



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 013-DETS-IETSI-2026 EFICACIA Y SEGURIDAD DEL CONCENTRADO DE FIBRINÓGENO HUMANO EN PACIENTES CON DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FIBRINÓGENO CON TENDENCIA AL SANGRADO QUE REQUIERAN PROFILAXIS PARA CIRUGÍA O TRATAMIENTO DE EPISODIOS HEMORRÁGICOS

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**

Marzo, 2026



EQUIPO REDACTOR

1. Miguel Ángel Paco Fernandez, gerente (e) de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

CONSULTOR CLÍNICO

- Adriana Janet Bustinza Álvarez, médica especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de 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 del concentrado de fibrinógeno humano en pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno con tendencia al sangrado que requieran profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 013-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

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 de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del concentrado de fibrinógeno humano en pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno (DCF) con tendencia al sangrado que requieran profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, médico hematóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del concentrado de 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 con la Dra. Adriana Janet Bustinza Álvarez, médico hematóloga, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno con tendencia al sangrado* que requiera profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos
Intervención	Concentrado de fibrinógeno humano [†] , vía intravenosa
Comparador	Crioprecipitado endovenoso [‡]
Desenlaces	<p>Eficacia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia de episodios de sangrado • Requerimiento de transfusiones • Sobrevida global • Tasa de respuesta[¶] • Calidad de vida[#] <p>Seguridad</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos[§]

*Según la clasificación basada en la cantidad de fibrinógeno, esta incluye a la afibrinogenemia (< 0.1 g/L) y la hipofibrinogenemia severa (0.1 g/L - 0.5 g/L).

[†]Se considera la siguiente fórmula para el cálculo de la dosis: (nivel objetivo [g/L] – nivel actual [g/L]) ÷ coeficiente [g/L por mg/kg]. Los coeficientes varían de acuerdo con la edad: 0.018 para aquellos > de 12 años y 0.014 para aquellos con menor edad. El objetivo terapéutico en ambas indicaciones incluye el mantener los niveles de fibrinógeno ≥ de 1 g/L hasta que la hemostasia esté asegurada. En el caso de profilaxis prequirúrgica, luego de la hemostasia los niveles de fibrinógeno deben ser > 0.5 g/L hasta que la cicatrización este completa.

‡Se aplica de una a dos unidades por cada 10 kg de peso.

[†] Definida según criterios clínicos. Esto puede incluir al tiempo de respuesta del medicamento y la reducción del volumen de sangrado evaluados por exámenes de imagen o de laboratorios (dosaje de fibrinógeno).

#Considerado como un desenlace reportado por el paciente.

§Se evaluarán todos los eventos adversos serios y no serios con mayor énfasis en las siguientes: reacción hemolítica aguda, anafilaxia/reacción alérgica grave, lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, sobrecarga circulatoria asociada a transfusión, transmisión de infecciones, enfermedad de injerto contra huésped asociada a transfusión.

II. ASPECTOS GENERALES

La DCF reúne un grupo de coagulopatías heterogéneas y raras caracterizadas por anomalías en la molécula de fibrinógeno. El reporte de la Encuesta de Enfermedades Hemorrágicas del 2024 de la Federación Mundial de Hemofilia reveló que la DCF, también considerada como alteración en el factor I de coagulación, representó el 7 % de las enfermedades hemorrágicas¹ (World Federation of Hemophilia, 2025). La concentración normal de fibrinógeno en sangre es aproximadamente 1.5 a 3.5 g/L, con una vida media de 4 días (Suchitra S. Acharya & Dimichele, 2008). Se describen dos categorías clínicas de la DCF, el tipo 1 que se refiere a la forma cuantitativa (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia) y el tipo 2 que se relaciona a la alteración cualitativa (disfibrinogenemia e hipodisfibrinogenemia) (Flora Peyvandi, 2012). La presente sección estará centrada en el tipo 1 por ser de interés para el presente dictamen.

El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada en el hígado y constituye el principal actor estructural del coágulo sanguíneo. Este participa como precursor de la fibrina, intermediario en la unión de la trombina, agregación plaquetaria y fibrinólisis (Mosesson, Siebenlist, & Meh, 2001). La interacción del fibrinógeno junto a la acción enzimática de trombina permite la formación de monómeros de fibrina que posteriormente se convierten en una red de fibrina o coágulo inestable. Por otro lado, modula la interacción de la trombina con sus receptores ubicados principalmente en plaquetas posterior a la formación del coágulo de fibrina, promoviendo que la trombina active factores de coagulación y así se obtenga un estado antitrombótico² (Asselta, Duga, & Tenchini, 2006). Ambos procesos generan un balance en el proceso de coagulación.

La patogenia de la DCF radica principalmente en la presencia de mutaciones en los genes FGA, FGB y FGG en el cromosoma 4 que conlleva a la alteración de las cadenas polipeptídicas que forman el hexámero de fibrinógeno (Asselta et al., 2006). Se describen distintos tipos de mutaciones en relación a la síntesis, ensamblaje, procesamiento intracelular, estabilización y secreción del fibrinógeno, las cuales son responsables de la variedad de fenotipos clínicos que presenta esta enfermedad (Paraboschi, Duga, & Asselta, 2017). Estos pueden incluir desde la ausencia de síntomas hasta la ocurrencia de hemorragias graves o eventos tromboticos.

¹ Excluyendo a las hemofilias y la Enfermedad de von Willebrand.

² Término que hace referencia a la prevención de formación de coágulos.

La afibrinogenemia se caracteriza por la completa ausencia de fibrinógeno; bajo criterios de laboratorio³ se define por valores de fibrinógeno < 0.1 g/L (Simurda et al., 2021). Clínicamente, suele manifestarse en la etapa neonatal con sangrado de cordón umbilical, hemorragias espontáneas de mucosas (como menorragia, epistaxis, y sangrado oral) y un riesgo elevado de hemorragias intracraneales (Suchitra S. Acharya & Dimichele, 2008; Casini et al., 2021). Al respecto, se describe que el 30 % de los pacientes con afibrinogenemia presentan al menos un episodio de sangrado agudo al mes (Casini et al., 2021). Por otro lado, la hipofibrinogenemia severa se define con valores³ entre 0.5 a 0.1 g/L (Simurda et al., 2021). Los síntomas suelen presentar un curso más leve que los pacientes con afibrinogenemia y el sangrado habitualmente ocurre luego de procedimientos invasivos o episodios traumáticos (S.S. Acharya, Coughlin, & Dimichele, 2004).

El manejo terapéutico de la DCF consiste en emplear la terapia de reemplazo para alcanzar un nivel de fibrinógeno de 1 g/L y mantenerlo hasta conseguir la hemostasia⁴ (Kreuz et al., 2005). Para esto suele emplearse los concentrados de fibrinógeno humano (CFH), crioprecipitados o plasma fresco congelado (Suchitra S. Acharya & Dimichele, 2008). Dentro de las situaciones en las que se emplea la terapia de reemplazo se describen los episodios de hemorragias espontáneas, sangrados postquirúrgicos, y como profilaxis perioperatoria (Djambas et al., 2021; Lak, Keihani, Elahi, Peyvandi, & Mannucci, 1999; Lissitchkov et al., 2020).

Algunas guías de práctica clínica resaltan la limitada evidencia para formular recomendaciones de calidad, dado que la patología de interés se enmarca en un contexto de enfermedades hematológicas que a su vez son consideradas raras (Trossaert et al., 2023). En ese contexto, se recomienda el uso del CFH en pacientes con afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia hemorrágica que presenten sangrados severos o requieran cirugías mayores (Mumford et al., 2014). Asimismo, estas guías brindan pautas sobre los objetivos terapéuticos del uso del CFH en pacientes con déficit congénito de fibrinógeno que presentan sangrados menores o mayores; así como en aquellos que requieren profilaxis prequirúrgica o manejo de sangrados severos (Trossaert et al., 2023). Adicionalmente, se señala que el uso de crioprecipitado puede considerarse como alternativa en ausencia de CFH (Mumford et al., 2014).

En EsSalud, actualmente, para los pacientes con DCF con tendencia al sangrado que requieran profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos se emplea el crioprecipitado. En este contexto, los especialistas clínicos de EsSalud consideran que el CFH representa una potencial opción terapéutica para disminuir la frecuencia de sangrados, evitar las complicaciones por reacciones adversas transfusionales, evitar la

³ Según la Red Europea de Trastornos Hemorrágicos Raros con el apoyo de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.

⁴ Entendido como aquel proceso fisiológico que detiene el sangrado (Gale, 2011).

probabilidad de infecciones asociadas a transfusiones, obtener protección sostenida debido a su farmacocinética y mejorar la calidad de vida.

El CFH es obtenido a partir de la crioprecipitación del plasma humano. Una de sus principales características es el pequeño volumen de administración, lo cual reduce el riesgo de sobrecarga circulatoria y de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones, en comparación con otros derivados sanguíneos (Franchini & Lippi, 2012). A esto se le suma, un menor riesgo de transmisión viral, debido a los procesos de inactivación viral a los que es sometido a diferencia del crioprecipitado y el plasma fresco congelado (Mannucci, Duga, & Peyvandi, 2004).

En Perú, el CFH cuenta con un registro sanitario vigente⁵ para el producto *Fibryga*® (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2025), los detalles se describen en la Tabla 2. Este producto está autorizado para el tratamiento de episodios hemorrágicos y profilaxis para la cirugía en pacientes con una falta de fibrinógeno congénita con tendencia a las hemorragias (hipo o afibrinogenemia) (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2021).

Tabla 2. Registros sanitarios vigentes de concentrado de fibrinógeno humano autorizados por la DIGEMID

Nombre	Registro Sanitario*	Titular del registro	Presentación†	Vigencia
Fibryga®	BE01199	GREY INVERSIONES S.A.C. BIC	1 gramo por vial	04-05-2026

Según la ficha técnica aprobada por la DIGEMID, el CFH debe administrarse por vía endovenosa. El cálculo de la dosis individual y la frecuencia de administración deben determinarse mediante la medición regular del nivel plasmático de fibrinógeno y la monitorización del estado clínico del paciente (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2021). Para el cálculo de la dosis se ha establecido la siguiente fórmula:

$$Dosis (mg/kg \text{ de peso corporal}) = \frac{[Nivel \text{ objetivo } (g/L) - Nivel \text{ medido } (g/L)]}{Constante (g/L \text{ por } mg/kg \text{ de peso corporal})}$$

De acuerdo con la ficha técnica, el objetivo terapéutico, tanto para la indicación de profilaxis durante los procedimientos quirúrgicos como para el tratamiento de hemorragias en el grupo objetivo consiste en alcanzar un nivel de fibrinógeno en plasma de 1 g/L. En el caso de la profilaxis prequirúrgica, se debe considerar mantener los niveles por encima de 0.5 g/L hasta que la cicatrización de la herida sea completa. Asimismo, para el cálculo de la dosis, para la población con una edad igual o mayor a 12 años se debe considerar el coeficiente 0.018 y para la población menor de 12 años

⁵ 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: 23 de enero de 2026).

se toma en cuenta el coeficiente 0.014 (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), 2021). En la tabla 3 se presenta el costo estimado del CFH.

Tabla 3. Costo estimado del concentrado de fibrinógeno humano

Tratamiento	Precio por Unidad	Dosis recomendada
Fibrinógeno humano 1 gr por vial	S/ 3.650.00 ^a	Dosis individual según la formula previamente mencionada

^a El precio fue obtenido del Catálogo de Precios de las IPRESS públicas del Seguro Integral de Salud (CATPREC), correspondientes al 2026 (<https://www.sis.gob.pe/ipresspublicas/guias.html>). Fecha de búsqueda: 27 de enero del 2026.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del CFH para pacientes con tendencia al sangrado que requieran profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos.

III. METODOLOGÍA

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)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), Biblioteca Regional de Información en Salud (BRISA), Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, Organización Mundial de la Salud (OMS), y páginas web de sociedades especializadas en coagulopatías, tales como *International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)*, *Rare Coagulation Disorders Resource Room*, *European Hematology Association (EHA)*, *American Society of Hematology (ASH)*, *National Bleeding Disorders Foundation (NBDF)*, *National Blood Clot Alliance (NBCA)*, *Hemostasis and Thrombosis Research Society (HTRS)*, *Canadian Hemophilia Society (CHS)*, *European Haemophilia Consortium (EHC)*, *European Association of Haemophilia and Allied Disorders (EAHAD)*, y *British Society for Haematology (BSH)*. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) 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 del CFH versus el crioprecipitado en la población de interés. En caso de no identificarse este tipo de publicaciones, se revisaron estudios de tipo observacional comparativo. De persistir la ausencia de

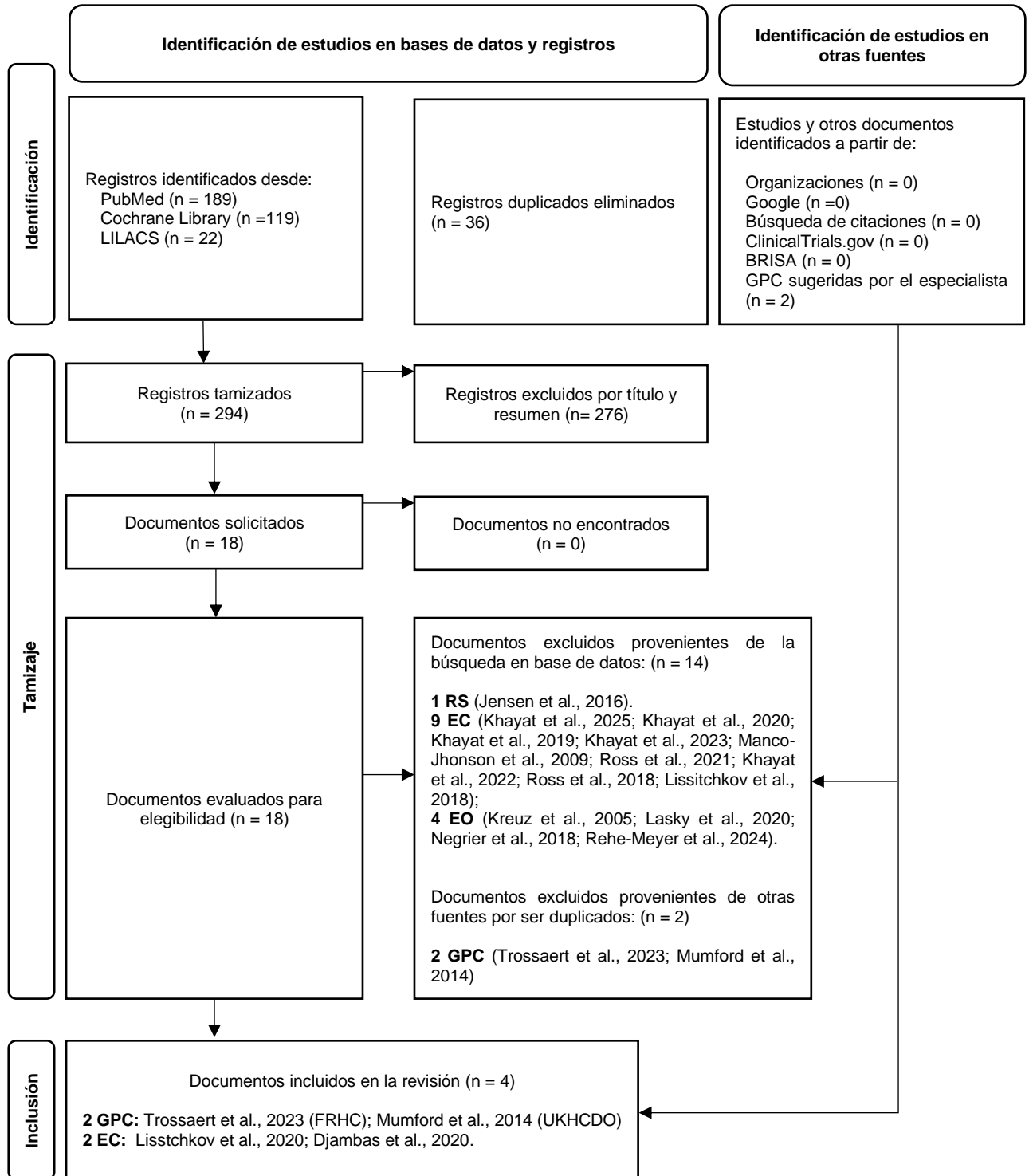
evidencia, se optó por seleccionar ensayos clínicos (EC) de un solo brazo que hayan estudiado la población, intervención y desenlaces de interés para el presente dictamen. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) 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 Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II); para los ECA, la herramienta *Risk of Bias* (RoB 1.0) de Cochrane, y para los EC la herramienta *Risk Of Bias In Non-randomised Studies - of Interventions* (ROBINS-I). Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EC: ensayo clínico; EO: estudio observacional; 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; UKHCDO: *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization*; FRHC: *French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders*. 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 dos GPC, una desarrollada por la *United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization* (UKHCDO) (Mumford et al., 2014) y la otra por la *French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders* (FRHC) (Trossaert et al., 2023). No se identificaron RS, ECAs, ni estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. Por ello, se incluyeron dos EC de un solo brazo que estudiaron la presentación *Fibryga* del CFH: FORMA-02 (Lissitchkov et al., 2020) y FORMA-04 (Djambas et al., 2021). El detalle de los motivos de exclusión de los registros revisados a texto completo se presenta en la Tabla 4 del Material suplementario.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la Organización de Médicos del Centro de Hemofilia del Reino Unido (UKHCDO, por sus siglas en inglés) representando al Comité Británico de Estándares en Hematología publicada en el año 2014 abordó el diagnóstico y el manejo de los pacientes con desordenes raros de coagulación (Mumford et al., 2014). En la sección correspondiente a la deficiencia de fibrinógeno, la UKHCDO sugiere el uso de CFH en sangrados severos o cirugías mayores de pacientes con afibrinogenemia, hipofibrinogenemia o disfibrinogenemia considerando una dosis de 50 – 100 mg/kg, con repeticiones de dosis pequeñas si son necesarias en intervalos de 2 a 4 días para mantener los niveles de fibrinógeno > 1 g/L (Recomendación 2C⁶). Asimismo, la UKHCDO sugiere considerar el uso de crioprecipitado en ausencia del CFH (Recomendación 2C⁶). En la publicación no se identificó la tabla de resumen de la evidencia para las recomendaciones, por ende, se desconoce el cuerpo de evidencia que las sustente y los detalles de la evaluación de la calidad.

Esta publicación reemplazó la guía publicada por la misma organización en el año 2004 (Bolton-Maggs et al., 2004). El grupo que redactó la GPC fue representativo de expertos del Reino Unido en este grupo de enfermedades. Se incluyeron publicaciones obtenidas de la base de datos PubMed desde 1990 utilizando términos clave. La calidad de la evidencia fue evaluada con el enfoque *Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE). La metodología no describe aspectos relacionados al método para generar las recomendaciones, las búsquedas empleadas, ni los criterios de selección de los estudios. El documento que se elaboró fue revisado por consenso por el grupo UKHCDO, el Grupo de Trabajo de Hemostasia y Trombosis del Comité Británico de Estándares en Hematología (BCSH) y el comité ejecutivo de la institución. Posteriormente, la guía fue revisada por un grupo de expertos de la Sociedad Británica de Hematología, quienes validaron su contenido y aplicabilidad en el ámbito británico. El BCSH declaró que financió la redacción del manuscrito. Asimismo, todos los autores declararon sus conflictos de intereses al BCSH y a los líderes del grupo de

⁶ Hace referencia a una recomendación con una calidad de evidencia baja (C) y una fuerza de la recomendación débil (2) (UpToDate, 2026)

trabajo. La GPC incluyó una estrategia de actualización en base a la disponibilidad de nueva evidencia que pueda alterar la fuera de las recomendaciones o si las vuelve no aplicables.

Para contextualizar esta recomendación, la GPC hizo referencia a estudios no aleatorizados. Dentro de estos se incluyó a un ensayo que evaluó la farmacocinética y seguridad del CFH en pacientes mayores a 6 años con afibrinogenemia (Manco-Johnson et al., 2009), una revisión de serie de casos (Bornikova, Peyvandi, Allen, Bernstein, & Manco-Johnson, 2011) y dos estudios observacionales (Kreuz et al., 2005; F. Peyvandi, Haertel, Knaub, & Mannucci, 2006). Por otro lado, la UKHCDO señaló que el uso del crioprecipitado reducido en patógenos tiene una gran variación de fibrinógeno en comparación del CFH y puede asociarse a reacciones transfusionales o sobrecarga de volumen. La UKHCDO hizo referencia a que la eficacia del crioprecipitado es similar al del CFH, sin embargo, como sustento citó a un estudio transversal que únicamente utilizó encuestas en su recolección de datos (F. Peyvandi et al., 2006). Además, la UKHCDO enfatizó que los cuadros de afibrinogenemia pueden incluir hemorragias intracraneales y sangrados umbilicales en pacientes pediátricos. Asimismo, hizo referencia a resultados positivos de profilaxis a largo plazo con crioprecipitados o CFH descritos en reportes de casos (F. Peyvandi et al., 2006).

El análisis crítico de la GPC resaltó distintos aspectos (Tabla 5, Material Suplementario). La recomendación de la UKHCDO referente al uso de CFH responde a pacientes que presenten sangrados severos o cirugías mayores. Esto limita la aplicabilidad de la recomendación a nuestra población de interés dado que se restringe a un subgrupo en particular. Asimismo, no se especifica cuál fue la evidencia en la que se basó este planteamiento. El método sistemático para obtener la evidencia incluyó realizar la búsqueda en la base de datos PubMed empleando términos clave; sin embargo, se desconocen los criterios de selección y las estrategias de búsqueda empleadas. Esto limita la transparencia y reproducibilidad del proceso. Por otro lado, la recomendación generada fue valorada como una categoría 2C. A esto se le suma, que la guía no describe la evidencia empleada para emitir la recomendación ni los resultados de la búsqueda realizada. Por lo tanto, esta recomendación se sitúa en un escenario de incertidumbre. Dentro de la discusión de la recomendación, no se brindó detalles de cómo se formularon las recomendaciones, la valoración de calidad de los estudios; asimismo, no se realizó un balance entre riesgos y beneficios. Por otra parte, la guía fue revisada externamente por expertos; sin embargo, no se detalla cómo se incorporaron estos comentarios en la versión final de la guía. Durante el desarrollo de la GPC, se implementó la declaración de conflicto de intereses, la cual puede ser verificada a solicitud. Sin embargo, no se detalla cómo manejaron los conflictos de interés en la formulación de las recomendaciones.

La GPC del Centro de Referencia Francés de Hemofilia y Desordenes Raros de Coagulación (FRCH, por sus siglas en inglés) publicado en el 2023 abordó el manejo

terapéutico de coagulopatías raras congénitas (Trossaert et al., 2023). La sección de desórdenes de fibrinógeno se divide en dos partes, una centrada al manejo de hemorragias agudas y otra, en relación con los procedimientos quirúrgicos. En la primera, la FRCH indica que el objetivo de la terapia de reemplazo con CFH consiste en alcanzar los niveles de fibrinógeno $> 1\text{g/L}$ para sangrados menores $> 1.5\text{ g/L}$ para aquellas hemorragias mayores (Recomendación 2C⁷). Asimismo, remarcan la diferencia de la dosificación en casos de pacientes adultos con afibrinogenemia y aquellos pediátricos con menos de 40 kg. En el segundo escenario clínico, para profilaxis antes de cirugías mayores o sangrados severos, la FRCH sugiere que el CFH puede ser usado para alcanzar un nivel de fibrinógeno plasmático $> 1.5\text{ g/L}$ (Recomendación 2C⁷). Esta dosis puede ser adaptada para mantener los niveles entre 1 a 1.5 g/L mientras la herida cicatriza. La FRCH no incluyó la tabla de resumen de la evidencia correspondiente, por ende, se desconoce qué estudios fueron considerados y los detalles de la evaluación de la calidad. Asimismo, la literatura que utilizaron para contextualizar las secciones se enfocó en aspectos de dosificación, y no en resultados de eficacia y seguridad que puedan sustentar las recomendaciones.

En la metodología se enfatizó la poca disponibilidad de estudios en relación con estas patologías raras, la limitación de identificar evidencia con una calidad alta, y la imposibilidad de realizar estudios controlados con placebo por el riesgo de sangrado en estos pacientes. Para generar las recomendaciones, la FRCH incluyó la evidencia descrita en GPC previamente publicadas, revisiones sistemáticas, estudios observacionales longitudinales, y estudios en base a registros. Se realizó una búsqueda de publicaciones en inglés y francés en la base de datos del *National Center for Biotechnology Information* (NCBI), y las páginas web de la Federación Mundial de Hemofilia, *Orphanet*, *Therisque*, la Asociación Francesa de Hemofilia y la Red Francesa de Desordenes de Coagulación Raras Congénitas. Para la búsqueda en la base de datos se emplearon términos clave y se consideró como rango de tiempo hasta marzo del 2021. En caso de no identificar evidencia, las recomendaciones se realizaron en base a consenso. La GPC no detalló aspectos relacionados al grupo elaborador ni el método para generar las recomendaciones. La calidad de la evidencia fue evaluada con el enfoque GRADE. Posteriormente, la guía fue revisada por miembros de las Sociedades Francesas de Hemostasia y Trombosis. Se declararon los conflictos de intereses de los participantes.

El análisis crítico de la GPC mostró distintos puntos a señalar (Tabla 5, Material Suplementario). Respecto a la aplicabilidad de las recomendaciones analizadas, ambas están centradas en objetivos terapéuticos a alcanzar en un contexto de desórdenes del fibrinógeno en el que se está empleando el CFH. La aplicabilidad de la segunda recomendación podría ser limitada ya que está enfocada en pacientes que serán sometidos a cirugías mayores o presentan sangrados abundantes únicamente;

⁷ Hace referencia a una recomendación con una calidad de evidencia baja (C) y una fuerza de la recomendación débil (2) (UpToDate, 2026)

característica que no forma parte de la población del presente dictamen. A esto se le suma, que la evidencia empleada para emitir la recomendación no ha sido descrita. Por otra parte, el método sistemático para obtener la evidencia incluyó realizar la búsqueda en la base de datos NCBI de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos y otras páginas web de instituciones relacionadas; sin embargo, no constituyen fuentes de datos que permitan una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada disponible. Además, se emplearon palabras clave en lugar de una estrategia de búsqueda sistemática, lo cual remarca parcialmente la reproducibilidad de la búsqueda. Por otro lado, se desconocen los criterios de selección para la inclusión de los estudios al cuerpo de evidencia. Es importante mencionar que la recomendación generada fue valorada como una categoría 2C. A esto se le suma que la guía no describe la evidencia empleada para emitir la recomendación ni los resultados de la búsqueda realizada. Por lo tanto, esta recomendación se sitúa en un escenario de incertidumbre. Dentro de la discusión de la recomendación, no se brindó detalles de cómo se formularon las recomendaciones, la valoración de calidad de los estudios; asimismo, no se realizó un balance de beneficios y riesgos. La guía fue revisada externamente por expertos de sociedades francesas relacionadas; sin embargo, no se detalló cómo se incorporaron estos comentarios en la versión final de la guía. Si bien se declararon los conflictos de intereses, no se describió como se manejaron estos en la generación de recomendaciones.

El EC denominado FORMA-02 (Lissitchkov et al., 2020) fue un estudio de fase III, de un solo brazo, bajo un diseño de etiqueta abierta, multicéntrico y culminado. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de CFH bajo la presentación comercial de *Fibryga* en pacientes con una edad mínima de 12 años y con diagnóstico documentado de DCF, incluyendo a la afibrinogenemia e hipofibrinogenemia severa, o con una actividad de fibrinógeno plasmático menor a 50 mg/dL que requieran tratamiento de episodios de sangrado agudos (espontáneos o postraumático) o profilaxis quirúrgica. Se excluyó a participantes que tuvieran una esperanza de vida menor a 6 meses, con diagnósticos distintos al de DCF incluyendo a la disfibrinogenemia, que reciben terapia profiláctica o activa con algún concentrado de fibrinógeno o producto relacionado dos semanas antes del inicio del tratamiento, que hayan recibido alguna droga con efecto activo en la coagulación una semana antes del inicio del tratamiento, con diagnóstico o sospecha de inhibidores neutralizantes identificados al momento de evaluación o como antecedente clínico.

Se administró CFH vía intravenosa para alcanzar una dosis plasmática de 100 mg/dL para sangrados menores⁸ y cirugías menores⁹; mientras que se consideró una meta de

⁸Definido por los investigadores como aquellos eventos que incluyan hemartrosis leve o sangrados musculares superficiales tejido blando o sangrados de mucosa oral.

⁹Definido por los investigadores como aquellas que no cumplen con los criterios establecidos para cirugías mayores.

150 mg/dL para sangrados mayores¹⁰ y cirugías mayores¹¹. Se administró CFH en el primer día del sangrado como parte del tratamiento de los episodios de sangrado agudo, mientras que se brindó CFH tres horas antes del procedimiento como profilaxis prequirúrgica. Luego de la administración de las dosis necesarias, los pacientes fueron monitorizados en una fase de observación. Las administraciones adicionales dependieron de las mediciones diarias y de la evaluación realizada una hora después de cada infusión adicional. La duración del tratamiento estuvo determinada por el investigador en base a su juicio según la condición de cada paciente. Se permitieron terapias concomitantes que no interfirieran con el objetivo primario del estudio; mientras que se prohibió terapias que contengan alguna droga activa con efecto en la coagulación que hayan sido administrados una semana antes del inicio del tratamiento. En caso el sangrado no se detuvo de forma efectiva o no se haya alcanzado la profilaxis quirúrgica, se pudo emplear otro CFH con autorización de comercialización u otra terapia de soporte según el criterio del investigador.

El estudio se planificó para durar 5 años. Se estableció un periodo de seguimiento de 30 días para los participantes que requieran tratamiento para sangrados agudos, y entre 3 a 7 días post operatorios según el tipo de cirugía. No se realizó estimación formal del tamaño de muestra debido a la cantidad limitada de pacientes con esta condición. En lugar de ello, el estudio consideró evaluar una hipótesis binomial de una sola proporción en base a qué tan probable es observar una eficacia hemostática “exitosa”. Se consideró una muestra fija de 24 pacientes y una proporción mínima del 70 % del evento deseado. Se definió que asumiendo que el tratamiento con CFH está asociado a una tasa de éxitos del 90 % en 24 pacientes, habrá una probabilidad mayor al 70 % de que al menos 21 tengan un resultado exitoso. Se estableció enrolar 24 sujetos, de los cuales 4 participantes debían tener entre 12 a 18 años, y 4 debían de recibir CFH como profilaxis prequirúrgica. Se preplanificó un análisis interino una vez que estuvieran disponibles los datos de 10 participantes correspondientes a la evaluación del primer episodio de sangrado activo; de ellos, al menos dos debían tener entre 12 y 18 años.

Los desenlaces incluidos en este ensayo clínico no consideraron a la frecuencia de sangrados, sobrevida global ni al requerimiento de transfusiones; por otro lado, sí reportaron eficacia hemostática basada en criterios clínicos. Este último desenlace será detallado en secciones posteriores al ser de interés para el presente dictamen. El desenlace primario fue la eficacia hemostática de emplear el CFH para tratar el primer episodio de sangrado evaluado por el investigador. La eficacia hemostática se

¹⁰Definido por los investigadores como sangrados sintomáticos en un área u órgano crítico (intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericardial) o intramuscular con síndrome compartimental, o sangrado asociado a una disminución de hemoglobina en 20 g/L o más.

¹¹Definido por los investigadores como aquel procedimiento quirúrgico que incluya al menos uno de los siguientes criterios: requiere anestesia general o espinal, apertura de grandes cavidades, existe riesgo de hemorragia severa, requiere terapia hemostática, involucra articulaciones, implica la extracción de la tercera molar o más de tres dientes, o procedimientos que generen un riesgo en la vida del paciente.

categorizó en: “excelente”¹², “buena”¹³, “moderada”¹⁴, y “ninguna”¹⁵, en base al control del sangrado, la necesidad de infusiones adicionales y la pérdida de hemoglobina respecto a la medición basal. En base a estos resultados, se recategorizó al desenlace como éxito del tratamiento. Se consideró “exitoso” cuando la eficacia fue calificada como “excelente” o “buena”, y “fallido” cuando fue valorada como “moderada” o “ninguna”. En caso de datos faltantes, el tratamiento se clasificó como “fallido”.

Dentro de los desenlaces secundarios de interés para esta evaluación se incluyeron: eficacia del CFH en todos los episodios de sangrado registrados en el estudio evaluado por el investigador y la eficacia del CFH en la profilaxis quirúrgica evaluada al final de la cirugía¹⁶ por el cirujano y por el hematólogo en el periodo postoperatorio. La eficacia hemostática en el contexto de profilaxis se definió como exitoso o fallido en base a la evaluación intraoperatoria y posoperatoria¹⁷. La primera evaluación fue realizada por un cirujano y se basó en criterios como el sangrado intraoperatorio y la hemostasia alcanzada. La segunda fue efectuada por un hematólogo, quien valoró el sangrado y la supuración postoperatoria no atribuibles a complicaciones quirúrgicas.

Todos los desenlaces de eficacia fueron evaluados también por el Comité Independiente de Monitoreo de Datos y Adjudicación de Puntos Finales (IDMEAC, por sus siglas en inglés). Este comité fue conformado por el patrocinador (*Octapharma AG*) y estuvo compuesto por expertos reconocidos que no están implicados en el reclutamiento de pacientes para otros estudios clínicos.

Los desenlaces de seguridad se evaluaron en todos los participantes que recibieron al menos una dosis de CFH. Los eventos adversos se clasificaron en eventos adversos emergentes del tratamiento¹⁸ (TEAEs, por sus siglas en inglés) y eventos adversos no emergentes del tratamiento (no-TEAEs).

El análisis final de este ensayo se llevó a cabo cuando se enrolaron 33 pacientes. De estos, 25 debían haber recibido al menos una dosis de CFH. De esta manera, 24 pacientes fueron tratados por 89 episodios de sangrado agudo en total, y 9¹⁹ recibieron el CFH como profilaxis prequirúrgica en 12 intervenciones en total. Todos los pacientes reclutados presentaron el diagnóstico de afibrinogenemia, de los cuales seis tenían

¹² Cese inmediato y completo del sangrado en ausencia de otra intervención hemostática, según evaluación clínica del médico tratante; y/o < 10 % de disminución de la hemoglobina en comparación con el valor previo a la infusión.

¹³ Cese completo eventual del sangrado en ausencia de otra intervención hemostática, según evaluación clínica del médico tratante; y/o < 20 % de disminución de la hemoglobina en comparación con el valor previo a la infusión.

¹⁴ Cese incompleto del sangrado y necesidad de intervención hemostática adicional, según evaluación clínica del médico tratante; y/o disminución entre 20 % y 25 % de la hemoglobina en comparación con el valor previo a la infusión.

¹⁵ No hay cese del sangrado y se requiere una intervención hemostática alternativa, según evaluación clínica del médico tratante; y/o > 25 % de disminución de la hemoglobina en comparación con el valor previo a la infusión.

¹⁶ Luego de la última sutura.

¹⁷ Cada una de estas catalogadas con una de estas cuatro categorías: excelente, buena, moderada y ninguna.

¹⁸ Se definió los TEAEs como aquellos que fueron registrados desde la primera infusión hasta el final del periodo de seguimiento, y que no estaban presentes antes del tratamiento o empeoraron en comparación del periodo previo a recibir el CFH.

¹⁹ Ocho pacientes recibieron el concentrado de fibrinógeno humano por ambas indicaciones y solo uno, como profilaxis prequirúrgica.

entre 12 a 18 años. La mediana (rango) de la edad de la muestra fue 27 (12 – 54) y el 56 % (n = 14) fueron del sexo masculino. Además, se identificó que solo el 24 % (n = 6) presentaba una edad entre 12 a 18 años.

Respecto a la indicación de tratamiento de episodios de sangrado agudo, de los 89 eventos identificados el 98 %²⁰ (n = 97) fue catalogado como sangrados menores y el 75 % (n = 67) fueron hemorragias espontáneas. En total se dieron 100 infusiones de CFH de los cuales el 93.3 % (n = 83) de los episodios de sangrado agudo fueron manejados con una sola infusión. El tratamiento fue exitoso en el 96.6 % (IC 90 %: 0.92 – 0.99) de los episodios de sangrado en base a lo evaluado por el investigador. Estos fueron categorizados como “excelente” (n = 70; 78.7 %), “bueno” (n = 16; 18 %), “moderado” (n = 1; 1.1 %) y los dos eventos restantes (2.2 %) fue categorizados como “fallido” debido a que se perdieron esos datos; sin embargo, sí se mantuvieron en la valoración del comité independiente. Por otro lado, la evaluación del IDMEAC mostró que el 98.9 % (IC 90 % 0.95 – 0.99) de los tratamientos resultaron ser exitosos. De ellos, el 91 % (n = 81) fueron catalogados con una hemostasia “excelente”, 7.9 % (n = 7) con una hemostasia “buena” y 1.1 % (n = 1) como “moderado”.

Respecto a los adolescentes (12 a 18 años), se identificaron 11 eventos de sangrado agudo. Según la evaluación de los investigadores, el CFH alcanzó una eficacia hemostática “excelente” en el 100 % de los eventos. Por su parte, la evaluación del IDMEAC clasificó el 72.7 % de los eventos como de eficacia “excelente” y el 27.3 % como “buena”. En ambas evaluaciones, la totalidad de los eventos fue considerada como tratamiento exitoso.

Para la indicación de profilaxis prequirúrgica, se incluyeron nueve pacientes que en conjunto fueron sometidos a 12 intervenciones quirúrgicas (11 procedimientos menores y uno mayor). Se administró más de una dosis para cinco cirugías menores con una mediana de 3 (rango: 1-4) de infusiones de mantenimiento. En el caso de la cirugía mayor, se administraron siete infusiones de mantenimiento diarias según el criterio clínico de los investigadores. Respecto a la eficacia hemostática, en la evaluación intraoperatoria y posoperatoria la totalidad de los casos fueron calificados como tratamientos exitosos, tanto según la evaluación del investigador como la del IDMEAC. En el caso del contexto intraoperatorio, ambas evaluaciones coincidieron en que el 91.7 % (n = 11) de los eventos presentaron una eficacia “excelente” y el 8.3 % (n = 1), una eficacia “buena”. En la evaluación postoperatoria, los investigadores calificaron el 100 % de los eventos con una eficacia “excelente”. Por su parte, el IDMEAC consideró que el 91.7 % (n = 11) de los casos presentó una eficacia “excelente” y el restante una eficacia “buena”. En ningún caso el sangrado superó el volumen esperado para el tipo

²⁰Los restantes correspondieron a hemorragias mayores (hemorragias intracraneales espontáneos y sangrado gastrointestinal oculto espontáneo).

de cirugía realizada. Asimismo, no se requirieron transfusiones ni durante el acto quirúrgico ni en el período postoperatorio.

Respecto a la seguridad, se registraron 91 eventos adversos en el 76 % (n = 19) de los participantes, de los cuales, 43 fueron TEAEs. Tres eventos adversos fueron considerados posiblemente relacionados con el tratamiento; dos se clasificaron como leves y uno como moderado, este último cumpliendo criterios de evento adverso serio. En total, se reportaron 15 eventos adversos serios en el 20 % de los pacientes (n = 5). No se registraron muertes y ningún adulto discontinuó el tratamiento.

El estudio conocido como FORMA-04 fue un EC de fase III, de un solo brazo, de etiqueta abierta, multicéntrico y actualmente catalogado como culminado (Djambas et al., 2021). Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de CFH bajo su presentación comercial *Fibryga* en pacientes con una edad menor de 12 años y con diagnóstico documentado de DCF, incluyendo a la afibrinogenemia e hipofibrinogenemia severa que requieran tratamiento de episodios de sangrado agudos (espontáneos o luego de traumas) o profilaxis quirúrgica. El diseño de este estudio siguió el del ensayo clínico FORMA-02, incluyendo los demás criterios de selección de participantes, las intervenciones y los desenlaces.

El estudio se planificó para durar 5 años. Se estableció un periodo de seguimiento de 30 días para los participantes que requieran tratamiento para sangrados agudos, y entre 3 a 7 días post operatorios según el tipo de cirugía. No se realizó estimación formal del tamaño de muestra debido a la cantidad limitada de pacientes con esta condición. Se estableció realizar análisis exploratorios considerando el cálculo de proporciones con un IC del 95 %. Se estableció enrolar al menos 12 participantes pediátricos, de estos, al menos seis debían requerir terapia de reemplazo por hemorragias agudas. Los autores preplanificaron un análisis interino cuando se haya reclutado a 12 participantes, sin embargo, los objetivos se orientaron a desenlaces de farmacocinética y sus resultados no condicionaron el desarrollo del estudio. Adicionalmente, se planteó un análisis por subgrupo según grupo etario (< 6 años y ≥ 6 y < de 12 años) respecto a los resultados farmacocinéticos y los eventos adversos para cada una de las indicaciones.

Se enrolaron 15 participantes pediátricos con diagnóstico de afibrinogenemia; de ellos, seis tenían menos de seis años. Un total de 11 participantes completaron el estudio ya que tres discontinuaron (dos por retiro de consentimiento y uno por un evento adverso serio). De los 11 que completaron el estudio, 8 recibieron tratamiento por 10 episodios de sangrado agudo, y 3 recibieron CFH²¹ como profilaxis prequirúrgica. La mediana de la edad de la muestra fue 6 (rango: 1 – 10) y el 42.9 % (n = 6) fueron del sexo masculino. El 43 % de la muestra registraba una edad menor a 6 años.

²¹ Dos pacientes recibieron el concentrado de fibrinógeno humano por ambas indicaciones.

En relación con la indicación para el tratamiento de episodios de sangrado agudo, de los 10 eventos identificados, el 80 % (n = 8) fue clasificado como sangrados menores. En total, se administraron 15 infusiones de CFH, y el 80 % (n = 8) de los episodios de sangrado agudo se manejó con una sola dosis. Según la evaluación del investigador, el tratamiento fue “exitoso” en el 80 % (IC 95 %: 44.39 – 97.48) de los episodios. La eficacia hemostática se clasificó como “excelente” (n = 7), “buena” (n = 1), “moderada” (n = 1) y “ninguna” (n = 1). Por su parte, la evaluación del IDMEAC mostró que el 100 % de los tratamientos fueron considerados “exitosos” (IC 95 %: 69.15–100), y todos fueron clasificados con una eficacia “excelente”.

Para la indicación como profilaxis prequirúrgica, se incluyeron tres pacientes, cada uno de los cuales fue sometido a una intervención quirúrgica (dos cirugías menores y una mayor). Se administraron seis infusiones para el manejo de la cirugía mayor. Respecto a la eficacia hemostática, tanto en la evaluación intraoperatoria como en la posoperatoria, todos los casos fueron calificados con hemostasia “excelente” por ambas instancias evaluadoras. Por tanto, los tratamientos fueron considerados “exitosos” tanto por el investigador como por el IDMEAC.

Respecto a la seguridad, se registraron diez eventos adversos en el 28.6 % (n = 4) de los participantes; de ellos, siete fueron TEAEs. Dos eventos adversos fueron considerados posiblemente relacionados al tratamiento, los cuales incluyen la trombosis portal venosa y la fiebre, ambos presentes en el mismo paciente. La trombosis portal venosa también fue catalogada como un evento adverso serio, el cual ocurrió después de una esplenectomía por una ruptura espontánea de bazo. No se reportaron muertes.

Dado que ambos estudios siguieron el mismo diseño, se realizó un análisis crítico global, destacando distintas limitaciones (Tabla 6, Material Suplementario). La totalidad de los participantes incluidos en los EC corresponden a pacientes con afibrinogenemia. Esto restringe la aplicabilidad de los resultados debido a que representa solo a un subgrupo de la población de interés para el presente dictamen de ETS. Si bien ambos EC disponen de evidencia que incluye tanto población adulta como pediátrica, la distribución de los participantes es heterogénea: mayores de 18 años (n = 19), entre 12 y 18 años (n = 6) y menores de 12 años (n = 14). Esta distribución desigual limita la representatividad de los distintos grupos etarios en el estudio. Por otro lado, los EC se caracterizaron por ser estudios de un solo brazo, lo que impide atribuir el efecto observado a la intervención, dado que no se cuenta con un grupo comparador ni de ajustes por posibles variables confusoras.

El desenlace principal establecido por ambos EC fue la “eficacia hemostática”. Esta se definió en base a una escala de cuatro puntos basada en componentes clínicos. En base a la revisión realizada, no se ha identificado evidencia de validación psicométrica para este contexto clínico, en contraste con patologías similares como la hipofibrinogenemia adquirida (Lewis et al., 2017). La validación de este tipo de escalas

permite sostener de forma estandarizada un resultado determinado y una consistencia en los resultados al controlar la variabilidad entre evaluadores (Lewis et al., 2017). Por otro lado, este desenlace es considerado compuesto, y si bien tiene como objetivo reflejar el efecto neto de la intervención en este contexto clínico, puede sobrestimar el efecto real al incluir más de un desenlace. Por ejemplo, en el caso de la eficacia hemostática del uso de CFH como tratamiento para sangrados agudos se consideró como uno de los componentes el desenlace “pérdida de hemoglobina respecto a la medición basal”. Este es considerado por IETSI como un desenlace subrogado, por tanto, el resultado obtenido por los autores no asegura que haya impacto en desenlaces críticos como la calidad de vida o la supervivencia global. Cabe agregar que, no se han identificado estudios que evalúen la correlación entre este desenlace y el control de sangrado, ni la validación de puntos de corte para considerar que la pérdida de cierto valor de hemoglobina sea “clínicamente significativa”. En contextos de estudios de un solo brazo, la elección del desenlace principal es relevante dado que representa el efecto de la intervención y suelen sustentar la autorización de un medicamento (Wang et al., 2025). Si bien la literatura disponible recomienda que en EC que evalúen productos para pacientes con sangrado se considere como desenlaces principales a aquellos basados en puntaje que resulten de criterios clínicos²², esta indicación está basada en consenso de expertos (Spinella et al., 2021).

Los autores recategorizaron el desenlace “eficacia hemostática” y establecieron “éxito del tratamiento”. Al respecto, este proceso suele emplear puntos de corte arbitrarios para definir estas nuevas categorías, lo cual limita las interpretaciones que podrían desprenderse de estas. Por otro lado, este estudio plantea una evaluación par del desenlace principal dado por los investigadores y por un comité independiente. Esto permitió obtener una perspectiva contrastada de los resultados y evidenció una congruencia en la totalidad de las conclusiones dadas por ambos grupos evaluadores. Sin embargo, el comité independiente fue convocado por el patrocinador y no se detalla cómo se gestionaron los posibles conflictos de interés. Además, no se describen procedimientos destinados a garantizar que la evaluación se realizara bajo condiciones estandarizadas de capacitación ni que existiera una perspectiva homogénea respecto a los componentes clínicos dependientes del juicio del médico tratante, los cuales pueden estar sujetos a subjetividad.

El EC FORMA-02 presentó una observación particular. Dada la baja frecuencia de casos, este EC no empleó un cálculo de tamaño muestral, sino se optó por una prueba de hipótesis binomial exacta de una sola proporción que permite evaluar el éxito de la intervención en base a una muestra predeterminada. Este tipo de hipótesis suele ser empleado en contextos clínicos de enfermedades raras y permite evaluar la consistencia de un desenlace en eventos repetidos (Wang et al., 2025). Sin embargo, este análisis considera supuestos que fueron establecidos bajo la perspectiva del autor, mas no en base a literatura previa que respalde dichos valores.

²² Basados en el número de infusiones requeridas y la necesidad de reintervención.

El EC FORMA-04 registró observaciones adicionales. El 21.4 % de los participantes discontinuó el tratamiento, este porcentaje fue considerado como significativo por el IETSI. Si bien esta pérdida no afecta la comparabilidad de los resultados, puede tener un impacto en el tamaño de la muestra y, por ende, en la representatividad de los resultados. Por otro lado, aunque se observó un perfil favorable en términos de eficacia, los intervalos de confianza de las proporciones calculadas fueron amplios. Esto permite concluir que el intervalo de confianza es impreciso y, por ende, la confianza de este resultado se ve disminuida.

De esta forma, se consideraron los aspectos detallados a continuación: i) Actualmente, en el contexto de EsSalud, los pacientes con déficit congénito de fibrinógeno (afibrinogenemia e hipofibrinogenemia severa) reciben crioprecipitado como tratamiento; ii) Las GPC evaluadas recomiendan el uso del concentrado de fibrinógeno humano (CFH) en pacientes con déficit de fibrinógeno, y en su ausencia el uso de crioprecipitado; sin embargo, presentan limitaciones en la evidencia que las sustentan y heterogeneidad en sus recomendaciones; iii) No se identificaron ECAS ni estudios observacionales comparativos que respondan a la pregunta PICO de interés; iv) Los EC FORMA-02 y FORMA-04 incluyeron únicamente pacientes con afibrinogenemia congénita, por lo tanto, no se identificó evidencia para pacientes con hipofibrinogenemia; v) Los EC incluidos reportaron resultados que sugieren una aparente eficacia hemostática del CFH y una baja frecuencia de eventos adversos atribuibles al medicamento. Sin embargo, estos hallazgos provienen de estudios de un solo brazo, sin comparaciones directas entre CFH y crioprecipitado; incluyen tamaños de muestra pequeños, distribuidos de manera heterogénea en diferentes grupos etarios, lo que limita su representatividad; evalúan la eficacia hemostática mediante un desenlace compuesto basado en una escala no validada, lo que podría haber sobreestimado los efectos; y reportaron estimaciones imprecisas en pacientes menores de 12 años; v) Por estos motivos, el IETSI consideró que los resultados disponibles son exploratorios e inciertos respecto a la eficacia y seguridad del CFH en comparación con el crioprecipitado en la población de interés del presente dictamen.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI no aprueba el uso del concentrado de fibrinógeno humano en pacientes con deficiencia congénita de fibrinógeno con tendencia al sangrado que requieran profilaxis para cirugía o tratamiento de episodios hemorrágicos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acharya, S.S., Coughlin, A., & Dimichele, D. M. (2004). Rare Bleeding Disorder Registry: deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2(2), 248–256. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2003.t01-1-00553.x>
- Acharya, Suchitra S., & Dimichele, D. M. (2008). Rare inherited disorders of fibrinogen. *Haemophilia*, 14(6), 1151–1158. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2008.01831.x>
- Asselta, R., Duga, S., & Tenchini, M. L. (2006). The molecular basis of quantitative fibrinogen disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(10), 2115–2129. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02094.x>
- Bolton-Maggs, P. H. B., Perry, D. J., Chalmers, E. A., Parapia, L. A., Wilde, J. T., Williams, M. D., ... Mumford, A. D. (2004). The rare coagulation disorders – review with guidelines for management from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation. *Haemophilia*, 10(5), 593–628. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2516.2004.00944.x>
- Bornikova, L., Peyvandi, F., Allen, G., Bernstein, J., & Manco-Johnson, M. J. (2011). Fibrinogen replacement therapy for congenital fibrinogen deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(9), 1687–1704. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2011.04424.x>
- Casini, A., von Mackensen, S., Santoro, C., Djambas Khayat, C., Belhani, M., Ross, C., ... de Moerloose, P. (2021). Clinical phenotype, fibrinogen supplementation, and health-related quality of life in patients with afibrinogenemia. *Blood*, 137(22), 3127–3136. <https://doi.org/10.1182/blood.2020009472>
- Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID). (2021). FIBRYGA 1 g. Retrieved from https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTecnicas/Biologicos/FT_PB_B E01199_V01.pdf
- Dirección General de Medicamentos Insumos y drogas (DIGEMID). (2025). Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos. Retrieved from <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>
- Djambas, C., Sunil, K., Fulton, L., Gowda, L., Omid, S., Zekavat, R., ... Peyvandi, F. (2021). Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for on-demand treatment of bleeding and surgical prophylaxis in paediatric patients with congenital fibrinogen deficiency, (August 2020), 283–292. <https://doi.org/10.1111/hae.14230>
- Djambas Khayat, C., El-Beshlawy, A., Meddeb, B., Khelif, A., Miesbach, W., Adolf, S., ... Schuettrumpf, J. (2025). Pharmacokinetics, Hemostatic Efficacy, and Safety of a New Human Fibrinogen Concentrate in Adult and Pediatric Patients with Congenital Fibrinogen Deficiency. *Thrombosis and Haemostasis*. <https://doi.org/10.1055/a-2715-2994>
- Djambas Khayat, C., El Khorassani, M., Aytaç, S., Harroche, A., Dahmane, A., Pujol, S., ... Bridey, F. (2020). Pharmacology, Efficacy and Safety of a Triple-Secured Fibrinogen Concentrate in Children Less than or Equal to 12 Years with Afibrinogenemia. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(06), 957–967. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710015>
- Djambas Khayat, C., El Khorassani, M., Lambert, T., Gay, V., Barthez-Toullec, M., Lamazure, J., ... Négrier, C. (2019). Clinical pharmacology, efficacy and safety

- study of a triple-secured fibrinogen concentrate in adults and adolescent patients with congenital fibrinogen deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17(4), 635–644. <https://doi.org/10.1111/jth.14392>
- Franchini, M., & Lippi, G. (2012). Fibrinogen replacement therapy: A critical review of the literature. *Blood Transfusion*, 10(1), 23–27. <https://doi.org/10.2450/2011.0015-11>
- Gale, A. J. (2011). Continuing Education Course #2: Current Understanding of Hemostasis. *Toxicologic Pathology*, 39(1), 273–280. <https://doi.org/10.1177/0192623310389474>
- 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>
- Khayat, C. D., Lohade, S., Zekavat, O. R., Kruzhkova, I., Solomon, C., & Peyvandi, F. (2022). Efficacy and safety of fibrinogen concentrate for perioperative prophylaxis of bleeding in adult, adolescent, and pediatric patients with congenital fibrinogen deficiency: FORMA-02 and FORMA-04 clinical trials. *Transfusion*, 62(9), 1871–1881. <https://doi.org/10.1111/trf.17029>
- Khayat, C. D., Navarro-Puerto, J., Ross, C. R., Subramanian, K., Kalappanavar, N. K., Rucker, K., ... Mondou, E. (2023). Pharmacokinetics, efficacy and safety of a novel fibrinogen concentrate in pediatric patients with congenital afibrinogenemia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*, 34(1), 61–69. <https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000001182>
- Kreuz, W., Meili, E., Peter-Salonen, K., Haertel, S., Devay, J., Krzensk, U., & Egbring, R. (2005). Efficacy and tolerability of a pasteurised human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency. *Transfusion and Apheresis Science*, 32(3), 247–253. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2004.08.003>
- Lak, Keihani, Elahi, Peyvandi, & Mannucci. (1999). Bleeding and thrombosis in 55 patients with inherited afibrinogenemia. *British Journal of Haematology*, 107(1), 204–206. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01681.x>
- Lasky, J., Teitel, J., Wang, M., Dalton, D., Schmidt, D. S., & Brainsky, A. (2020). Fibrinogen concentrate for bleeding in patients with congenital fibrinogen deficiency: Observational study of efficacy and safety for prophylaxis and treatment. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*, 4(8), 1313–1323. <https://doi.org/10.1002/rth2.12433>
- Lewis, K. M., Li, Q., Jones, D. S., Corrales, J. D., Du, H., Spiess, P. E., ... DeAnda, A. (2017). Development and validation of an intraoperative bleeding severity scale for use in clinical studies of hemostatic agents. *Surgery*, 161(3), 771–781. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.09.022>
- Lissitchkov, T., Madan, B., Djambas Khayat, C., Zozulya, N., Ross, C., Karimi, M., ... Solomon, C. (2020). Fibrinogen concentrate for treatment of bleeding and surgical prophylaxis in congenital fibrinogen deficiency patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 18(4), 815–824. <https://doi.org/10.1111/jth.14727>
- Lissitchkov, T., Madan, B., Khayat, C. D., Zozulya, N., Ross, C., Karimi, M., ... Almomen, A. (2018). Efficacy and safety of a new human fibrinogen concentrate in patients with congenital fibrinogen deficiency: an interim analysis of a Phase III trial. *TRANSFUSION* 413, 58, 413–422. <https://doi.org/10.1111/trf.14421>

- Manco-Johnson, M. J., Dimichele, D., Castaman, G., Fremann, S., Knaub, S., Kalina, U., ... Mannucci, P. (2009). Pharmacokinetics and safety of fibrinogen concentrate. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 7(12), 2064–2069. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2009.03633.x>
- Mannucci, P. M., Duga, S., & Peyvandi, F. (2004). Recessively inherited coagulation disorders. *Blood*, 104(5), 1243–1252. <https://doi.org/10.1182/blood-2004-02-0595>
- Mosesson, M. W., Siebenlist, K. R., & Meh, D. A. (2001). The Structure and Biological Features of Fibrinogen and Fibrin. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 936(1), 11–30. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03491.x>
- Mumford, A. D., Group, W., Task, B., Member, F., Ackroyd, S., Alikhan, R., ... Connell, N. O. (2014). Guideline for the diagnosis and management of the rare coagulation disorders A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline on behalf of the British Committee for Standards in Haematology, (August), 304–326. <https://doi.org/10.1111/bjh.13058>
- Négrier, C., Ducloy-Bouthors, A. -S., Piriou, V., De Maistre, E., Stieltjes, N., Borel-Derlon, A., ... Tellier, Z. (2018). Postauthorization safety study of Clottafact ® , a triply secured fibrinogen concentrate in acquired fibrinogen deficiency: a prospective observational study. *Vox Sanguinis*, 113(2), 120–127. <https://doi.org/10.1111/vox.12624>
- Paraboschi, E., Duga, S., & Asselta, R. (2017). Fibrinogen as a Pleiotropic Protein Causing Human Diseases: The Mutational Burden of α , β , and γ Chains. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12), 2711. <https://doi.org/10.3390/ijms18122711>
- Peyvandi, F., Haertel, S., Knaub, S., & Mannucci, P. M. (2006). Incidence of bleeding symptoms in 100 patients with inherited afibrinogenemia or hypofibrinogenemia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 4(7), 1634–1637. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2006.02014.x>
- Peyvandi, Flora. (2012). Epidemiology and treatment of congenital fibrinogen deficiency. *Thrombosis Research*, 130, S7–S11. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(13\)70004-5](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(13)70004-5)
- Rahe-Meyer, N., Neumann, G., Schmidt, D. S., & Downey, L. A. (2024). Long-Term Safety Analysis of a Fibrinogen Concentrate (RiaSTAP ® /Haemocompletan ® P). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 30. <https://doi.org/10.1177/10760296241254106>
- Ross, C. R., Subramanian, S., Navarro-Puerto, J., Subramanian, K., Kalappanavar, N. K., Khayat, C. D., ... Ayguasanosa, J. (2021). Pharmacokinetics, surrogate efficacy and safety evaluations of a new human plasma-derived fibrinogen concentrate (FIB Grifols) in adult patients with congenital afibrinogenemia. *Thrombosis Research*, 199, 110–118. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.12.026>
- Ross, C., Rangarajan, S., Karimi, M., Toogeh, G., Apte, S., Lissitchkov, T., ... Peyvandi, F. (2018). Pharmacokinetics, clot strength and safety of a new fibrinogen concentrate: randomized comparison with active control in congenital fibrinogen deficiency. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 16(2), 253–261. <https://doi.org/10.1111/jth.13923>
- Simurda, T., Asselta, R., Zolkova, J., Brunclikova, M., Dobrotova, M., Kolkova, Z., ... Kubisz, P. (2021). Congenital Afibrinogenemia and Hypofibrinogenemia: Laboratory and Genetic Testing in Rare Bleeding Disorders with Life-Threatening

Clinical Manifestations and Challenging Management. *Diagnostics*, 11(11), 2140.
<https://doi.org/10.3390/diagnostics11112140>

Spinella, P. C., El Kassar, N., Cap, A. P., Kindzelski, A. L., Almond, C. S., Barkun, A., ... Steiner, M. E. (2021). Recommended primary outcomes for clinical trials evaluating hemostatic blood products and agents in patients with bleeding: Proceedings of a National Heart Lung and Blood Institute and US Department of Defense Consensus Conference. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 91(2S), S19–S25.
<https://doi.org/10.1097/TA.00000000000003300>

Trossaert, M., Chamouard, V., Casini, A., Mazancourt, P. De, Lebreton, A., Drillaud, N., ... Dargaud, Y. (2023). Management of rare inherited bleeding disorders : Proposals of the French Reference Centre on Haemophilia and Rare Coagulation Disorders, (January), 584–601. <https://doi.org/10.1111/ejh.13941>

UpToDate. (2026). Grading guide. Retrieved from
<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate/policies-legal/grading-guide#GradingRecommendations>

Wang, M., Ma, H., Shi, Y., Ni, H., Qin, C., & Ji, C. (2025). Single-arm clinical trials: design, ethics, principles. *BMJ Supportive & Palliative Care*, 15(1), 46–54.
<https://doi.org/10.1136/spcare-2024-004984>

World Federation of Hemophilia. (2025). *World Federation of Hemophilia Report on the ANNUAL GLOBAL SURVEY 2024*. World Federation of Hemophilia. Retrieved from
<https://www1.wfh.org/publications/files/pdf-2588.pdf>

VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	("Fibrinogen concentrate"[tiab:~3] OR Fibryga[tiab]) AND (Afibrinogenemia[Mesh] OR Hypofibrinogen*[tiab] OR "Congenital Fibrinogen Deficit"[tiab:~3] OR "Congenital Fibrinogen Deficiency"[tiab:~3] OR Afibrinogen*[tiab] OR Hypofibrinogen*[tiab] OR Dysfibrinogen*[tiab])	#1

Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MH Fibrinogen	#1
	#2	Fibrinogen:ti,ab,kw OR Fibryga:ti,ab,kw	#2
	#3	#1 OR #2	#3
	#4	MH Afibrinogenemia	#4
	#5	Congenital Fibrinogen Deficiency:ti,ab,kw	#5
	#6	Afibrinogen*:ti,ab,kw	#6
	#7	Hypofibrinogen*:ti,ab,kw	#7
	#8	Dysfibrinogen*:ti,ab,kw	#8
	#9	#4 OR #5 OR #6 #7 OR #8	#9
	#10	#3 AND #9	#10

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 28 de enero de 2026		Resultado
Estrategia	#1	(mh: fibrinogen OR tw:(fibrinogen* OR Fibryga)) AND (mh:afibrinogenemia OR tw:("Congenital Fibrinogen Deficiency" OR afibrinogen* OR hypofibrinogen* OR hypofibrinogen* OR dysfibrinogen*)) AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	#1

Tabla 4. Motivos de exclusión de los documentos revisados a texto completo

Cita	Diseño o tipo de documento	Motivo de exclusión
(Jensen, Stensballe, & Afshari, 2016)	Revisión sistemática con metaanálisis	Excluye a participantes con diagnóstico de déficit congénito de fibrinógeno.
(Djambas Khayat et al., 2025)	Ensayo clínico fase I/III	Estudio de un solo brazo que evaluó una presentación distinta a la de Fybriga (BT524)
(Djambas Khayat et al., 2020)	Ensayo clínico fase II/III	Estudio de un solo brazo que evaluó una presentación distinta a la de Fybriga (<i>FibClot</i>)
(Djambas Khayat et al., 2019)	Ensayo clínico fase II/III	Estudio de un solo brazo que evaluó una presentación distinta a la de Fybriga (<i>FibClot</i>)
(Khayat et al., 2023)	Ensayo clínico fase I/II	Evalúa de un solo brazo que evaluó una presentación distinta a la de Fybriga (<i>FIG Grifolds</i>)
(Manco-Johnson et al., 2009)	Ensayo clínico fase II	Evalúa una presentación distinta a la de Fybriga (<i>Haemocomplettan P</i>)
(C. R. Ross et al., 2021)	Ensayo clínico fase I/II	Evalúa una presentación distinta a la de Fybriga (<i>FIG Grifolds</i>)
(Khayat et al., 2022)	Estudio posthoc	Estudio posthoc empleando datos de los ensayos clínicos FORMA-02 y FORMA-04. No reportan análisis o resultados distintos a los de los estudios primarios.
(C. Ross et al., 2018)	Ensayo clínico fase II	Reporta resultados de un estudio fase II que evalúa <i>Fibryga</i> . El presente dictamen cuenta con resultados de un estudio fase III.
(Lissitchkov et al., 2018)	Ensayo clínico fase III	Reporta resultados interinos del ensayo clínico FORMA-02. El presente dictamen cuenta con resultados finales del mismo estudio.
(Kreuz et al., 2005)	Observacional	Estudio de un solo brazo retrospectivo.
(Lasky et al., 2020)	Observacional	Estudio de un solo brazo retrospectivo.
(Négrier et al., 2018)	Observacional	Estudio de un solo brazo que evaluó <i>Clottafact</i> y consideró como criterio de inclusión el diagnóstico de déficit congénito de fibrinógeno tanto déficit congénito como adquirido.
(Rahe-Meyer, Neumann, Schmidt, & Downey, 2024)	Observacional	Estudio de un solo brazo que evaluó <i>Haemocomplettan P</i> y consideró como criterio de inclusión el diagnóstico de déficit congénito de fibrinógeno tanto déficit congénito como adquirido.
(Mumford et al., 2014)	Guía de práctica clínica	Duplicado
(Trossaert et al., 2023)	Guía de práctica clínica	Duplicado

Tabla 5. Evaluación metodológica de guías de práctica clínica según los dominios 3 y 6 del instrumento AGREE-II

Dominios e ítems	FRHC 2023	UKHCDO 2014
Dominio 3 - Rigor en la Elaboración		
Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	5	3
Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	2
Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	1	1
Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	1	1
Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	1	1
Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	1	1
La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	2	3
Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	1	7
Subtotal del dominio	13	19
	10%	23%
Dominio 6 - Independencia Editorial		
Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía.	1	4
Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	2	2
Subtotal del dominio	3	6
	8%	33%
Total	9%	28%

El puntaje para cada ítem es asignado según el manual del instrumento AGREE-II: desde el 1 (muy en desacuerdo) hasta el 7 (muy de acuerdo).

Tabla 6. Evaluación metodológica de ensayos clínicos según el instrumento ROBINS-I

Estudio	Sesgo debido a factores de confusión	Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos	Sesgo en la medición de resultados	Sesgo en la selección del resultado informado	Sesgo global
FORMA-02 (Lissitchkov et al., 2020)	Critico ¹	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Serio ³	Bajo	Critico ⁴
FORMA-04 (Djambas et al., 2021)	Critico ¹	Bajo	Bajo	Bajo	Moderado ²	Serio ³	Bajo	Critico ⁴

¹Se consideró como crítico debido a la inherente ausencia de control de variables confusoras en estos ensayos clínicos de un solo brazo. La ausencia de un comparador y métodos de ajuste limita la atribución del efecto a la intervención.

²Se consideró que el estudio no consideró un análisis que permitiera disminuir el sesgo por la pérdida de datos (21.4% de los participantes discontinuaron el tratamiento). El análisis de la proporcionalidad de la pérdida en ambos brazos no fue aplicable por el diseño del estudio.

³Se consideró que el desenlace principal eficacia hemostática incluye componentes subjetivos dependientes del evaluador que pueden estar afectados por el conocimiento de la intervención que están recibiendo los participantes.

⁴Calificación final debido a que al menos un criterio fue categorizado como "crítico", según lo descrito por el instrumento ROBINS-I.