. Siguiendo el esquema, el personal de farmacia prepara el suero para cada paciente, que es envuelto en papel de plata, y la administración se realiza mediante un sistema de infusión opaco, que impide visualizar el color característico del hierro. Tras recibir la llamada de la enfermera de urgencias o de planta, se procede a la preparación y dispensación

del fármaco, previa firma del documento de consentimiento informado.

- El grupo de intervención recibirá, los días 1, 3 y 5 de ingreso, 200 mg de Venofer[®] (hierro sacarosa) diluidos en 100 ml de suero salino a ritmo de 2 h.
- El grupo control recibirá 100 ml de suero salino los días 1, 3 y 5 de ingreso a ritmo de 2 h.

Asistencia de los pacientes en la unidad

Los pacientes son atendidos de forma homogénea en la Unidad de Agudos de Orto geriatria del centro, según la vía clínica de FC del anciano de nuestro centro, en donde aplicamos criterios restrictivos de transfusión en todos los pacientes. Así, se transfundirá con valores de Hb inferior a 8 g/dL o inferior a 10 g/dL si el paciente presenta hipotensión, angor o alteración del nivel de conciencia¹⁹. El protocolo diseñado en el programa Selene permite que desde la urgencia se inicie el estudio.

Variables recogidas durante el ingreso

La evaluación y recogida de los datos las realiza la enfermera de geriatria de planta. Se incluyen las siguientes variables durante el ingreso:

Como variables principales de eficacia se incluye la ganancia funcional, definida como el cambio en el IBM entre ingreso y alta^{20,21}. Como variable secundaria de eficacia se registra el porcentaje de pacientes que presentan *delirium* tras la cirugía. La presencia de *delirium* postoperatorio se codificará como variable binaria (presente, si hay uno o más episodios de *delirium* postoperatorio y ausente, en caso contrario). Para determinar la incidencia de *delirium* postoperatorio, se excluirá a los pacientes que hayan presentado algún episodio en el período preoperatorio. La presencia de *delirium* se medirá durante el turno de mañana de lunes a viernes mediante el *Confusion assesment method*²². En el resto de los turnos, se revisarán los comentarios de la historia de forma estructurada para buscar alteración del nivel de conciencia, hiperactividad o letargia, inatención, agitación o uso de neurolépticos. En caso afirmativo, se cotejarán los datos con enfermería, familiares y auxiliares²². También se recogen la eficiencia funcional, definida como IBM al alta-IBM al ingreso/estancia posquirúrgica^{20,23}; el porcentaje de pacientes que necesitan transfusión (prequirúrgica, intraquirúrgica o posquirúrgica) y el número de concentrados en cada momento; el porcentaje de pacientes que presentan infecciones bacterianas (urinarias, respiratorias y de la herida quirúrgica); el cambio en la capacidad para deambular entre ingreso y alta (se empleará la escala *Functional ambulation clasifcation* [FAC])²⁴; la duración de la estancia (prequirúrgica, posquirúrgica y global) y la mortalidad.

Como variables de seguridad se incluyen las determinaciones analíticas de Hb en la urgencia. Si presentara anemia, según criterios de la OMS²⁵ (Hb < 12 g/dL en mujeres y 13 g/dL en varones), se determinará: volumen corpuscular medio, ferritina, sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina, vitamina B₁₂ y ácido fólico a través de un perfil creado en el laboratorio. En las 24-48 h previas al alta se determinará la Hb, transfusión sanguínea (número de concentrados de hemáties transfundidos antes, durante y tras la cirugía); dosis de heparina de bajo peso molecular utilizadas durante el ingreso, toma de tratamiento anticoagulante previo (acenocumarol, dabigatrán, apixabán y rivaroxabán) y antiagregante (aspirina, clopidogrel, prasarel, dipiridamol y los inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa); acontecimientos adversos derivados del tratamiento con Venofer[®] (hierro sacarosa): reacción anafiláctica, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección, náuseas, erupción cutánea, prurito u otras.

Se incluirán además otras variables: edad; sexo (hombre/mujer); procedencia (domicilio/residencia); situación

cognitiva previa medida por la escala Cruz Roja Mental²⁶; el tipo de fractura (pertrocantérea, subtrocantérea y subcapital); escala ASA del riesgo anestésico²⁷; el tipo de anestesia (general/espinal); el destino al alta (domicilio, residencia, residencia *de novo*, unidades de recuperación funcional y fallecimiento) y las principales complicaciones clínicas agrupadas en cerebrales, cardiológicas, enfermedad tromboembólica, alteraciones hidroelectrolíticas, digestivas, desnutrición, úlceras por presión, infecciones nosocomiales (infección urinaria, infección respiratoria e infección de la herida quirúrgica) y otras fracturas.

Seguimiento de los pacientes y variables recogidas en las visitas

El paciente recibe el seguimiento habitual que realizamos en las consultas a los 3 y 12 meses del alta. La enfermera de la consulta recoge las siguientes variables: visita 1: se realizará una analítica en el hospital o en su centro de salud. Posteriormente acudirán a la consulta y se registrarán los datos analíticos (Hb y, en caso de anemia, además el volumen corpuscular medio, ferritina, sideremia, transferrina, índice de saturación de transferrina, vitamina B₁₂ y ácido fólico) y funcionales (FAC e IBM) a los 3 meses. En caso de no poder desplazarse, un miembro del equipo contactará con teléfono para recoger toda la información; visitas sucesivas: el equipo del estudio contactará por teléfono con el paciente a los 6 y 12 meses tras el alta hospitalaria, para valorar el FAC y el IBM.

Consideraciones éticas

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz y por la Agencia Española del Medicamento. Se llevará a cabo de acuerdo con las recomendaciones para estudios clínicos y evaluación de fármacos en el hombre que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en las sucesivas asambleas mundiales, y la actual legislación española en materia de estudios clínicos.

Tamaño muestral, método de asignación aleatorizada y análisis estadístico

Tamaño muestral

Según datos previos de nuestro centro en pacientes no tratados con hierro, la desviación típica de la ganancia funcional (IBM alta-IBM al ingreso) estaba alrededor de 15,37 puntos. Se considera clínicamente relevante un aumento de 5 puntos en la ganancia, según estudios previos²⁰. En estas condiciones, un tamaño muestral de 125 pacientes para cada grupo, 250 pacientes en total, tendría una potencia del 80% para detectar una diferencia de medias de aproximadamente 5 puntos, asumiendo una desviación típica de 15,37, usando una prueba t de Student y usando un nivel de significación bilateral de 0,05.

Método de asignación aleatorizada

Se hará una asignación aleatorizada de los pacientes a los distintos grupos de tratamiento. Los pacientes serán asignados a un grupo de tratamiento siguiendo un esquema de aleatorización generado por ordenador antes del comienzo del estudio, en bloques permutados de 10. En cada bloque se asignará aleatorizadamente a los pacientes en una proporción 1:1 a cada grupo.

Análisis estadístico

- Análisis de las variables principales de eficacia:
 - Se comparará la ganancia funcional al alta entre ambos grupos, usando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA).
 - Para determinar la incidencia de *delirium* postoperatorio, se excluirá a los pacientes que hayan presentado algún episodio

de *delirium* en el período preoperatorio. Se comparará la presencia de *delirium* entre los grupos mediante el test de la chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

- Se tendrán en cuenta las variables que pueden influir en el desarrollo de *delirium* como la edad, el sexo masculino, la demencia previa y las complicaciones clínicas. Dichas variables se controlan mediante el modelo estadístico de Poisson.
- Otras variables:
 - Se estimará el porcentaje de pacientes que han recuperado la situación funcional (IBM y FAC) previa a la fractura, para cada grupo de tratamiento en cada momento de interés (3, 6 y 12 meses), mediante el IC 95%. Se comparará el porcentaje de pacientes que recuperan entre los grupos mediante el test de la chi cuadrado o el test exacto de Fisher.
 - Se estudiará el tiempo hasta la recuperación funcional previa (IBM o FAC) en ambos grupos mediante una curva de Kaplan Meier y las curvas de incidencia acumuladas en el contexto.
 - Se comparará la evolución de la Hb entre ambos grupos (al ingreso, al alta y a los 3 meses) mediante un análisis de regresión con efectos mixtos en el contexto de los estudios longitudinales.
 - Para el resto de las variables, la comparación de datos cualitativos se realizará mediante el test de la chi cuadrado o el test exacto de Fisher. Para los datos cuantitativos la comparación de las variables se realizará con el test de la t de Student para datos independientes como prueba paramétrica y el test de la U de Mann-Whitney como prueba no paramétrica.

El análisis principal y los secundarios se realizarán en la población «por intención de tratar» y se realizarán también análisis en la población «por protocolo». Finalmente para el análisis estadístico de los datos se utilizará el programa SAS 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.), que cuenta con la colaboración del Servicio de Bioestadística del Hospital La Paz.

Control de los efectos adversos del hierro intravenoso

Se llevará a cabo una revisión de la seguridad y tolerancia del Venofer[®] (hierro sacarosa). Se registrarán los acontecimientos adversos (cualquier experiencia no deseada que ocurra a un sujeto durante el ensayo clínico, se considere o no relacionada con el producto en investigación) y los acontecimientos adversos graves (cualquier acontecimiento adverso que, a cualquier dosis, produzca la muerte, amenace la vida del sujeto, haga necesaria su hospitalización o la prolongación de esta, produzca invalidez o incapacidad permanente o importante o dé lugar a una anomalía, malformación congénita o proceso maligno). Al respecto, se tendrá en cuenta la ficha técnica del producto y la reciente recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos, que recientemente ha finalizado la revisión de los datos disponibles sobre reacciones de hipersensibilidad asociadas al uso de estos medicamentos y al balance beneficio-riesgo favorable²⁸. En el caso del Venofer[®] (hierro sacarosa), como acontecimientos adversos graves están descritas reacciones de hipersensibilidad anafilactoides ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y por este motivo únicamente se administrará en planta, en donde existe disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas. Se considerarán como acontecimientos adversos derivados del tratamiento aquellos que aparezcan después de la primera dosis del fármaco en estudio que ha sido asignado de manera aleatoria y hasta las 24 h inclusive, después de la administración de la última dosis. También se considerarán así aquellos acontecimientos presentes antes de la primera dosis pero que empeoren bajo el tratamiento.

Resultados

Este estudio pretende aportar evidencia acerca del impacto de la administración de hierro intravenoso sobre aspectos tan relevantes en la asistencia en unidades de ortogeriatría como la recuperación funcional a corto y medio plazo y el *delirium*, mediante escalas validadas para su medida. Por otra parte, se podrá valorar el controvertido efecto de la feroterapia intravenosa sobre el ahorro de sangre alogénica y su seguridad en ancianos.

Discusión

Se presenta el primer estudio en el que se implementa un programa de ahorro de sangre en unidades de ortogeriatría, en donde se valora el efecto de la feroterapia intravenosa sobre la situación funcional y cognitiva, así como sobre las necesidades transfusionales en la asistencia habitual de los pacientes ingresados por FC. El estudio se está desarrollando en el Hospital Universitario Infanta Sofía y el reclutamiento comenzó el mes de febrero de 2016.

La rápida eritropoyesis inducida por la administración de hierro intravenoso puede condicionar una mejoría precoz en la recuperación funcional de los pacientes con FC. Aunque este efecto sea poco tangible, ya que los resultados funcionales registrados en estas unidades en el momento del alta son pobres (tan solo el 3% deambulaban de forma independiente o el 74,7% con alguna asistencia en el momento del alta), puede servir como predictor de la progresión posterior²⁹. La capacidad de rehabilitación de una FC se puede prolongar durante meses y es importante evaluar la recuperación funcional, no solo durante la hospitalización, sino también a medio y largo plazo, para valorar el beneficio de nuestra intervención, como se ha hecho en otros estudios³⁰.

Por otra parte, el *delirium* es un síndrome clínico plurietiológico cuya característica esencial es la alteración de la conciencia (especialmente del nivel de atención y alerta)³¹. Estudios recientes han demostrado que los factores de crecimiento específicos, tales como IGF-I/II y BDNF, tienen un papel esencial en la cognición y la atención, por la activación de las vías intracelulares de señalización implicadas en la proliferación celular, la diferenciación y la supervivencia. La deficiencia de hierro puede inducir estos déficits y su corrección podría servir como estrategia preventiva eficaz¹⁸.

En el «Documento de Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica» de 2013, elaborado para regular las alternativas transfusionales, se proponía, con grado 2B,

el empleo de feroterapia intravenosa en pacientes intervenidos mediante cirugía ortopédica, con alta probabilidad de desarrollar anemia perioperatoria grave, para reducir la tasa transfusional³². Como consecuencia de estas y otras recomendaciones, el empleo del hierro intravenoso en los pacientes con FC es cada vez más extendido en la práctica clínica diaria. Este estudio puede contribuir, no solo a valorar el efecto sobre el ahorro de sangre inicial, sino también sobre la progresión de las cifras de Hb a los 3 meses de la cirugía.

El estudio de seguridad realizado sobre el hierro intravenoso, teniendo en cuenta la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Europea de Medicamentos, se va a realizar en una población anciana y consolidará una evidencia más próxima a la práctica habitual²⁸.

Finalmente, en nuestro estudio evaluaremos si el grupo de los tratados con hierro intravenoso presenta menor incidencia de infecciones nosocomiales durante la hospitalización³³.

Conclusiones

Con los datos de este ensayo clínico podremos dar más información acerca del impacto del hierro intravenoso sobre el desarrollo de *delirium* postoperatorio, así como sobre la recuperación funcional a corto y medio plazo. Permitirá además conocer el efecto del fármaco sobre el ahorro de sangre alogénica y la recuperación de las cifras de Hb. Finalmente se conocerá el perfil de seguridad del fármaco y su repercusión sobre las infecciones nosocomiales.

Desde nuestro equipo de investigación (Anexo 1), queremos transmitir la ilusión que hemos puesto en nuestro proyecto y esperamos que os sirva como impulso para continuar con más estudios en este campo.

Financiación

El estudio está financiado por la Universidad Europea de Madrid a través de las ayudas concedidas en la convocatoria de Proyectos Internos de 2015.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1. Equipo de investigación del estudio FEDEREF

Autores	Filiación
Rafael Bielza Galindo	Área de Geriatría Servicio de Geriatría-Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Jesús Llorente Gutiérrez	Farmacia Sección de Farmacología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
José Luis Pérez González	Traumatología Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Asunción Mora Casado	Hematología Sección de Hematología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Jorge Fco. Gómez Cerezo	Medicina Interna Servicio de Medicina Interna-Geriatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
David Blanco Díaz	Traumatología Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Javier Escalera Alonso	Traumatología Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Adoración Morales Fernández	Área de Geriatría Enfermera Gestora de Geriatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Cristina Molano Ortiz	Área de Geriatría Enfermera Gestora de Geriatría. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Beredys Esmirla García López	Medicina Familiar y Comunitaria Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Estefanía Arias Muñana	Área de Geriatría Servicio de Geriatría-Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Marta Neira Álvarez	Área de Geriatría Servicio de Geriatría-Medicina Interna. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)

Autores		Filiación
Nazaret del Amo del Arco Jorge Sanjurjo Portus	Análisis clínicos Traumatología	Análisis Clínicos. Laboratorio de Urgencias. Hospital Infanta Sofía- BRSalud Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Mariano López Franco	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Patricia Barrio Sanz	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Vanessa Barroso Gómez	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Jorge Bowakin Anta	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Marisol de Dios Pérez	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Carlos F. Fernández Alonso	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Carlos Gebhard	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Remedios Gómez Mendieta	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Javier Gutiérrez Berciano	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Néstor López Martín	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Patricia Morales Muñoz	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Teresa Muñoz Sicilia	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Luis Paz Parada	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Carlos Reche Sainz	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Jesús Varas Navas	Traumatología	Servicio de Traumatología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Raquel Ramos Corral	Análisis clínicos	Análisis Clínicos. Laboratorio de Urgencias. Hospital Infanta Sofía- BRSalud (San Sebastián de los Reyes, Madrid, España)
Fernando Cava Valenciano	Análisis clínicos	Análisis Clínicos. Laboratorio de Urgencias. Hospital Infanta Sofía- BRSalud (San Sebastián de los Reyes, Madrid, España)
Juan Pablo Barro Ordovas	Farmacia	Sección de Farmacología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Belén García de Santiago	Farmacia	Sección de Farmacología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Yolanda Larrubia Marfil	Farmacia	Sección de Farmacología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Cristina García Yubero	Farmacia	Sección de Farmacología. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Universidad Europea de Madrid (España)
Rosario Madero	Bioestadística	Servicio de Bioestadística. Hospital Universitario La Paz (Madrid, España)
Ricardo Moreno Vicente	Rehabilitación	Sección de Rehabilitación. Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid, España)
David Sanz Rosa	Metodólogo	Escuela de Doctorado e Investigación de la Universidad Europea de Madrid
Israel J. Thuissard Vasallo	Metodólogo	Escuela de Doctorado e Investigación de la Universidad Europea de Madrid (España)
Gonzalo Real Rubio	Informática	Hospital Universitario Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes, Madrid, España)

Bibliografía

- González Montalvo JI, Alarcón Alarcón T, Pallardo Rodil B, Gotor Pérez P, Pareja Sierra T. Ortopediatria en pacientes agudos (II). Aspectos clínicos. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2008;43:316-29.
- Canillas F, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA, Pavía-Molina J, Gómez-Luque A, Muñoz M. «Patient blood management» en cirugía ortopédica. Rev Esp Cir Ortop Traumatol. 2015;59.
- Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. BJOG. 2006;113:1248-52.
- Broche D-E, Gay C, Armand-Branger S, Grangeasse L, Terzibachian J-J. Acute postpartum anaemia. Clinical practice and interest of intravenous iron [artículo en francés]. Gynecol Obstet Fert. 2004;32(7-8):613-9.
- Bielza Galindo R, Arias Muñana E, Neira Álvarez M, Gómez Cerezo JF, Escalera Alonso J. Vía clínica de fractura de cadera de la Unidad de Ortopediatria del Hospital Universitario Infanta Sofía. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.12.009>.
- Rowlands M, Forward DP, Sahota O, Moppett IK. The effect of intravenous iron on postoperative transfusion requirements in hip fracture patients: Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2013;14:288.
- Blanco Rubio N, Llorens Eizaguerri M, Seral García B, Burillo Fuertes P, Ranera García M, Albareda Albareda J. Hierro intravenoso preoperatorio como estrategia de ahorro de sangre en cirugía de fractura de cadera. Med Clin (Barc). 2013;141:371-5.
- Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Martín-Montañez E, Naveira E, Seara J, Pavía J. Cost of post-operative intravenous iron therapy in total lower limb arthroplasty: A retrospective, matched cohort study. Blood Transfus. 2014;12:40-9.
- Serrano-Trenas JA, Ugalde PF, Cabello LM, Chofles LC, Lázaro PS, Benítez PC. Role of perioperative intravenous iron therapy in elderly hip fracture patients: A single-center randomized controlled trial. Transfusion. 2011;51:97-104.
- Foss NB, Kristensen MT, Kehlet H. Anaemia impedes functional mobility after hip fracture surgery. Age Ageing. 2008;37:173-8.
- Viethen T, Gerhardt F, Dumitrescu D, Knoop-Busch S, ten Freyhaus H, Rudolph TK, et al. Ferric carboxymaltose improves exercise capacity and quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension and iron deficiency: A pilot study. Int J Cardiol. 2014;175:233-9.
- Seid MH, Dahl NV, Lau G, Bernard K, Strauss W. Effect of ferumoxytol on quality of life in iron deficiency anemia from abnormal uterine bleeding. Obstet Gynecol. 2014 May;123 Suppl 1, 181S-2S.0.
- Befrits R, Wikman O, Blomquist L, Hjortswang H, Hammarlund P, Bajor A, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: An open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. Scand J Gastroenterol. 2013;48:1027-32.
- Cruz-Jentoft AJ, Franco A, Sommer P, Baeyens J-P, Jankowska E, Maggi A, et al. European Silver Paper. Documento europeo sobre el futuro de la promoción de la salud y las acciones preventivas, la investigación básica y los aspectos clínicos de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44:61-5.
- Halm EA, Wang JJ, Boockvar K, Penrod J, Silberzweig SB, Magaziner J, et al. The effect of perioperative anemia on clinical and functional outcomes in patients with hip fracture. J Orthop Trauma. 2004;18:369-74.
- Gruson KI, Aharonoff GB, Egol KA, Zuckerman JD, Koval KJ. The relationship between admission hemoglobin level and outcome after hip fracture. J Orthop Trauma. 2002;16:39-44.

17. Vochteloo AJ, Borger van der Burg BL, Mertens BJ, Niggebrugge AH, de Vries MR, Tuinebreijer WE, et al. Outcome in hip fracture patients related to anemia at admission and allogeneic blood transfusion: an analysis of 1262 surgically treated patients. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:262.
18. Estrada JA, Contreras I, Pliego-Rivero FB, Otero GA. Molecular mechanisms of cognitive impairment in iron deficiency: Alterations in brain-derived neurotrophic factor and insulin-like growth factor expression and function in the central nervous system. *Nutr Neurosci*. 2014;17:193-206.
19. Brunskill SJ, Millette SL, Shokoohi A, Pulford EC, Doree C, Murphy MF, et al. Red blood cell transfusion for people undergoing hip fracture surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;4:CD009699.
20. Baztán JJ, Domenech JR, González M, Forcano S, Morales C. Ganancia funcional y estancia hospitalaria en la unidad geriátrica de media estancia del Hospital Central de Cruz Roja de Madrid. *Rev Esp Salud Pública*. 2004;355-66.
21. Shah S, Vanclay F, Cooper B. Improving the sensitivity of the Barthel index for stroke rehabilitation. *J Clin Epidemiol*. 1989;42:703-9.
22. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990;113:941-8.
23. Patrick L, Knoefel F, Gaskowski P, Rexroth D. Medical comorbidity and rehabilitation efficiency in geriatric inpatients. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49:1471-7.
24. Holden MK, Gill KM, Magliozzi MR, Nathan J, Piehl-Baker L. Clinical gait assessment in the neurologically impaired. Reliability and meaningfulness. *Phys Ther*. 1984;64:35-40.
25. Organisation WH. Nutritional anemia: Report of a WHO Scientific Group. Ginebra, Suiza: WHO; 1968.
26. Guillén-Llera F. G-A. Ayuda a domicilio: aspectos médicos en Geriátrica. *Rev Esp Gerontol*. 1972;7:339-46.
27. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL. ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings. *Anesthesiology*. 1978;49:239-43.
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. Nota informativa. Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. 2013;1-3.
29. González-Montalvo JI, Mauleón JL, Gil-Garay E, Gotor P, Martín-Vega A. The orthogeriatric unit for acute patients: A new model of care that improves efficiency in the management of patients with hip fracture. *Hip Int*. 2010;20:229-35.
30. Vidán M, Serra J, Moreno A, Riquelme C, Ortiz GJ. Efficacy of a comprehensive geriatric intervention in older patients hospitalized for hip fracture: A randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53:1476-82.
31. Martínez Velilla NI, Petidier-Torregrosa R, Casas-Herrero A. Delirium en el paciente anciano. Actualización en prevención, diagnóstico y tratamiento. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:78-84.
32. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, et al. Documento Sevilla de Consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del Documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2013;60:263.e1-25.
33. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez A, Herrera a, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang*. 2005;88:235-43.