



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

## **INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI**

### **DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 033-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FIBRINÓGENO HUMANO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON CIRROSIS HEPÁTICA Y FALLA HEPÁTICA TERMINAL QUE DESARROLLAN HEMORRAGIA GRAVE NO CONTROLADA CON HIPOFIBRINOGENEMIA ADQUIRIDA DURANTE LA CIRUGÍA**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y  
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS - SDEPFYOTS**

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS**

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN - IETSI**

**SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD**

*Agosto, 2025*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Silvana Yanire Sam Zavala – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo – subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.
3. Fabriccio Jose Visconti López – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

## **CONSULTOR CLÍNICO**

- Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, médico especialista en anestesiología del Servicio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fibrinógeno humano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de fibrinógeno humano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, médico especialista en anestesiología del Servicio del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – HNERM, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico fibrinógeno humano no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Heidi Grescia Sotomayor Palacios, médico especialista en anestesiología y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 1:** Pregunta PICO validada con el especialista

|                     |  |
|---------------------|--|
| <b>Población</b>    | Pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave <sup>1</sup> no controlada con hipofibrinogenemia <sup>2</sup> adquirida durante la cirugía |
| <b>Intervención</b> | Fibrinógeno humano   |
| <b>Comparador</b>   | Crioprecipitado  |
| <b>Desenlace</b>    | Sobrevida global<br>Nivel de fibrinógeno en plasma <sup>3</sup><br>Control de episodios de sangrado <sup>4</sup><br>Transfusión de otros componentes alogénicos <sup>5</sup><br>Eventos adversos   |

<sup>1</sup> Sangrado mayor del 40% del volumen sanguíneo según la 10ma edición del *Advanced Trauma Life Support* (ATLS)

<sup>2</sup> Niveles menores de  $1.5 - 2.0\text{g/L}^{-1}$  de fibrinógeno plasmático según la *European Society of Anaesthesiology* (2013) o tromboelastometría FIBTEM A10 es  $\leq 10$  mm (o valores equivalentes generados por otros métodos de prueba viscoelástica)

<sup>3</sup> Niveles mayores de  $1.5 - 2.0\text{g/L}^{-1}$  de fibrinógeno plasmático según la *European Society of Anaesthesiology* (2013) o tromboelastometría FIBTEM A10 es  $\leq 10$  mm (o valores equivalentes generados por otros métodos de prueba viscoelástica)

<sup>4</sup> El número de transfusiones de sangre se utiliza como medida indirecta

<sup>5</sup> Como paquetes de glóbulos rojos, plasma y plaquetas

## II. ASPECTOS GENERALES

El fibrinógeno, también conocido como factor I, es una glicoproteína de alto peso molecular que juega un rol indispensable en el proceso de coagulación sanguínea (Weisel, 2005; Huisman & Crighton, 2021; Tennent et al., 2007). Su estructura está compuesta por tres pares de cadenas polipeptídicas, que le permiten ser el sustrato clave sobre el cual actúa la enzima trombina (Weisel, 2005; Huisman & Crighton, 2021; Tennent et al., 2007). Se sintetiza principalmente en el hígado y circula en el plasma en su forma soluble e inactiva, a una concentración de aproximadamente 200-400 mg/dL y con una vida media de 3 a 4 días (Weisel, 2005; Huisman & Crighton, 2021; May et al., 2021; Tennent et al., 2007).

La función principal del fibrinógeno en la hemostasis es su papel como precursor de la fibrina, la molécula fundamental para la formación del coágulo (Pieters & Wolberg, 2019). Cuando ocurre una lesión vascular, se desencadena la cascada de coagulación, que culmina con la conversión del fibrinógeno en monómeros de fibrina por acción de la trombina (Pieters & Wolberg, 2019). Estos monómeros se ensamblan espontáneamente para formar una red tridimensional insoluble y estable (Hoppe, 2014). Esta malla de fibrina es la que finalmente sella la herida, atrapando plaquetas y glóbulos rojos para formar un coágulo hemostático que detiene el sangrado (Hoppe, 2014). Además de esta función central, el fibrinógeno también participa en la hemostasis mediante la agregación plaquetaria a través del receptor GPIIb/IIIa, así como en procesos biológicos como los de angiogénesis, reparación tisular y respuesta inflamatoria (Weisel, 2005).

Los desórdenes del fibrinógeno pueden clasificarse en desórdenes cuantitativos y cualitativos considerando la cantidad y la funcionalidad del fibrinógeno, respectivamente (Casini, 2025). En ambos casos, estos pueden dividirse en congénitos y adquiridos (May et al., 2021). Las formas congénitas, en particular las afibrinogenemias suelen manifestarse en la infancia con episodios hemorrágicos espontáneos, sangrados postraumáticos desproporcionados o menorragia, mientras que las hipofibrinogenemias y disfibrinogenemias congénitas pueden cursar asintomáticas (Casini et al., 2013). En contraste, los desórdenes adquiridos del fibrinógeno son mucho más frecuentes y se observan en contextos como hepatopatías avanzadas, coagulación intravascular diseminada, sepsis grave, síndrome nefrótico, donde le de síntesis, el consumo y la pérdida del fibrinógeno están comprometidos (Besser & MacDonald, 2016).

Entre las causas asociadas a la hipofibrinogenemia adquirida, destaca la enfermedad hepática, la cual puede ser causada por patologías como la atresia de vías biliares, enfermedades metabólicas con afectación hepática (por ejemplo: deficiencia de alfa-1 antitripsina), o la cirrosis establecida de cualquier etiología (Besser & MacDonald, 2016; May et al., 2021). Estas patologías conducen a una insuficiencia hepatocelular que compromete la capacidad de síntesis proteica del hígado, lo que resulta en una producción deficiente de fibrinógeno (Asselta et al., 2020; Besser & MacDonald, 2016;

May et al., 2021). En el contexto quirúrgico, la hipofibrinogenemia adquirida puede presentarse durante procedimientos no cardiovasculares como el trasplante hepático, especialmente en pacientes con hepatopatía crónica (Levy et al., 2012; Sabate & Dalmau, 2015). En estos casos, la pérdida sanguínea, la hemodilución y la activación sistémica de la coagulación contribuyen a desarrollar o profundizar un déficit ya existente de fibrinógeno, incrementando el riesgo de coagulopatía y sangrado intraoperatorio (Sabate & Dalmau, 2015). El objetivo terapéutico en la hipofibrinogenemia adquirida perioperatoria es reponer rápidamente los niveles de fibrinógeno funcional para restaurar la capacidad de formar coágulos (Amarapurkar & Amarapurkar, 2011). Una de las opciones terapéuticas para este fin es el crioprecipitado, un hemoderivado obtenido por descongelación lenta de plasma fresco congelado, que contiene una fracción rica en fibrinógeno, así como de otros factores tales como el factor VIII, el factor de von Willebrand, el factor XIII y la fibronectina (Yang et al., 2012). Es una opción accesible y de bajo costo, aunque su uso conlleva riesgos relacionados con la administración de derivados plasmáticos si no está adecuadamente inactivado (Yang et al., 2012). Por otro lado, el concentrado de fibrinógeno humano es un producto sometido a procesos de inactivación, que permite una dosificación del factor I con un volumen menor y sin necesidad de compatibilidad ABO (Stanford et al., 2023). Algunos autores señalan que la selección entre estas dos opciones terapéuticas se fundamenta en la evaluación clínica integral del paciente, la severidad del déficit, el contexto clínico (profilaxis o tratamiento de hemorragia activa), los protocolos institucionales y la disponibilidad de los productos (Stanford et al., 2023).

En el contexto de EsSalud, el tratamiento actualmente disponible para la hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía es el crioprecipitado. No obstante, los especialistas de EsSalud han planteado que el uso de fibrinógeno humano podría mejorar desenlaces clínicos relevantes, tales como la corrección del nivel plasmático de fibrinógeno, la sobrevida global, los eventos adversos, el control de episodios de sangrado y la necesidad de transfusión de otros componentes alogénicos. Este, potencial beneficio cobra especial importancia en la población pediátrica con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía. En este marco, considerando que el fibrinógeno humano no se encuentra incluido en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, se solicita la evaluación de esta alternativa terapéutica como opción adicional para dicho subgrupo de pacientes.

FIBRYGA® es un concentrado de fibrinógeno liofilizado, purificado y derivado de plasma humano, sometido a procesos de inactivación (Food and Drug Administration, 2025). Fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2017 para la suplementación de fibrinógeno en pacientes con deficiencia adquirida que presentan sangrado activo y para el tratamiento de episodios hemorrágicos agudos en aquellos con deficiencia congénita de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia),

excluyéndose su uso en disfibrinogenemias (Food and Drug Administration, 2025). Se presenta en envases monodosis de aproximadamente 1 g o 2 g de fibrinógeno, reconstituyéndose en 50 mL o 100 mL de agua estéril y administrándose por vía intravenosa (Food and Drug Administration, 2025). La dosificación se individualiza según el peso corporal, el nivel plasmático de fibrinógeno y la gravedad del sangrado. En deficiencia adquirida se recomiendan 4 g en adultos o 70 mg/kg en niños <12 años (50 mg/kg en ≥12 años), con tasa de infusión máxima de 20 mL/min (5 mL/min en congénita) (Food and Drug Administration, 2025). Los eventos adversos más graves reportados son episodios tromboembólicos y reacciones anafilácticas (Food and Drug Administration, 2025). En estudios con pacientes con hipofibrinogenemia adquirida (> 5 % de casos), se registraron con mayor frecuencia alteraciones de la función hepática, lesión renal aguda, anemia, fibrilación auricular, delirium y fallo renal (Food and Drug Administration, 2025). Por otro lado, la *European Medicines Agency* (EMA), no ha aprobado su uso. En Perú, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) ha autorizado la comercialización de fibrinógeno humano hasta el año 2026 para las siguientes indicaciones: tratamiento de episodios hemorrágicos y profilaxis para la cirugía en pacientes con una falta de fibrinógeno congénita (hipo o afibrinogenemia) con tendencia a las hemorragias, así como para la suplementación de fibrinógeno en pacientes con hemorragias graves no controladas acompañadas de una falta de fibrinógeno adquirida durante la cirugía (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2025). En la Tabla 2 se presenta el registro sanitario del producto.

**Tabla 2.** Registro sanitario de fibrinógeno humano en la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID)

| Nombre   | Registro Sanitario | Titular del registro    | Presentación                                   | Vigencia |
|----------|--------------------|-------------------------|--|----------|
| FIBRYGA® | BE01199            | GREY INVERSIONES S.A.C. | Polvo y disolvente para solución inyectable 1g | 05/2026  |

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 25 julio de 2025).

En la Tabla 3 se presenta el costo estimado del fibrinógeno humano.

**Tabla 3.** Costos estimados del tratamiento con fibrinógeno humano

| Tratamiento                       | Precio por Unidad | Dosis recomendada* |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|
| Fibryga® (fibrinógeno humano) 1 g | S/ 3650€          | 20-30 mg/kg        |

\* Según ficha técnica de DIGEMID.

€El precio fue obtenido del Catálogo de Precios de las IPRESS públicas del Seguro Integral de Salud (CATPREC), correspondientes al 2024 (<https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>).

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de fibrinógeno humano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de fibrinógeno humano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía.

La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no Sistema Único de Saúde (CONITEC)* y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas: *American Society of Anesthesiologist (ASA)*, *Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB)*, *European Society of Anaesthesiology (ESA)*, *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, *National Advisory Committee on Blood and Blood Products (NAC)*, *Hemostasis and Thrombosis Research Society of North America (HTRS)*, *National Bleeding Disorders Foundation (NBDF)*, *British Society for Haematology (BSH)*, *Society of Critical Care Medicine (SCCM)*, *American Gastroenterological Association (AGA)*, *American College of Gastroenterology (ACG)*, *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, *European Association for the Study of the Liver (EASL)*, *British Society of Gastroenterology (BSG)*, *Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)*, *National Blood Authority (NBA)*, *European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)*, *European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*, *European Shock Society (ESS)*, *European Society for Trauma and Emergency Surgery (ESTES)*, *European Society for Emergency Medicine (EuSEM)* y *Network for Advancement of Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis (NATA)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

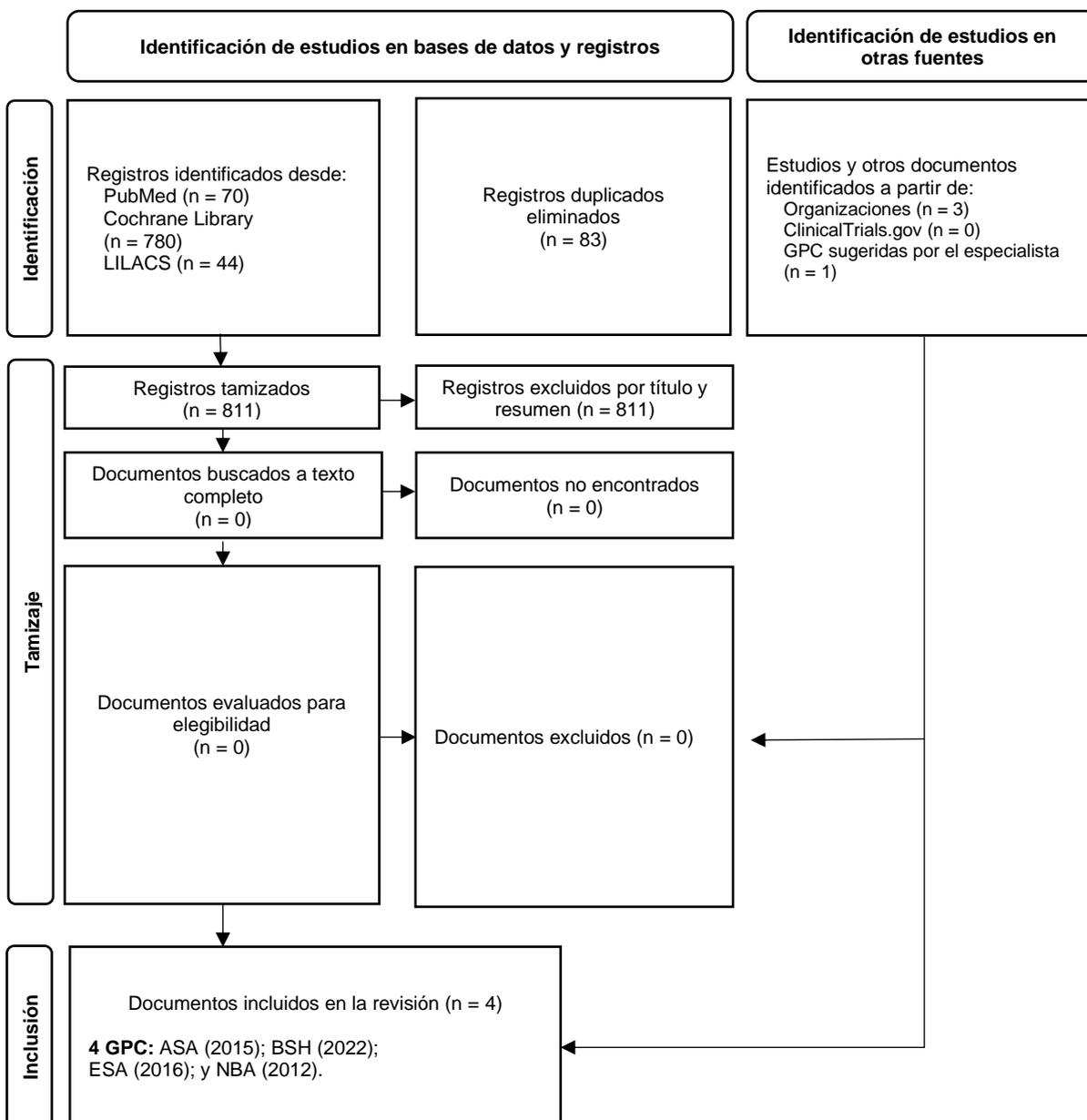
De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de fibrinógeno humano versus

crioprecipitado en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, donde estas estuvieran dirigidas a la población específica de la PICO. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<https://new.rayyan.ai/reviews>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

## IV. RESULTADOS

**Figura 1:** Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71.

Luego del proceso de selección, se incluyeron las GPC de la ASA (2015), BSH (2022), ESA (2016) y NBA (2012) (American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management, 2015; Kozek-Langenecker et al., 2017; National Blood Authority, 2012; Stanworth et al., 2022). No se identificaron ECA de fase III, ni RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la ASA 2015, se dirige al manejo perioperatorio de pacientes sometidos a cirugía u otros procedimientos invasivos en quienes ocurra o se espere un sangrado significativo. Tras la revisión de literatura, la GPC concluyó que esta era insuficiente<sup>1</sup> para evaluar la transfusión intraoperatoria o posoperatoria de crioprecipitado para el manejo de la hipofibrinogenemia. Indican que los ECA que comparan el concentrado de fibrinógeno con placebo informan un menor volumen de transfusión de glóbulos rojos y una menor frecuencia de pacientes transfundidos cuando se administra concentrado de fibrinógeno intraoperatoriamente (evidencia de categoría A2-B)<sup>2</sup> (American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management, 2015). Adicionalmente, producto de una votación los consultores y los miembros de la ASA, se informa que estos concluyeron estar de acuerdo en que en pacientes con sangrado excesivo, se debe considerar el uso del concentrado de fibrinógeno. Finalmente, la guía recomienda principalmente el crioprecipitado como tratamiento, condicionando su administración idealmente a la evaluación previa de los niveles de fibrinógeno, y menciona el concentrado de fibrinógeno como una alternativa posible (recomendaciones sin gradación).

La literatura analizada por la GPC consistió en dos estudios. El estudio de Fenger-Eriksen et al. (2009) comparó el efecto hemostático de un concentrado de fibrinógeno versus el placebo después de una coagulopatía inducida por hidroxietil almidón en pacientes mayores de 17 años que experimentan sangrado excesivo repentino durante una cistectomía electiva (Fenger-Eriksen et al., 2009). El estudio tuvo como desenlace primario la firmeza máxima del coágulo en sangre total. También reportó otras variables como: niveles de hemoglobina basal (placebo:  $8.8 \pm 0.6$  versus fibrinógeno:  $9.0 \pm 0.5$ ; valor de  $p = 0.29$ ), niveles de hemoglobina al tercer día post operatorio, (placebo:  $6.11 \pm 0.5$  versus fibrinógeno:  $6.40 \pm 0.64$ ; valor de  $p = 0.27$ ), pérdida de sangre en el momento de la intervención (placebo:  $2933 \pm 1320$  mL versus fibrinógeno:  $2682 \pm 962$  mL; valor de  $p = 0.40$ ), transfusión de glóbulos rojos durante la operación (placebo: 2.5 Unidades [0–6] versus fibrinógeno: 2 Unidades [0–5]; valor de  $p = 0.91$ ), transfusión de glóbulos rojos a las 48 h (placebo: 1.5 Unidades [0–2] versus fibrinógeno: 0 Unidades [0–2]; valor de  $p = <0.05$ ), transfusión de glóbulos rojos totales (placebo: 4.0 Unidades [0–6] versus fibrinógeno: 3.5 Unidades [0–5]; valor de  $p = 0.34$ ), entre otras. Para motivos de evaluación del presente dictamen, únicamente el desenlace de transfusión de unidades de glóbulos rojos resulta de interés. Aunque este fue significativo para el periodo de 48 horas en favor de fibrinógeno, esto no se observó ni durante la operación

---

<sup>1</sup>La GPC define como literatura insuficiente a la ausencia de disponibilidad de estudios o a la presencia de literatura inadecuada. Señalan que esta última no puede ser utilizada para evaluar la asociación entre la intervención y los desenlaces dado que no permite interpretación clara de los hallazgos por limitaciones metodológicas o a que no cumple con el criterio de contenido para el foco de la guía.

<sup>2</sup>Categoría A: Los ECA presentan hallazgos comparativos entre intervenciones clínicas para resultados específicos. Los resultados estadísticamente significativos son beneficiosos (B).

Nivel 2: La literatura contiene múltiples ECA, pero su número no es suficiente para realizar un metanálisis viable para el propósito de la actualización de la guía.

ni en el total del periodo evaluado. Sin embargo, este estudio presenta muchas limitaciones metodológicas al ser un estudio con una población pequeña (10 participantes por brazo), y ser de evidencia indirecta para la ETS al tratarse de pacientes que tuvieron una coagulopatía inducida por hidroxietil almidón.

El otro estudio que cita la GPC es el de Rahe-Meyer et al. (2013) que comparó el concentrado de fibrinógeno con el placebo en pacientes adultos sometidos a una cirugía mayor de reemplazo aórtico (Rahe-Meyer, Solomon, et al., 2013) y tuvo como desenlace principal el número de unidades de componentes sanguíneos alogénicos (eritrocitos más plasma fresco congelado y concentrado de plaquetas). De los 61 pacientes incluidos, el grupo que recibió el concentrado de fibrinógeno mostró una reducción significativa en la necesidad de transfusiones de componentes sanguíneos alogénicos (sangre de donante) después de las primeras 24 horas postoperatorias, en comparación con el grupo de control que no recibió este tratamiento (mediana [rango intercuartil]: fibrinógeno 2 Unidades [0 - 8] versus placebo 13 Unidades [8 - 21];  $p = < 0,001$ ).

En el análisis crítico se identificó que la GPC detalla métodos sistemáticos para la búsqueda de literatura científica, utilizando fuentes como PubMed, búsquedas en internet, aportes de miembros del grupo de trabajo y búsquedas manuales en referencias de artículos revisados, identificando más de 1800 nuevas citas entre 2004 y 2014. Los criterios de selección de evidencia estuvieron definidos, centrándose en el manejo perioperatorio de pacientes en cirugías con riesgo de sangrado significativo y excluyendo neonatos y niños con peso inferior a 35 kg. El desarrollo de la GPC siguió un proceso estructurado de siete pasos que incluyó la revisión de la literatura, la aplicación de una encuesta de opinión al panel de expertos y miembros de la ASA así como la revisión del borrador de la GPC, el desarrollo de foros abiertos y construcción de consenso. No obstante, la calificación de la evidencia que otorgó la GPC sobre el uso de fibrinógeno (A2-B) resulta cuestionable. La evidencia en la que se apoya la GPC provino de estudios con limitaciones importantes, en los que únicamente algunos desenlaces secundarios como la reducción de transfusiones de glóbulos rojos en un periodo de 48 horas y el porcentaje de pacientes con transfusiones de componentes alogénicos alcanzaron significancia estadística, mientras que la mayoría de los desenlaces no lo hicieron. A pesar de ello, la GPC incorporó en su valoración una "direccionalidad" que interpreta la existencia de un beneficio para el fibrinógeno, sin asignar, sin embargo, una gradación formal de recomendación para su uso. Esta incongruencia metodológica dificulta comprender los criterios empleados para sostener dicha interpretación de beneficio. Además, la guía presenta una contradicción interna. Aunque las votaciones de la encuesta de opinión a los expertos respaldaron el concentrado de fibrinógeno, el documento final solo ofrece indicaciones para el crioprecipitado. Finalmente, la aplicabilidad de la recomendación de la GPC es limitada para la población de interés de este dictamen ya que restringe sus recomendaciones pediátricas a pacientes con más de 35 kg y se fundamenta exclusivamente en evidencia generada en población adulta, en la que se comparó fibrinógeno contra un comparador

no activo, distinto al de interés para este dictamen. En conjunto, estas debilidades metodológicas, la evidencia indirecta, las inconsistencias y la aplicabilidad restringida impiden que esta GPC sirva como un sustento sólido para generalizar su pauta.

La GPC de BSH en el 2022 sugiere que la suplementación con fibrinógeno se debe administrar si las concentraciones de fibrinógeno caen por debajo de 1,5 g/L (mujeres no embarazadas) (Grado de recomendación 2B)<sup>1</sup> (Stanworth et al., 2022). La GPC menciona respecto a la hipofibrinogenemia adquirida que el plasma fresco congelado contiene una cantidad insuficiente de fibrinógeno para lograr el aumento rápido en los niveles requerido para apoyar la hemostasia, y se debe ofrecer suplementación en forma de crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno. Asimismo, indican que algunos ECA han reportado la suplementación de fibrinógeno en sangrado después de cirugía cardíaca, con resultados inconsistentes (Bilecen et al., 2017; Rahe-Meyer et al., 2016). Además, señalan que los datos clínicos no respaldan una forma sobre la otra (crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno) y que hay una escasez de investigaciones comparativas de costo-efectividad entre concentrado de fibrinógeno y crioprecipitado (Fabes et al., 2018; Jensen et al., 2016). Mencionan que un ECA que comparó la eficacia del concentrado de fibrinógeno con el crioprecipitado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca que desarrollaron sangrado clínicamente significativo e hipofibrinogenemia informó que el concentrado de fibrinógeno era no inferior (ni superior) al crioprecipitado en cuanto al número de componentes sanguíneos transfundidos en un período de 24 horas después del bypass cardíaco (Callum et al., 2019).

Respecto al análisis crítico, se identificó que, en términos de calidad metodológica, la guía describe el proceso de búsqueda sistemática, señalando la consulta de las bases de datos PubMed y EMBASE para el período 2014-2021. Los términos utilizados para las estrategias de búsqueda fueron declarados (como “bleeding”, “haemorrhage”, “management” y “trials”), lo que garantiza parcialmente la transparencia y la reproducibilidad. Las recomendaciones fueron desarrolladas por un grupo de redacción multidisciplinario, compuesto por hematólogos consultores, un anestesiólogo y un científico clínico, todos con experiencia en la materia. Además, el borrador de la guía fue revisado por los miembros del grupo de trabajo y por el *Committee Transfusion Task Force* de la BSH. Posteriormente, la guía fue revisada por un panel de expertos del Reino Unido y de otros países, así como por las partes interesadas a través del sitio web de la BSH. Los comentarios recibidos fueron considerados y el documento fue modificado en consecuencia. No obstante, si bien la evidencia que utilizó la GPC se

---

<sup>1</sup> Fuerza de recomendación 2 corresponde a formulación débil. Se formulan recomendaciones débiles si los profesionales clínicos creen que los beneficios, los riesgos y las cargas están bien equilibrados, o si existe una incertidumbre considerable sobre la magnitud de estos. Las recomendaciones de grado 2 requieren una aplicación juiciosa a cada paciente, y términos como «sugerir» y «considerar» son apropiados.

Calidad de evidencia B: corresponde a calidad de evidencia moderada: Utilizada como evidencia estudios observacionales, es probable que investigaciones futuras tengan un impacto importante en nuestra confianza en la estimación del efecto y puedan modificarla.

encontraría alineada con el grado de recomendación que otorgaron respecto al uso de fibrinógeno, esta resulta no aplicable a nuestro contexto donde el interés es población pediátrica, mientras que casi toda la evidencia utilizada por la GPC es de población adulta. Asimismo, la evidencia utilizada por la GPC se limita al contexto de cirugía cardíaca, mientras que el presente dictamen se enfoca en el escenario perioperatorio de pacientes con cirrosis hepática y falla terminal hepática.

La GPC de la ESA 2016, se dirige al manejo del sangrado perioperatorio grave, recomienda administrar una dosis inicial de concentrado de fibrinógeno de 25 a 50 mg/kg en pacientes con hipofibrinogenemia y sangrado (grado de recomendación 2C). Asimismo, en caso de no disponer de concentrado de fibrinógeno, sugiere el uso crioprecipitado a dosis de 4 a 6 mL/kg (grado de recomendación 2C)<sup>1</sup>. Estas recomendaciones no tienen cuerpo de evidencia vinculado. Además, las secciones 9.5 y 9.6 de la GPC que corresponden a cirugía pediátrica y a cirugía de trasplante y cirugía visceral, respectivamente, no tienen recomendaciones de uso de fibrinógeno o crioprecipitado. Sin embargo, en la sección 9.1 de la GPC, que se refiere únicamente a cirugía cardiovascular describen algunos estudios de que respaldan el uso del concentrado de fibrinógeno. Al respecto, esta GPC menciona que un análisis secundario de datos procedentes de un ECA controlado con placebo y doble ciego realizado en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular compleja (n = 61) evaluó el efecto de la suplementación de fibrinógeno guiada por FIBTEM en la tasa de sangrado intraoperatorio (Rahe-Meyer, Hanke, et al., 2013). Indican que se encontró que el concentrado de fibrinógeno fue más eficaz que el placebo o un ciclo de transfusión con plasma fresco congelado y plaquetas para reducir la tasa de sangrado. Mencionan que el concentrado de fibrinógeno también se ha comparado con el crioprecipitado en un estudio aleatorizado realizado en pacientes pediátricos que sangraban tras una cirugía cardíaca con niveles bajos de fibrinógeno después de la circulación por bypass cardiopulmonar (Galas et al., 2014). Sin embargo, los resultados mostraron que no había diferencias significativas entre los agentes, y los autores concluyeron que el fibrinógeno fue tan bien tolerado y efectivo como el crioprecipitado para controlar la pérdida sanguínea hasta 48 horas después de la intervención. Adicionalmente, mencionan un análisis retrospectivo de cohorte (n = 1075) que evaluó la intervención con fibrinógeno en cirugía cardíaca compleja y no encontró ningún efecto significativo en la pérdida de sangre ni en la tasa de transfusión, así como tampoco se observó un mayor riesgo de eventos adversos (Bilecen et al., 2013). Finalmente, indican que un estudio retrospectivo sugiere que el concentrado de fibrinógeno es igualmente eficaz en pacientes obstétricos en el tratamiento de la hipofibrinogenemia en comparación con el crioprecipitado, pero parece más rápido de usar (Ahmed et al., 2012).

---

<sup>1</sup> Grado de recomendación débil, con evidencia de baja calidad.

Claridad del riesgo/beneficio: Evidencia de baja calidad. Incertidumbre en las estimaciones de beneficios, riesgos y cargas; los beneficios pueden estar equilibrados de cerca con los riesgos y las cargas.

Calidad de la evidencia de apoyo: Evidencia procedente de estudios observacionales, experiencia clínica no sistemática o de ensayos controlados aleatorios con graves fallos. Cualquier estimación del efecto es incierta.

Implicaciones: Recomendación muy débil; otras alternativas pueden ser igualmente razonables.

Con respecto al análisis crítico, se identificó que la metodología de esta GPC utilizó métodos sistemáticos para la búsqueda de evidencia, consultando múltiples bases de datos electrónicas como Medline, Embase, Cochrane Library, entre 2011 y 2015, lo que resultó en la identificación de 18,334 artículos. La GPC utiliza el sistema GRADE para clasificar tanto la fuerza de la recomendación como la calidad de la evidencia. Sin embargo, se observa que aunque se aplica este sistema, las recomendaciones específicas de la sección 8 que son de interés para el presente dictamen, no cuentan con evidencia vinculada. Asimismo, es relevante señalar la ausencia de recomendaciones relacionadas con el fibrinógeno tanto para la población pediátrica como para pacientes con enfermedades hepáticas, lo que representa limitantes en el alcance de estas directrices para ciertos grupos poblacionales específicos. Finalmente, la guía fue sometida a una revisión por expertos externos al ser publicada en el sitio web de la ESA durante cuatro semanas para recibir comentarios, lo que añade un nivel de validación externa.

La GPC elaborada por la NBA en 2012 estuvo dirigida al manejo de sangre en pacientes en el escenario perioperatorio. Respecto al uso de componentes sanguíneos en el contexto perioperatorio, la GPC formuló la siguiente pregunta: En pacientes sometidos a cirugía, ¿cuál es el efecto del plasma fresco congelado, el crioprecipitado, el concentrado de fibrinógeno y/o la transfusión de plaquetas en los resultados del paciente? (National Blood Authority, 2012).

La GPC declara que no se identificaron estudios que investigaran el efecto del crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno en los resultados de los pacientes en una población perioperatoria. Por lo que la GPC no incorporó ninguna recomendación con gradación para estas tecnologías. En contraposición, señalan que solo identificaron una RS sobre el efecto del plasma fresco congelado en los resultados de los pacientes en una población perioperatoria, donde la RS incluyó seis estudios que calificaron de nivel II (de baja calidad, debido a los pequeños números y la falta de ocultamiento de la asignación) (Casbard et al., 2004). A partir de dicha literatura formularon una única recomendación para cirugía cardíaca sobre el uso del plasma fresco congelado, tecnología sanitaria y condición clínica que no son materia de evaluación en el presente dictamen. Finalmente, la GPC señala que, fuera del contexto del uso de plasma fresco congelado en cirugía cardíaca, el efecto de los componentes o productos sanguíneos es incierto, por lo que dificulta la formulación de recomendaciones sobre el momento o la dosis de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado para pacientes con hemorragia crítica.

El análisis crítico respecto a su metodología, evidenció una búsqueda sistemática estructurada, con uso de múltiples estrategias de búsqueda y uso de bases de datos como EMBASE, Medline, Cochrane, entre otras. Los criterios de inclusión se basaron en el formato de preguntas de investigación PICO. La guía evaluó explícitamente la calidad de la evidencia utilizando la jerarquía de niveles de evidencia del *National Health*

and Medical Research Council (NHMRC). Además, se realizó un proceso de consulta pública de ocho semanas, durante el cual se recibieron propuestas que fueron consideradas para la revisión del documento. Finalmente, la guía fue revisada por la revisión metodológica del NHMRC antes de su aprobación. Es relevante mencionar que las fechas de corte para las búsquedas se limitaron al periodo de 1966 hasta mediados de 2009 (abril a julio dependiendo de la base utilizada), lo que limita la vigencia de la evidencia considerada.

Por último, es importante destacar que, aunque la guía europea sobre el manejo de la hemorragia mayor y la coagulopatía (2023) no forma parte del cuerpo de evidencia de este dictamen, se presenta como referencia contextual para comprender los principios generales del manejo de la hipofibrinogenemia asociada a hemorragia grave. Esta GPC, elaborada por un grupo de trabajo paneuropeo y multidisciplinario con representantes de seis sociedades profesionales europeas, está dirigida a la atención avanzada de la hemorragia en traumatismos (Rossaint et al., 2023), contexto distinto al de la cirugía electiva o de emergencia por patología hepática. La guía recomienda el tratamiento con concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado si el sangrado mayor se acompaña de hipofibrinogenemia (Grado de recomendación 1C)<sup>1</sup> y reconoce que el crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno se han prescrito a pacientes con traumatismos durante más de 10 años sin ningún respaldo basado en la evidencia y que ningún ECA doble ciego con tamaño de muestra grande ha confirmado la validez del uso del crioprecipitado o fibrinógeno concentrado.

La literatura que respalda esta recomendación se compone de estudios con limitaciones relevantes, entre los que se encuentra un ECA de viabilidad que mostró que la suplementación temprana de fibrinógeno con crioprecipitado era factible en pacientes con traumatismos sin observarse ninguna diferencia en la transfusión (Curry et al., 2018), cinco ECA de tamaño de muestra muy pequeña que evaluaron el concentrado de fibrinógeno (Akbari et al., 2018; Curry et al., 2018; Lucena et al., 2021; Nascimento et al., 2016; Ziegler et al., 2021), que en su mayoría estuvieron diseñados para evaluar viabilidad y carecían de la potencia estadística suficiente para detectar diferencias en los requisitos de transfusión (Lucena et al. [2021], Nascimento et al. [2016], Ziegler et al. [2021] y Nascimento et al. [2016]). Adicionalmente, la GPC utilizó dos estudios de registro retrospectivo con grupos de control pareados por *propensity score* para la gravedad de la lesión, no mostrando diferencias entre los pacientes tratados con concentrado de fibrinógeno y los pacientes de control en cuanto a la mortalidad por todas las causas o la transfusión (Almskog et al., 2020; Hamada et al., 2020), así como

---

<sup>1</sup> Basado en el bajo nivel de evidencia, la calificación propuesta para esta recomendación fue 2B. Sin embargo, después de una discusión en profundidad, algunos autores sugirieron que tanto 2B (Recomendación débil, evidencia de calidad moderada) como 1C (Recomendación fuerte, evidencia de baja o muy baja calidad), podrían ser apropiados. Los resultados de la votación se dividieron: el 50% se opuso y el 39% apoyó una calificación de 2B, mientras que el 11%, que representaba a los autores que no votaron, se abstuvo. Por lo tanto, el grupo decidió revertir la calificación a 1C, como en la edición anterior de la guía, porque varios autores consideraron que rebajarla a una sugerencia podría conllevar el riesgo de una mala interpretación en detrimento del uso del concentrado de fibrinógeno como parte de la práctica clínica diaria.

una revisión sistemática y metaanálisis que no encontró diferencias entre el concentrado de fibrinógeno y el control en cuanto a la mortalidad, los glóbulos rojos, el plasma fresco congelado o los requisitos de transfusión de plaquetas o los eventos tromboembólicos, con una baja calidad de la evidencia (Stabler et al., 2020).

En conjunto, este cuerpo de literatura es heterogéneo, indirecto para la población de interés y con limitaciones metodológicas que impiden extraer conclusiones sólidas sobre la superioridad o equivalencia de una u otra tecnología. Resulta particularmente relevante que esta incertidumbre persista incluso en el ámbito del trauma, donde la propia guía europea reconoce un uso extendido de estas terapias desde hace más de una década y, aun así, la evidencia identificada es escasa, de baja calidad y sin estudios de gran tamaño que permitan sustentar una recomendación con mayor certeza. Por estas diferencias de población, escenario y base de evidencia, sus recomendaciones no son extrapolables a la población pediátrica con cirrosis hepática y falla hepática terminal, aunque sirven como marco de referencia general para la reposición de fibrinógeno en situaciones de hemorragia grave.

En el presente dictamen, la evaluación se centra en la hipofibrinogenemia adquirida que se desarrolla durante el acto quirúrgico en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal. A diferencia de otros contextos, en estos pacientes existe la posibilidad de que la enfermedad hepática subyacente limite la capacidad de síntesis de fibrinógeno, lo que podría favorecer que, ante factores perioperatorios como la hemodilución o el consumo aumentado, el déficit se manifieste de forma más rápida o marcada (Jadaun & Saigal, 2022). Este escenario fisiopatológico contrasta marcadamente con la evidencia actual, que proviene casi en su totalidad de GPC y estudios centrados en cirugía cardíaca o trauma, contextos en los que no se anticipa un agotamiento previo por baja producción y en los que la hipofibrinogenemia se origina principalmente por mecanismos agudos y reversibles en pacientes con función hepática preservada (Nishi et al., 2020). Este vacío de evidencia se acentúa en la población pediátrica, para la cual no existen estudios en el contexto de enfermedad o falla hepática; incluso el ensayo piloto más citado (Galas et al.) se enfoca exclusivamente en pacientes de cirugía cardíaca, lo que limita la posibilidad de extrapolar sus hallazgos a la población de interés de este dictamen.

De este modo, se consideraron los siguientes aspectos: 1) La hipofibrinogenemia adquirida constituye una alteración hemostática que puede originarse por disminución de la síntesis, hemodilución o consumo de fibrinógeno. En el contexto perioperatorio, particularmente en pacientes con cirrosis o falla hepática terminal, estos mecanismos pueden coexistir y aumentar significativamente el riesgo de sangrado. No obstante, la información sobre su abordaje terapéutico en esta población es limitada y poco sistematizada; 2) La evidencia disponible para este dictamen se limitó a guías de práctica clínica (GPC), dado que no se identificaron estudios primarios de tipo ensayo clínico aleatorizado (ECA) ni revisiones sistemáticas (RS), con o sin metaanálisis (MA),

que respondan directamente a la pregunta PICO planteada; 3) A pesar de que la suplementación de concentrado de fibrinógeno es una práctica cotidiana en algunos países, existe un consenso entre múltiples GPC, sobre la marcada escasez de evidencia que respalde su uso; 4) Solo las GPC de la ASA (2015) y de la ESA (2016) recomiendan el uso de concentrado de fibrinógeno. Sin embargo, la recomendación de la ASA (2015) se fundamenta en estudios con importantes limitaciones metodológicas (tamaño muestral reducido y desenlaces favorables únicamente en algunos resultados secundarios frente a placebo). Además, la evidencia analizada es indirecta respecto a la presente evaluación y la recomendación carece de gradación explícita. Por su parte, la ESA (2016) otorga una recomendación débil a favor del concentrado de fibrinógeno y, únicamente en caso de no disponer de este, sugiere el uso de crioprecipitado. No obstante, dicha guía no detalla el sustento metodológico de estas recomendaciones; 5) La guía de la NBA (2012), recomienda el plasma fresco congelado absteniéndose de emitir una recomendación sobre el crioprecipitado o el concentrado de fibrinógeno señalando que no identificaron estudios que evaluaran el efecto estas tecnologías sobre los desenlaces de pacientes en el ámbito perioperatorio; 7) La GPC de BSH (2022) apoya la suplementación con crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno sin preferencias por una de estas tecnologías. Sin embargo, aunque la recomendación es consistente con la evidencia disponible, esta no resulta plenamente aplicable a nuestro contexto, ya que se centra en población adulta y se sustenta en estudios realizados principalmente en cirugía cardíaca, sin incluir pacientes con cirrosis hepática ni falla hepática terminal.; 8) En conjunto, la evidencia disponible es de carácter indirecto para el presente dictamen, pues no se han identificado recomendaciones específicas para población pediátrica ni para pacientes con cirrosis hepática o falla hepática terminal; 9) No existe evidencia que demuestre que el concentrado de fibrinógeno sea superior al crioprecipitado en desenlaces relevantes como la supervivencia global, el control de episodios de sangrado y transfusión de otros componentes alogénicos, eventos adversos, el nivel de fibrinógeno en plasma, ni que sea más seguro, que el crioprecipitado, lo que limita su aplicabilidad; 10) En este sentido, el crioprecipitado constituye una alternativa disponible y segura dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud para esta población.

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso de fibrinógeno humano en pacientes pediátricos con cirrosis hepática y falla hepática terminal que desarrollan hemorragia grave no controlada con hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmed, S., Harrity, C., Johnson, S., Varadkar, S., McMorro, S., Fanning, R., Flynn, C. M., O' Riordan, J. M., & Byrne, B. M. (2012). The efficacy of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in major obstetric haemorrhage – an observational study. *Transfusion Medicine*, 22(5), 344-349. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01178.x>
- Akbari, E., Safari, S., & Hatamabadi, H. (2018). The effect of fibrinogen concentrate and fresh frozen plasma on the outcome of patients with acute traumatic coagulopathy: A quasi-experimental study. *The American Journal of Emergency Medicine*, 36(11), 1947-1950. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2018.02.018>
- Almskog, L. M., Hammar, U., Wikman, A., Östlund, A., Svensson, J., Wanecek, M., & Ågren, A. (2020). A retrospective register study comparing fibrinogen treated trauma patients with an injury severity score matched control group. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 28(1). <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0695-2>
- Amarapurkar, P. D., & Amarapurkar, D. N. (2011). Management of Coagulopathy in Patients with Decompensated Liver Cirrhosis. *International Journal of Hepatology*, 2011, 1-5. <https://doi.org/10.4061/2011/695470>
- American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. (2015). Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management\*. *Anesthesiology*, 122(2), 241-275. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000000463>
- Asselta, R., Paraboschi, E. M., & Duga, S. (2020). Hereditary Hypofibrinogenemia with Hepatic Storage. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 7830. <https://doi.org/10.3390/ijms21217830>
- Besser, M., & MacDonald, S. (2016). Acquired hypofibrinogenemia: Current perspectives. *Journal of Blood Medicine*, Volume 7, 217-225. <https://doi.org/10.2147/jbm.s90693>
- Bilecen, S., De Groot, J. A. H., Kalkman, C. J., Spanjersberg, A. J., Brandon Bravo Bruinsma, G. J., Moons, K. G. M., & Nierich, A. P. (2017). Effect of Fibrinogen Concentrate on Intraoperative Blood Loss Among Patients With Intraoperative Bleeding During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 317(7), 738. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.21037>
- Bilecen, S., Peelen, L. M., Kalkman, C. J., Spanjersberg, A. J., Moons, K. G. M., & Nierich, A. P. (2013). Fibrinogen Concentrate Therapy in Complex Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 27(1), 12-17. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2012.06.006>
- Callum, J., Farkouh, M. E., Scales, D. C., Heddle, N. M., Crowther, M., Rao, V., Huckle, H.-P., Carroll, J., Grewal, D., Brar, S., Bussi eres, J., Grocott, H., Harle, C., Pavenski, K., Rochon, A., Saha, T., Shepherd, L., Syed, S., Tran, D., ... for the FIBRES Research Group. (2019). Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 322(20), 1966. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.17312>
- Casbard, A. C., Williamson, L. M., Murphy, M. F., Rege, K., & Johnson, T. (2004). The role of prophylactic fresh frozen plasma in decreasing blood loss and correcting coagulopathy in cardiac surgery. A systematic review. *Anaesthesia*, 59(6), 550-558. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2004.03711.x>
- Casini, A. (2025). *Disorders of fibrinogen*. [https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-fibrinogen?search=fibrinogen&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usa](https://www.uptodate.com/contents/disorders-of-fibrinogen?search=fibrinogen&source=search_result&selectedTitle=1~150&usa)

- ge\_type=default&display\_rank=1
- Casini, A., Neerman-Arbez, M., & De Moerloose, P. (2013). Congenital Fibrinogen Disorders: An Update. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 39(06), 585-595. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1349222>
- Curry, N., Foley, C., Wong, H., Mora, A., Curnow, E., Zarankaite, A., Hodge, R., Hopkins, V., Deary, A., Ray, J., Moss, P., Reed, M. J., Kellett, S., Davenport, R., & Stanworth, S. (2018). Early fibrinogen concentrate therapy for major haemorrhage in trauma (E-FIT 1): Results from a UK multi-centre, randomised, double blind, placebo-controlled pilot trial. *Critical Care*, 22(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2086-x>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2025). *FIBRYGA 1 g*. [https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT\\_PB\\_BE01199\\_V01.pdf](https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_BE01199_V01.pdf)
- Fabes, J., Brunskill, S. J., Curry, N., Doree, C., & Stanworth, S. J. (2018). Pro-coagulant haemostatic factors for the prevention and treatment of bleeding in people without haemophilia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(12). <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010649.pub2>
- Fenger-Eriksen, C., Jensen, T. M., Kristensen, B. S., Jensen, K. M., Tønnesen, E., Ingerslev, J., & Sørensen, B. (2009). Fibrinogen substitution improves whole blood clot firmness after dilution with hydroxyethyl starch in bleeding patients undergoing radical cystectomy: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(5), 795-802. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03331.x>
- Fibrinogen and Fibrin. (2005). *Advances in Protein Chemistry*, 247-299. [https://doi.org/10.1016/s0065-3233\(05\)70008-5](https://doi.org/10.1016/s0065-3233(05)70008-5)
- Food and Drug Administration. (2025). FIBRYGA. FDA. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/approved-blood-products/fibryga>
- Galas, F. R. B. G., De Almeida, J. P., Fukushima, J. T., Vincent, J. L., Osawa, E. A., Zeferino, S., Câmara, L., Guimarães, V. A., Jatene, M. B., & Hajjar, L. A. (2014). Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 148(4), 1647-1655. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.029>
- Hamada, S. R., Pirracchio, R., Beauchesne, J., Benlaldj, M. N., Meaudre, E., Leone, M., Pottecher, J., Abback, P. S., Gauss, T., Boutonnet, M., Cook, F., Garrigue, D., Lesache, F., Julie, J., Rouquette, A., & Duranteau, J. (2020). Effect of fibrinogen concentrate administration on early mortality in traumatic hemorrhagic shock: A propensity score analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 88(5), 661-670. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002624>
- Hoppe, B. (2014). Fibrinogen and factor XIII at the intersection of coagulation, fibrinolysis and inflammation. *Thrombosis and Haemostasis*, 112(10), 649-658. <https://doi.org/10.1160/th14-01-0085>
- Huisman, E. J., & Crighton, G. L. (2021). Pediatric Fibrinogen PART I—Pitfalls in Fibrinogen Evaluation and Use of Fibrinogen Replacement Products in Children. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 617500. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.617500>
- Jadaun, S. S., & Saigal, S. (2022). Surgical Risk Assessment in Patients with Chronic Liver Diseases. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, 12(4), 1175-1183. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2022.03.004>
- Jensen, N. H. L., Stensballe, J., & Afshari, A. (2016). Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: A systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60(8), 1033-1042. <https://doi.org/10.1111/aas.12734>
- Kozek-Langenecker, S. A., Ahmed, A. B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., De Robertis, E., Faraoni, D., Filipescu, D. C., Fries, D., Haas, T.,

- Jacob, M., Lancé, M. D., Pitarch, J. V. L., Mallett, S., Meier, J., Molnar, Z. L., Rahe-Meyer, N., Samama, C. M., ... Zacharowski, K. (2017). Management of severe perioperative bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology First update 2016. *European Journal of Anaesthesiology*, 34(6), 332-395. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>
- Levy, J. H., Szlam, F., Tanaka, K. A., & Sniecinski, R. M. (2012). Fibrinogen and Hemostasis: A Primary Hemostatic Target for the Management of Acquired Bleeding. *Anesthesia & Analgesia*, 114(2), 261-274. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31822e1853>
- Lucena, L. S. de, Rodrigues, R. D. R., Carmona, M. J. C., Noronha, F. J. D., Oliveira, H. de P., Lima, N. M., Pinheiro, R. B., Silva, W. A. da, & Cavalcanti, A. B. (2021). Early administration of fibrinogen concentrate in patients with polytrauma with thromboelastometry suggestive of hypofibrinogenemia: A randomized feasibility trial. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 76, e3168. <https://doi.org/10.6061/clinics/2021/e3168>
- May, J. E., Wolberg, A. S., & Lim, M. Y. (2021). Disorders of Fibrinogen and Fibrinolysis. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 35(6), 1197-1217. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2021.07.011>
- Nascimento, B., Callum, J., Tien, H., Peng, H., Rizoli, S., Karanicolas, P., Alam, A., Xiong, W., Selby, R., Garzon, A.-M., Colavecchia, C., Howald, R., Nathens, A., & Beckett, A. (2016). Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): A randomized feasibility trial. *British Journal of Anaesthesia*, 117(6), 775-782. <https://doi.org/10.1093/bja/aew343>
- National Blood Authority. (2012). *National Blood Authority's Patient Blood Management Guideline: Module 2 – Perioperative*.
- Nishi, T., Mutsuga, M., Akita, T., Narita, Y., Fujimoto, K., Tokuda, Y., Terazawa, S., Ito, H., Nishiwaki, K., & Usui, A. (2020). The incidence and risk factors of hypofibrinogenemia in cardiovascular surgery. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 68(4), 335-341. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01201-8>
- Pieters, M., & Wolberg, A. S. (2019). Fibrinogen and fibrin: An illustrated review. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 3(2), 161-172. <https://doi.org/10.1002/rth2.12191>
- Rahe-Meyer, N., Hanke, A., Schmidt, D. S., Hagl, C., & Pichlmaier, M. (2013). Fibrinogen concentrate reduces intraoperative bleeding when used as first-line hemostatic therapy during major aortic replacement surgery: Results from a randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 145(3), S178-S185. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.083>
- Rahe-Meyer, N., Levy, J. H., Mazer, C. D., Schramko, A., Klein, A. A., Brat, R., Okita, Y., Ueda, Y., Schmidt, D. S., Ranganath, R., & Gill, R. (2016). Randomized evaluation of fibrinogen vs placebo in complex cardiovascular surgery (REPLACE): A double-blind phase III study of haemostatic therapy. *British Journal of Anaesthesia*, 117(1), 41-51. <https://doi.org/10.1093/bja/aew169>
- Rahe-Meyer, N., Solomon, C., Hanke, A., Schmidt, D. S., Knoerzer, D., Hochleitner, G., Sørensen, B., Hagl, C., & Pichlmaier, M. (2013). Effects of Fibrinogen Concentrate as First-line Therapy during Major Aortic Replacement Surgery: A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Anesthesiology*, 118(1), 40-50. <https://doi.org/10.1097/aln.0b013e3182715d4d>
- Rossaint, R., Afshari, A., Bouillon, B., Cerny, V., Cimpoesu, D., Curry, N., Duranteau, J., Filipescu, D., Grottke, O., Grønlykke, L., Harrois, A., Hunt, B. J., Kaserer, A., Komadina, R., Madsen, M. H., Maegele, M., Mora, L., Riddez, L., Romero, C. S., ... Spahn, D. R. (2023). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: Sixth edition. *Critical Care*, 27(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04327-7>

- Sabate, A., & Dalmau, A. (2015). Fibrinogen: A Clinical Update on Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*, 47(10), 2925-2928. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.10.025>
- Stabler, S. N., Li, S. S., Karpov, A., & Vu, E. N. (2020). Use of fibrinogen concentrate for trauma-related bleeding: A systematic-review and meta-analysis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 89(6), 1212-1224. <https://doi.org/10.1097/ta.0000000000002920>
- Stanford, S., Roy, A., Cecil, T., Hegener, O., Schulz, P., Turaj, A., Lim, S., & Arbuthnot, E. (2023). Differences in coagulation-relevant parameters: Comparing cryoprecipitate and a human fibrinogen concentrate. *PLOS ONE*, 18(8), e0290571. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0290571>
- Stanworth, S. J., Dowling, K., Curry, N., Doughty, H., Hunt, B. J., Fraser, L., Narayan, S., Smith, J., Sullivan, I., Green, L., & The Transfusion Task Force of the British Society for Haematology. (2022). Haematological management of major haemorrhage: A British Society for Haematology Guideline. *British Journal of Haematology*, 198(4), 654-667. <https://doi.org/10.1111/bjh.18275>
- Tennent, G. A., Brennan, S. O., Stangou, A. J., O'Grady, J., Hawkins, P. N., & Pepys, M. B. (2007). Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood*, 109(5), 1971-1974. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-08-040956>
- Yang, L., Stanworth, S., & Baglin, T. (2012). Cryoprecipitate: An outmoded treatment? *Transfusion Medicine*, 22(5), 315-320. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2012.01181.x>
- Ziegler, B., Bachler, M., Haberfellner, H., Niederwanger, C., Innerhofer, P., Hell, T., Kaufmann, M., Maegele, M., Martinowitz, U., Nebl, C., Oswald, E., Schöchl, H., Schenk, B., Thaler, M., Treichl, B., Voelckel, W., Zykova, I., Wimmer, C., & Fries, D. (2021). Efficacy of prehospital administration of fibrinogen concentrate in trauma patients bleeding or presumed to bleed (FlinTIC): A multicentre, double-blind, placebo-controlled, randomised pilot study. *European Journal of Anaesthesiology*, 38(4), 348-357. <https://doi.org/10.1097/eja.0000000000001366>

## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

**Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda en PubMed**

| Base de datos | PubMed<br>Fecha de búsqueda: 23 de julio de 2025  | Resultado |
|---------------|---|-----------|
| Estrategia    | #1 (Hemorrhage[Mesh] OR Hemorrhag*[tiab] OR Bleeding[tiab]) AND ((Fibrinogen[Mesh] OR Fibrinogen[tiab] OR Coagulation Factor-1[tiab] OR Coagulation Factor-I[tiab]) AND (Human[tiab] OR Fibryga[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Control* Trial*[tiab] OR "Randomized Trial"[tiab:~3] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti])) | 70        |

**Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library**

| Base de datos | Cochrane Library<br>Fecha de búsqueda: 23 de julio de 2025 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia    | #1 MH Hemorrhage   | 1072      |
|               | #2 Hemorrhag*:ti,ab,kw                                     | 39921     |
|               | #3 Bleeding:ti,ab,kw                                       | 62593     |
|               | #4 #1 OR #2 OR #3  | 86486     |
|               | #5 MH Fibrinogen   | 144       |
|               | #6 Fibrinogen:ti,ab,kw                                     | 6424      |
|               | #7 (Coagulation NEAR/1 Factor-1):ti,ab,kw                  | 1         |
|               | #8 (Coagulation NEAR/1 Factor-I):ti,ab,kw                  | 7         |
|               | #9 #5 OR #6 OR #7 OR #8                                    | 6499      |
|               | #10 Human:ti,ab,kw   | 820943    |
|               | #11 #9 AND #10   | 2588      |
|               | #12 Fibryga:ti,ab,kw                                       | 15        |
|               | #13 #11 OR #12   | 2590      |
|               | #14 #4 AND #13   | 780       |

**Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS**

| Base de datos | LILACS<br>Fecha de búsqueda: 23 de julio de 2025 |   | Resultado |
|---------------|--|---|-----------|
| Estrategia    | #1   | ((mh:(hemorrhage) OR (hemorrhag*) OR (hemorragi*) OR (bleeding) OR (sangrado) OR (sangramento)) AND ((mh:(fibrinogen) OR (fibrinogen) OR (coagulation factor-1) OR (factor de coagulación 1) OR (fator de coagulação 1) OR (coagulation factor-i) OR (factor de coagulación i) OR (fator de coagulação i) ) AND (human*) OR (fibryga)) ) AND ((pt:(systematic review) OR (systematic review) OR (revisión sistemática) OR (revisão sistemática) pt:(meta-analysis) OR (meta-analys*) OR (meta-analis*) OR (metaanalysis) OR (metaanálisis*) OR (metanalysis) OR (metanálisis*) OR ((medline) AND (cochrane)) OR pt:(guideline) OR pt:(practice guideline) OR ti:(guideline*) OR ti:(guía) OR ti:(guide line*) OR (consens*) OR ti:(recommendation*) OR ti:(recomendación*) OR ti:(recomendaç*) OR pt:(clinical trial) OR ti:(random*) OR ti:(aleatori*) OR (controlled trial*) OR (ensayo controlado) OR (ensaio controlado) OR (control trial*) OR mh:(technology assessment, biomedical) OR (technology assessment) OR (evaluación de tecnología) OR (technology appraisal) OR (avaliação de tecnologia) OR (hta) OR (ets) OR (ats) OR ti:(overview))) AND db:("LILACS" OR "BRISA") AND instance:"lilacsplus" | 44        |