



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



*"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"*

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS

EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA

REVISIÓN RÁPIDA N° 002-2024

“FIBRINÓGENO HUMANO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE”

JEFATURA INSTITUCIONAL

**UNIDAD FUNCIONAL DE EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS SANITARIAS**

Lima, 22 de mayo del 2024



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

MG. Francisco Berrospi Espinoza

Jefe Institucional
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas

M.C. Gustavo Sarria Bardales

Director General de la Dirección de Control del Cáncer

MC. Alexis Holguin Ruiz

Responsable de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Elaborado por:

Virgilio Efraín Failoc Rojas
Nory Oviedo Sarmiento

Fuente de financiación:

Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, en el marco del Plan Operativo Institucional del Pliego del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

Conflicto de intereses:

Los participantes en la elaboración de este documento declaran, que no existe ningún conflicto de interés invalidante de tipo financiero, intelectual, de pertenencia o familiar que afecte el desarrollo de la evaluación de la tecnología.

Citación:

Este documento deberá citarse de la siguiente manera: UFETS-INEN. Evaluación de Tecnología Sanitaria – Revisión Rápida N° 002- 2024. Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable; Lima, abril de 2024.

Correspondencia:

Esta versión estará disponible por un periodo de 2 meses en una versión abierta a comentarios y sugerencias. Escriba a Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Av. Angamos Este 2520, Surquillo 15038 - Lima, Perú

<http://www.inen.sld.pe>
mesadepartesevirtualufets@inen.sld.pe



PERÚ

Sector
Salud

Instituto Nacional de
Enfermedades Neoplásicas



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES	4
II.	INTRODUCCIÓN	4
III.	ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA	5
IV.	METODOLOGÍA.....	6
V.	ANÁLISIS DE EVIDENCIA	11
VI.	COSTO-EFECTIVIDAD.....	17
VII.	ASPECTOS ORGANIZATIVOS	22
VIII.	CONCLUSIONES.....	23
IX.	REFERENCIAS	24



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

I. ANTECEDENTES

- INFORME N° 000098-2024-UFBSMT- DP-DISAD/INEN remitido por la Dra. Evelyn Norabuena Mautino, Coordinador de la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional del INEN al Jefe de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.
- La Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de INEN se creó el 15 de enero del 2020 mediante R.J. 020-2020-J/INEN y dentro de sus funciones están el "Evaluar aquellas tecnologías sanitarias requeridas por órganos usuarios, que sean nuevas para la entidad y/o no cuenten con cobertura financiera para la/s IAFAS". Definiendo tecnologías sanitarias a "cualquier intervención que pueda ser utilizada en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, rehabilitación o cuidados prolongados. Se incluyen los medicamentos, los dispositivos, los procedimientos médicos y quirúrgicos, así como los sistemas organizativos dentro de los cuales se proporciona dicha atención sanitaria" ¹

II. INTRODUCCIÓN

Algunas consideraciones quirúrgicas en pacientes con enfermedades oncológicas se asocian con hemorragias graves. Aunque la causa suele ser multifactorial, la hipofibrinogenemia (nivel de fibrinógeno plasmático <150 a 200 mg/dl) es común². El fibrinógeno es el principal componente estructural en la formación de coágulos y es esencial para una hemostasia eficaz, pero el fibrinógeno es el primer factor que cae a y sangrado quirúrgico². Las causas de hipofibrinogenemia incluyen el consumo de factores de coagulación, exacerbado por niveles críticamente bajos en situaciones como hemorragia importante durante cirugías, así como la hemodilución y la hiperfibrinólisis^{3, 4}

Existe una estrecha asociación entre los niveles bajos de fibrinógeno y el sangrado posoperatorio grave⁵. Además, la transfusión de componentes sanguíneos después de una cirugía cardíaca se asocia fuertemente con una mayor morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios⁶.

El manejo eficaz de la coagulación es esencial para ayudar a lograr resultados exitosos. La principal coagulopatía observada durante esta cirugía abdominal extensa es la rápida caída de la concentración de fibrinógeno plasmático y, en consecuencia, la disminución de la calidad del coágulo⁷.

Las directrices recientes de la Asociación Europea de Cirugía Cardiotorácica y la Asociación Europea de Anestesiología Cardiotorácica recomiendan el uso de crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno (FC) para el tratamiento de la hipofibrinogenemia adquirida durante la cirugía cardíaca⁸.



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

En este documento se responderá a la solicitud respecto a:

1) Fibrinógeno Humano Liofilizado.

III. ACERCA DE LA TECNOLOGÍA SANITARIA

Hay varias fuentes de fibrinógeno disponibles, siendo el crioprecipitado y el concentrado de fibrinógeno humano (HFC) las opciones preferidas en términos de concentración de fibrinógeno. Ambos tipos de productos han demostrado capacidad para aumentar los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes hemorrágicos^{10,11}. El crioprecipitado tiene un contenido variable de fibrinógeno, requiere compatibilidad con el tipo de sangre, tiempo para descongelarse y conlleva riesgos de lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones y transmisión de patógenos, y se ha retirado en algunos países europeos^{12,13}. El HFC es una preparación altamente purificada que contiene una concentración definida de fibrinógeno, no requiere coincidencia del tipo de sangre y ofrece una mayor seguridad contra patógenos debido a los pasos de inactivación del virus utilizados en la producción¹⁴.

El crioprecipitado se precipita descongelando plasma fresco congelado de donantes, desprovisto de leucocitos, que se centrifuga y se re-suspende en plasma; mientras que FC es una preparación inactivada por virus, altamente purificada y derivada de plasma. Existe un alto grado de variabilidad en la concentración de fibrinógeno en el crioprecipitado, que según se informa contiene entre 3 y 30 g/l de unidades de fibrinógeno.^{15, 16, 17}

Un estudio encontró que 2 unidades de crioprecipitado por cada 10 kg de peso corporal aumentaban la concentración de fibrinógeno plasmático en 1 g/l¹⁸; sin embargo, el contenido de fibrinógeno del crioprecipitado no está estandarizado. Por el contrario, el FC reconstituido contiene un contenido estandarizado de 200 mg/dL de fibrinógeno.

Otras diferencias importantes entre el crioprecipitado y el FC incluyen la facilidad y velocidad de uso, la eliminación de patógenos y el contenido. El crioprecipitado debe almacenarse a -20 °C y tiene una vida útil de 1 año cuando se congela y de 4 a 6 horas cuando se descongela. El FC está liofilizado y puede almacenarse hasta por 3 años a temperatura ambiente antes de su reconstitución¹⁹. El crioprecipitado debe descongelarse antes de su uso, mientras que el FC puede reconstituirse y administrarse rápidamente¹⁵. El concentrado de fibrinógeno pasa por pasos de reducción de patógenos durante su fabricación, por lo que ofrece menor reacción cruzada frente al crioprecipitado¹⁵. Finalmente, el crioprecipitado es una solución compleja que contiene concentraciones variables de factor Von Willebrand, fibronectina, fibrinógeno, factor V (FV), factor VIII (FVIII), factor XIII (FXIII) y micropartículas de plaquetas y, por lo tanto, aborda múltiples aspectos de la coagulopatía, mientras que la administración de FC solo aborda la polimerización de fibrina debido a su naturaleza altamente purificada¹⁹.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-ENEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Los concentrados de fibrinógeno contienen FXIII, aunque la concentración varía según la preparación, lo que puede explicar el aumento de la firmeza máxima del coágulo mediante tromboelastometría²⁰.

El crioprecipitado sigue siendo la principal opción para el reemplazo de fibrinógeno en algunos países, incluido Estados Unidos, mientras que la FC es ahora la opción terapéutica predominante en la mayoría de los países europeos^{21,22,23}.

IV. METODOLOGÍA

a) Estrategia de búsqueda.

Primero se realizó una revisión de los documentos que fueron enviados a la unidad y se conversó con la Unidad funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional (Unidad solicitante) del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN).

Se elaboró la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Estrategia
Población: Pacientes oncohematológicos (leucemia, mieloma, etc)	("Oncologic"[tiab] OR "Cancer"[tiab] OR "Neoplasms"[MeSH] OR "Hematologic Neoplasms"[Mesh] OR "Hematologic Neoplasms"[Tiab] OR "Blood Cancer"[Tiab] OR "Neoplasm"[tiab] OR "Leukemia"[Mesh] OR "Leukemias"[Tiab] OR "Leucocythemia"[Tiab] OR "Lymphoma"[Mesh])
Intervención: Fibrinógeno Humano liofilizado	("fibrinogen"[MeSH] OR "Fibrinogen"[Tiab] OR "Factor I"[Tiab] OR "Lyophilized fibrinogen"[Tiab])
Comparador: Crioprecipitado	("cryoprecipitate coagulum" [Supplementary Concept] OR "cryoprecipitate"[Tiab])



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable		Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Bases de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta
PubMed	("Oncologic"[tiab] OR "Cancer"[tiab] OR "Neoplasms"[MeSH] OR "Hematologic Neoplasms"[Mesh] OR "Hematologic Neoplasms"[Tiab] OR "Blood Cancer"[Tiab] OR "Neoplasm"[tiab] OR "Leukemia"[Mesh] OR "Leukemias"[Tiab] OR "Leucocythemia"[Tiab] OR "Lymphoma"[Mesh]) AND ("fibrinogen"[MeSH] OR "Fibrinogen"[Tiab] OR "Factor I"[Tiab] OR "Lyophilized fibrinogen"[Tiab]) AND ("cryoprecipitate coagulum" [Supplementary Concept] OR "cryoprecipitate"[Tiab])	Total: 53 Seleccionados: 1
BRISA*	Fibrinógeno Humano liofilizado	Total: 0
Outcome: Pérdida de sangre Necesidad de transfusión Tiempo de administración Mortalidad	ALL TERMS	

La segunda parte estuvo enfocada en un análisis de la revisión de la literatura para respaldar la decisión basada en evidencia científica. Se priorizaron estudios por ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS), en caso de haber nuevos estudios observacionales que no fueron incluidos en RS se evaluaron su inclusión.

Fecha de búsqueda: 01 de marzo del 2024



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

* Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA).

No se pudo realizar la búsqueda avanzada en EMBASE por no tener acceso a la fecha de evaluación.

b) Selección de estudios

Se seleccionó solo estudios de comparación de diseños metodológicos provenientes de estudios experimentales, no se incluyeron reporte de casos; se restringió la búsqueda a Clinical trial, Meta-Analysis, Randomized controlled Trial y Systematic Review. Los estudios excluidos se detallan en el Anexo 1. La selección fue realizada por dos evaluadores (VEFR) y (NMOS)

Posteriormente se amplió la búsqueda según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta	Estrategia
Población: Pacientes con Hemorragia, sangrado masivo, hipofibrinogenemia, trombosis, Afibrinogenemia Congénita Afibrinogenemia Familiar Deficiencia de Fibrinógeno	("Hemorrhage"[MeSH] OR "Hemorrhages"[Tiab] OR "Bleeding"[Tiab] OR Afibrinogenemia[MeSH] OR "Afibrinogenemia"[Tiab] OR "Afibrinogenemias"[Tiab] OR "Hypofibrinogenemia"[Tiab] OR "Fibrinogen Deficiencias"[Tiab] OR "Fibrinogen Deficiency"[Tiab] OR "Thrombasthenia"[MeSH] OR "Thrombasthenia"[Tiab] OR "Embolism and Thrombosis"[MeSH] OR "Thrombosis and Embolism"[Tiab] OR "Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboses"[Tiab] OR "Thrombus"[Tiab])
Intervención: Fibrinógeno Humano liofilizado	("fibrinogen"[MeSH] OR "Fibrinogen"[Tiab] OR "Factor I"[Tiab] OR "Lyophilized fibrinogen"[Tiab])
Comparador:	("cryoprecipitate coagulum" [Supplementary Concept] OR "cryoprecipitate"[Tiab])



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable		Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Crioprecipitado	
Outcome:	ALL TERMS
Pérdida de sangre	
Necesidad de transfusión	
Tiempo de administración	
Mortalidad	

Fecha de búsqueda: 06 de marzo del 2024

Bases de datos	Estrategia/Término de búsqueda	Resultado respuesta
PubMed	("Hemorrhage"[MeSH] OR "Hemorrhages"[Tiab] OR "Bleeding"[Tiab] OR Afibrinogenemia[MeSH] OR "Afibrinogenemia"[Tiab] OR "Afibrinogenemias"[Tiab] OR "Hypofibrinogenemia"[Tiab] OR "Fibrinogen Deficiencies"[Tiab] OR "Fibrinogen Deficiency"[Tiab] OR "Thrombasthenia"[MeSH] OR "Thrombasthenia"[Tiab] OR "Embolism and Thrombosis"[MeSH] OR "Thrombosis and Embolism"[Tiab] OR "Thrombosis"[MeSH] OR "Thromboses"[Tiab] OR "Thrombus"[Tiab]) AND ("fibrinogen"[MeSH] OR "Fibrinogen"[Tiab] OR "Factor I"[Tiab] OR "Lyophilized fibrinogen"[Tiab]) AND ("cryoprecipitate coagulum" [Supplementary Concept] OR "cryoprecipitate"[Tiab])	Total: 49 Seleccionados: 4
BRISA*	Fibrinógeno Humano liofilizado	Total: 0

"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

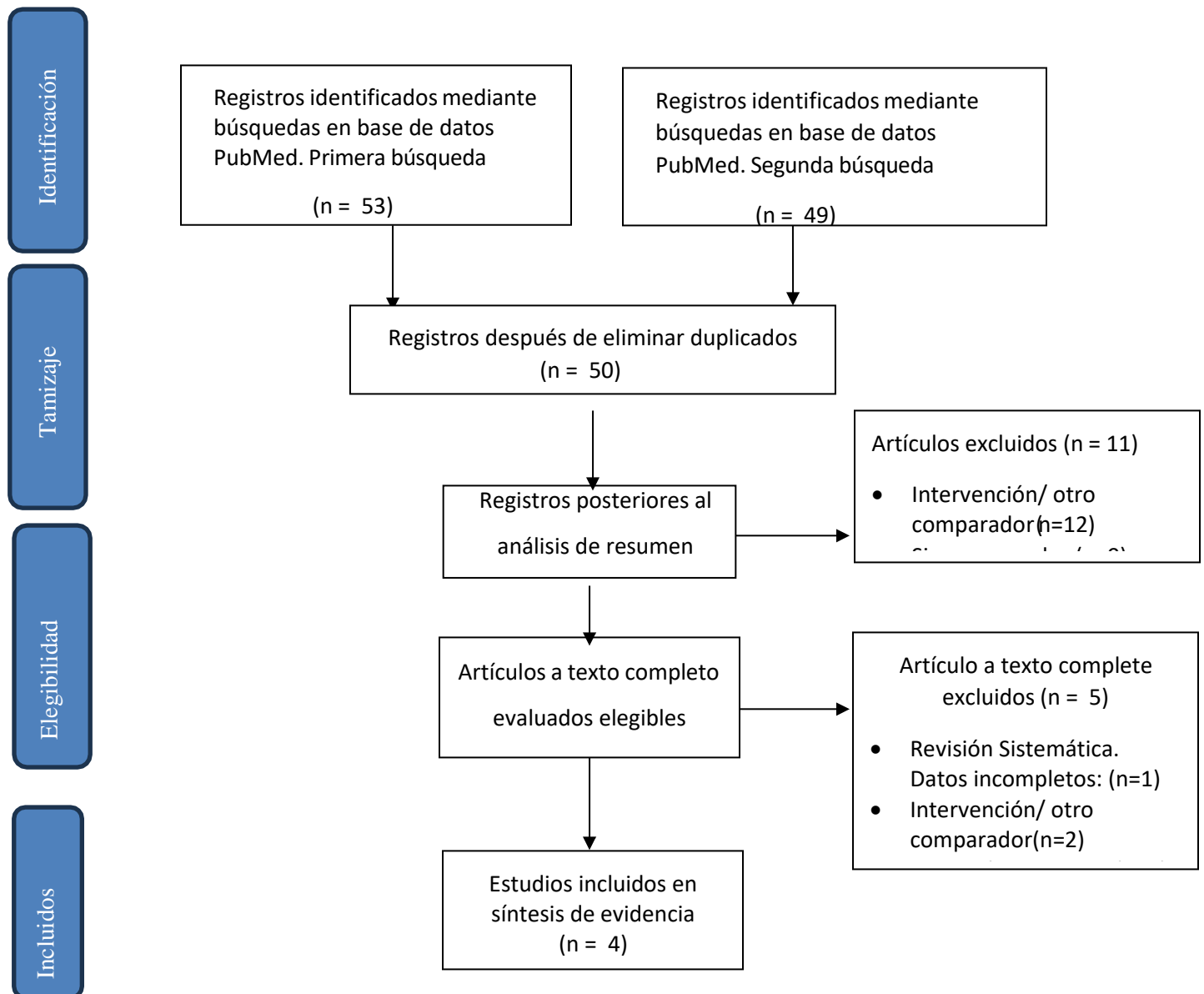
Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

De la primera búsqueda un total de 53 estudios, 1 artículo cumplió con los criterios de selección.

De la segunda búsqueda un total de 49 estudios, 3 artículos cumplieron con los criterios de selección.

A continuación, se muestra el flujo de selección.

Diagrama PRISMA del flujo de selección de estudios incluidos.





Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

V. ANALISIS DE EVIDENCIA

A continuación, resumiremos los principales estudios científicos que responden a la pregunta de interés:

En Astana, Kazajstán²⁴ se realizó un estudio prospectivo y aleatorizado realizado en pacientes que se sometieron a cirugía cardíaca y desarrollaron hemorragia e hipofibrinogenemia clínicamente significativas después de la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea; el crioprecipitado y el fibrinógeno concentrado (FC) eran el estándar de atención en la institución. El estudio incluyó a todos los pacientes adultos de ≥ 18 años sometidos a cirugía cardíaca con hemorragia significativa e hipofibrinogenemia, definida como un nivel plasmático de fibrinógeno < 200 mg/dL confirmado por el método Clauss. Después de la inscripción se aleatorizó en dos grupos, FC calculado como: $[\text{nivel de fibrinógeno objetivo (mg/dL)} - \text{nivel de fibrinógeno medido (mg/dL)}] / 1,8$ (mg/dL por mg/kg de peso corporal); y crioprecipitado 1 unidad/5-10kg. Además, estimaron costos directos.

Ochenta y ocho pacientes adultos con hipofibrinogenemia adquirida ($< 2,0$ g/l) distribuido en crioprecipitado (N = 40) o FC (N = 48), con datos demográficos y laboratoriales similares entre los grupos. En general, se administró una media $9,33 \pm 0,94$ unidades (rango, 8-10) de crioprecipitado y $1,40 \pm 0,49$ g (rango 1-2) de FC. Cabe mencionar que antes de la cirugía, los niveles de fibrinógeno plasmático eran ligeramente más bajos en el grupo FC. Después de la administración de crioprecipitado o FC, los niveles medios de fibrinógeno aumentaron en ambos grupos. Desde antes de la administración hasta 24 horas después de la administración, el nivel medio de fibrinógeno plasmático aumentó en una media de 125 ± 65 mg/dL en el grupo de crioprecipitado y 96 ± 65 mg/dL en el grupo de FC (entre grupos, $p = 0,4409$ para varianzas iguales. 48 horas después de la administración del fármaco del estudio, los niveles de fibrinógeno habían aumentado aún más en ambos grupos y no hubo diferencias significativas en los niveles de fibrinógeno entre los pacientes de los grupos de crioprecipitado y FC.

Lo podemos ver a detalle en la siguiente tabla:



"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

Tabla. Niveles de fibrinógeno plasmático en estudio Kazajstán.

Fibrinógeno plasmático	Grupo Crioprecipitado N = 40	Grupo FC N = 48
Pretratamiento, media \pm DE, mg/dL	165 \pm 19	152 \pm 29
24 h después del tratamiento, media \pm DE, mg/dL	288 \pm 74	247 \pm 59
48 h después del tratamiento, media \pm DE, mg/dL	410 \pm 143	390 \pm 160

FC, concentrado de fibrinógeno.

La mortalidad fue similar en ambos grupos, 3 pacientes murieron en el grupo crioprecipitado y 3 en FC.

El costo directo medio del tratamiento con FC fue significativamente menor que con crioprecipitado ($p < 0,0001$): \$1.505,06 \pm \$152,40 y \$631,75 \pm \$223,67 por paciente para crioprecipitado y FC, respectivamente.

Tabla. Costo del tratamiento con concentrado de fibrinógeno y crioprecipitado

Tratamiento	Crioprecipitado N = 40	FC N = 48	Valor p
Dosis media	9.33	1.40	-
Costo por dosis, USD	161.40	452.60	-
Costo del tratamiento por paciente, media \pm DE, USD	1.505,06 \pm 152	631,75 \pm 223,67	$\pm < 0,0001$

FC, concentrado de fibrinógeno; USD, dólar estadounidense.

Los autores concluyen que en el estudio mostraron que tanto el FC como el crioprecipitado fueron eficaces para aumentar los niveles de fibrinógeno plasmático en pacientes que requirieron cirugía cardíaca, que sufrieron hemorragia significativa e hipofibrinogenemia. No se informaron problemas de seguridad para ninguno de los medicamentos. Se describió que el concentrado de fibrinógeno era significativamente más barato que el crioprecipitado y ventajoso debido a la velocidad y facilidad de preparación. Debido a la necesidad de



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

cumplir con los protocolos establecidos en el centro hospitalario, las dosis no fueron equivalentes de fibrinógeno.

En Canadá²⁵, en la Red Universitaria de Salud (Toronto, Ontario, Canadá) se realiza un Ensayo clínico aleatorizado (FIBRES) en 11 hospitales canadienses que inscribieron a pacientes adultos que experimentaron hemorragia e hipofibrinogenemia clínicamente relacionada con la hipofibrinogenemia adquirida significativas (< 2g/L por método Clauss) después de una cirugía cardíaca. Se aplicaron criterios de exclusión: recepción de concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado dentro de las 24 horas previas a la cirugía; antecedentes de reacción alérgica grave al concentrado de fibrinógeno o crioprecipitado; rechazo de componentes sanguíneos por motivos religiosos o de otro tipo; nivel de fibrinógeno plasmático superior a 3,0 g/l dentro de los 30 minutos posteriores a la orden del tratamiento (para evitar niveles crecientes por encima del límite superior normal [4,0 g/l]); y embarazo conocido.

Se realizaron intervenciones aleatorias 1:1 a grupos de FC (4 g; n = 415) o crioprecipitado (10 unidades; n = 412) por cada dosis ordenada dentro de las 24 horas posteriores al bypass cardiopulmonar; la asignación fue cegada. El resultado primario fueron los componentes sanguíneos (glóbulos rojos, plaquetas, plasma) administrados durante las 24 horas posteriores al bypass.

De 827 pacientes aleatorizados, 735 (372 concentrado de fibrinógeno, 363 crioprecipitado) fueron tratados e incluidos en el análisis primario (mediana de edad, 64 [rango intercuartil, 53-72] años; 30 % mujeres; 72 % se sometió a operaciones complejas; 95 % sangrado de moderado a grave y nivel de fibrinógeno previo al tratamiento, 1,6 [rango intercuartil, 1,3-1,9] g/l). Las transfusiones acumulativas de componentes sanguíneos alogénicos posteriores a la derivación fueron 16,3 (IC del 95 %: 14,9 a 17,8) unidades en el grupo de concentrado de fibrinógeno y 17,0 (IC del 95 %: 15,6 a 18,6) unidades en el grupo de crioprecipitado (IC del 95 % bilateral, 0,84 a 1,09; valor-p = 0,50). Se produjeron eventos tromboembólicos en 26 pacientes (7,0%) en el grupo de CF y 35 pacientes (9,6%) en el grupo de crioprecipitado. La respuesta al fibrinógeno fue ligeramente mayor en el grupo del concentrado de fibrinógeno (incremento mediano, 0,9 [RIC, 0,6-1,2] g/L frente a 0,7 [RIC, 0,5-1,0] g/L; valor-p < 0,001).

Hubo 35 muertes (9,4%) en el grupo de concentrado de fibrinógeno y 27 (7,4%) en el grupo de crioprecipitado (Hazard ratio: 1,28 [IC del 95%, 0,77 a 2,12]; valor-p = 0,35).

Este estudio no fue cegado al personal ni analistas, además se encontró que hubo interacciones entre tratamiento y sitio de estudio, se debe manejar con cautela sus resultados. El estudio tuvo pérdidas y no se realizó un análisis por intención a tratar.

En Sao Paulo, Brasil²⁶, se realizó un [ensayo controlado aleatorio](#) prospectivo, cuyo objetivo fue investigar la eficacia y seguridad del concentrado de fibrinógeno en niños sometidos a cirugía cardíaca. Los criterios de exclusión fueron incapacidad para recibir hemoderivados,

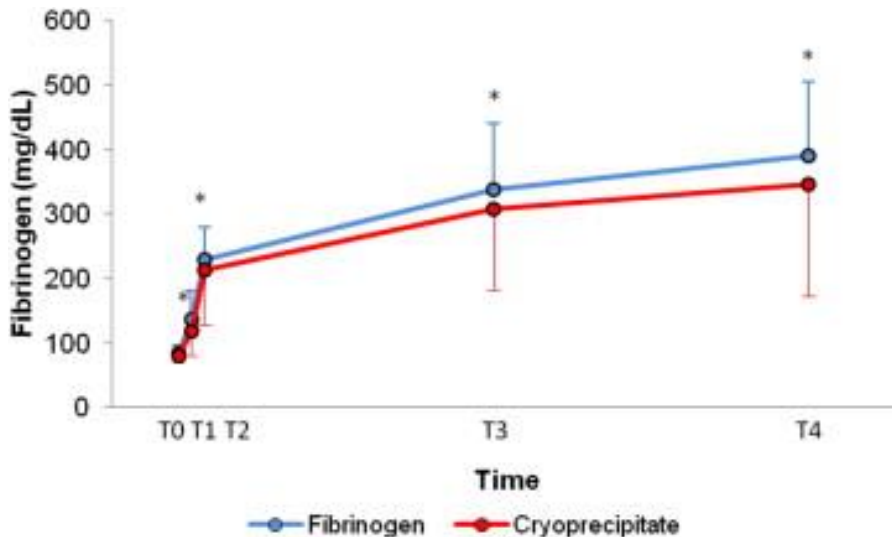
**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

inscripción en otro estudio, anemia crónica (hemoglobina preoperatoria < 10 g/dl), antecedentes de coagulopatía o coagulopatía preoperatoria (recuento de plaquetas < 100.000 ml/mm³ o tiempo de protrombina > 14,8 segundos), infección activa o hipersensibilidad al concentrado de fibrinógeno. Los pacientes elegibles se incluyeron en el estudio después de la neutralización con heparina si se cumplían 2 criterios de inclusión: sangrado difuso de los lechos capilares en las superficies de la herida que requerían terapia hemostática y concentración de fibrinógeno plasmático < 1 g/l.

Los pacientes fueron asignados 1:1 para recibir concentrado de fibrinógeno (60 mg/kg) o crioprecipitado (10 ml/kg) si el sangrado se asociaba con niveles de fibrinógeno <1 g/dl después del destete [de la circulación extracorpórea](#). El resultado primario fueron las pérdidas de sangre posoperatorias durante las 48 horas posteriores a la cirugía.

Se incluyeron en el estudio un total de 63 pacientes, 30 en el grupo de concentrado de fibrinógeno y 33 en el grupo de crioprecipitado. La mediana de la pérdida de sangre en 48 horas no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (320 ml [rango intercuartil, 157-750] frente a 410 ml [rango intercuartil, 215-510], respectivamente; valor-p = 0,672).



Los niveles de fibrinógeno plasmático de ambos grupos aumentaron sin diferencias significativas. Según la imagen, tiempo 1 (T1) es una hora después de la infusión del fármaco del estudio; tiempo 2 (T2) son 2 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T3, 24 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T4, 48 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T0, antes de la aleatorización.

Después del tratamiento, la concentración plasmática de fibrinógeno aumentó de manera similar después de la administración de ambos productos. La transfusión post-operatoria fue menor en el grupo de CF frente a crioprecipitado (86.7% vs 100%; valor-p=0,046).



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

En cuanto a eventos adversos, tanto la estancia hospitalaria, requerimiento de vasopresores, infarto de miocardio o re-operación fue similar en ambos grupos. Los resultados preliminares del estudio mostraron que el uso de concentrado de fibrinógeno fue tan eficiente y seguro como el crioprecipitado en el tratamiento de niños sangrantes sometidos a cirugía cardíaca. Ningún paciente falleció en algún grupo de tratamiento.

Este ensayo clínico aleatorio, presenta riesgos de sesgos como no cegamiento al personal, pero no puede afectar esto al resultado final de pérdida de sangre. Presenta, además, un pequeño tamaño de muestra, un solo centro, y es evidencia indirecta.

Un ensayo clínico multicéntrico realizado en Australia (FEISTY)²⁷ evaluó a pacientes adultos con trauma severo en hemorragia grave o hipofibrinogenemia. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir concentrado de fibrinógeno (FC) o crioprecipitado (Cryo) para la reposición de fibrinógeno. Las intervenciones se guiaron por FIBTEM A5 (evaluación funcional del fibrinógeno mediante tromboelastometría rotacional). El resultado primario fue el tiempo transcurrido hasta el inicio del reemplazo de fibrinógeno. Los resultados secundarios incluyeron los efectos sobre los niveles plasmáticos de fibrinógeno, las necesidades de transfusión y la mortalidad.

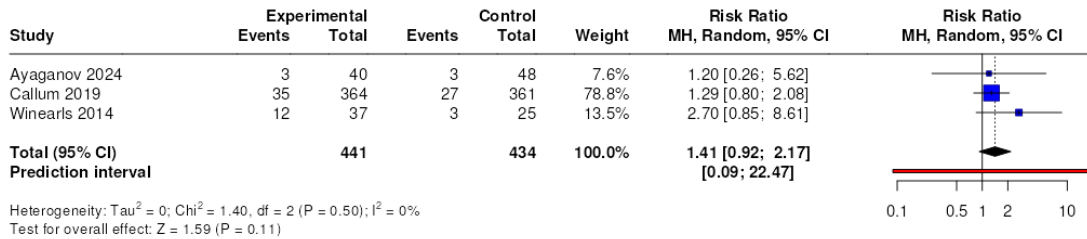
La mediana del tiempo transcurrido hasta la administración fue significativamente más corta para la FC (29 min) en comparación con la crioterapia (60 min); valor- $p < 0.001$. En 30 minutos, habían comenzado más de la mitad de las dosis de reemplazo de FC, por el contrario, no se había iniciado ningún reemplazo antes de los 30 minutos con crioprecipitado. Hubo un mayor grupo de pacientes que requirieron un procedimiento de control de hemorragias en el grupo FC frente a crioterapia (49 % frente a 40 %). La mayoría de los pacientes recibieron ácido tranexámico como parte de su reanimación inicial, y esta proporción fue ligeramente mayor para los pacientes del grupo FC que recibieron la intervención que para los pacientes del grupo crioprecipitado que recibieron la intervención (87 % frente a 72 %). No hubo ninguna sugerencia de que los pacientes asignados al grupo FC recibieran más líquido cristalino o coloidal en cualquier etapa de la reanimación hasta 24 h después de la lesión. El aumento de fibrinógeno en ambos grupos fue similar. Hubo más muertes entre los asignados al grupo FC (24 %, $n = 12$) en comparación con los asignados al grupo crioprecipitado (6 %, $n = 3$).

En el estudio no se cegó al personal ni a los analistas, lo que podría introducir un sesgo en la interpretación de los resultados. Hubo interacciones entre el tratamiento y el lugar del estudio, lo que sugiere variabilidad en la forma en que se administraron los tratamientos o en la forma en que se comunicaron los resultados en los distintos lugares.

Los resultados clínicos y numéricos no se pudieron meta-analizar debido a la diferencia de presentación de resultados (algunas como mediana-rango y otros como media-desviación estándar), sin embargo, el desenlace de mortalidad se pudo recuperar de los estudios mencionados la siguiente información (elaboración propia).

**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01



Considerando que la mortalidad de FC fue 11.3% y crioprecipitado fue 7.6%, los valores son heterogéneos, no concluyentes y la medición variable, midiéndose a las 24h en Ayaganov (2024), durante todo UCI en Winearls (2014), y el estudio Callum fue durante los 28 días.

Se resumen la comparación de CF y crioprecipitado en la siguiente tabla:

Característica	concentrado de fibrinógeno	crioprecipitado
Cribado y/o inactivación viral	Pruebas de ácido nucleico para VIH, hepatitis A, B y C y parvovirus humano en unidades de plasma de donantes Inactivación viral adicional mediante procesos de recepción/adsorción/pasteurización.	Pruebas de ácido nucleico para VIH, hepatitis B y C y otros virus ^a
Contenido de factores	fibrinógeno purificado	Fibrinógeno y otros factores de coagulación, incluidos VWF, FVIII, FXIII, fibronectina y micropartículas de plaquetas.
Tiempo de adquisición	La reconstitución rápida en minutos se puede administrar rápidamente al paciente después de la reconstitución.	Se mantiene congelado a -20 °C y requiere de 30 a 45 minutos para descongelarse; Una vez disponible, se puede administrar rápidamente al paciente.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Característica	concentrado de fibrinógeno	crioprecipitado
Vida útil después de la reconstitución o descongelación.	La vida útil es de hasta 24 h después de la reconstitución.	Vida útil limitada después de la descongelación de 4 a 6 h; La actividad del FVIII se degrada relativamente rápido, el fibrinógeno es más estable
Riesgo de eventos adversos de transfusión	Riesgo significativo de aloinmunización, TACO, TRALI	Riesgo bajo, pero presente, de reacciones alérgicas a las transfusiones, aloinmunización y otros eventos adversos de las transfusiones (TACO o TRALI)
Riesgo trombótico en el estudio FIBERS ²⁴	7,0% de incidencia global 4,6% de incidencia de accidente cerebrovascular o ITA	9,6% de incidencia global 5,0% de incidencia de accidente cerebrovascular o ITA

Abreviaturas: FIBRAS, Reposición de Fibrinógeno en Cirugía; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; TACO: sobrecarga circulatoria asociada a transfusión; AIT: ataque isquémico transitorio; TRALI: lesión pulmonar aguda relacionada con transfusiones; FvW, factor von Willebrand.

Por lo expuesto, la evidencia científica indica que el análisis de la concentración de fibrinógeno plasmático mostró que el crioprecipitado y el FC tenían una eficacia comparable. Su beneficio radicaría principalmente a su facilidad de manipulación, menor reacción cruzada y alta pureza.

VI. COSTO-EFECTIVIDAD

Para informar sobre la costo-efectividad, se realizó una búsqueda manual de evaluaciones económicas y se elaboró una estrategia de búsqueda en MEDLINE (a través de PubMed) para identificar estudios económicos en un contexto global publicados hasta el 25 de abril de 2024.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

En Birmingham y Nueva York, Estados Unidos²⁹ se diseñó un modelo de minimización de costos para comparar los costos de proporcionar crio versus FC en pacientes con enfermedad adquirida hemorragia tratada ya sea en la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB, Birmingham, AL, EE. UU.) y el Nuevo Hospital Presbiteriano de York - Centro Médico de la Universidad de Columbia (CUMC, Nueva York, NY, EE. UU.). Centros de atención terciarios con servicios de traumatología, cirugía cardiovascular y/o obstetricia que transfunden múltiples hemoderivados y derivados sanguíneos anualmente.

El modelo se desarrolla utilizando TreeAge Pro. 2015 (software TreeAge, Williamstown, MA, EE. UU.), y los parámetros del modelo se derivaron tanto de experiencias institucionales como de la literatura médica. Se eligieron pacientes adultos con traumatismos para representar a cualquier paciente con hemorragia masiva que requiera múltiples transfusiones durante la reanimación. En este modelo, usó las directrices de la European Task Force for Advanced Bleeding Care in Trauma, estimando un peso de 70 kg por paciente con sangrado adquirido significativo que requiere uso de fibrinógeno debido a tromboelastografía y signos de un déficit funcional, o un fibrinógeno plasmático <150–200 mg/dl podrían recibir entre 15 y 20 unidades criogénicas o 3-4 g FC, como tratamiento empírico inicial. Si se elige crioterapia, existe la posibilidad de que el pedido sea cancelado, ya que la preparación de las unidades crioterapia requiere hasta 30 minutos y el procedimiento quirúrgico del equipo generalmente lo ordena con anticipación en previsión de necesidad. El modelo se planteó como un análisis de minimización de costes, siendo la eficacia del tratamiento (crio vs. FC).

El modelo representa sólo la perspectiva del servicio de transfusión, solo atención sanitaria directa. Se consideraron los costos estimados a partir de experiencias institucionales (tabla adjunta). Específicamente, muchos hospitales ahora utilizan Unidad criogénica combinada de 5 (en lugar de unidades criogénicas individuales), para cuyo costo promedio es \$322 (rango: \$318–\$325). Por CSL Behring, el costo del FC que ofrecen a un centro de atención terciaria (similar al tamaño de la UAB o CUMC) estaría entre \$680 y \$800 por gramo (CSL Behring, comunicación personal, 2014); por lo tanto, se utilizan \$740/g como un costo estimado para FC en el modelo. El tiempo promedio para descongelar, volver a etiquetar y



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024	
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024	Versión: V.01

emitir de 10 a 15 unidades de crioterapia es aproximadamente 15 minutos; por lo tanto, el costo sería de \$625 usando un salario promedio de un tecnólogo de \$25/h. Usando calidad datos de aseguramiento de ambos centros entre 2008 y 2014, la tasa promedio de desperdicio de crio (es decir, productos ordenado y descongelado, pero no transfundido) es del 28% (rango: 13%–38%).

Se realiza una encuesta sobre disposición a pagar a los 60 directores de becas de Medicina Transfusional que fueron incluidos en el directorio de directores de becas en los EE. UU. utilizando SurveyMonkey (SurveyMonkey, Palo Alto, CA, EE. UU), para identificar el porcentaje de centros médicos académicos docentes que utilizan FC para sangrado adquirido, así como las razones por las cuales FC es no se utiliza, y determinar el costo de FC que sería económicamente competitivo con la crio.

Cuadro 1 a) Estimaciones del modelo; b) Resultados del modelo

a) Parámetro	Estimar	Rango utilizado en el análisis de sensibilidad.
Crioprecipitado combinado de 5 unidades AHF	\$322	\$318–\$325
Concentrado de fibrinógeno (por gramo)	\$740	\$680–\$800
día de la UCI	\$4228	N / A
tiempo del tecnólogo	\$25	N / A
Tasa de desperdicio de AHF crioprecipitado	28%	13%–38%
Mortalidad en UCI	N / A	8%–53%

b) Escenario	Costo de 5 unidades crio agrupado	Costo de FC por gramo	Diferencia en costo usando dosis estándar (3-4, 5 combinados unidades criogénicas o 3-4 g FC)
Sin desperdicio	\$322	\$740	El FC es más caro entre \$1254 y \$1672
Con despilfarro y salario de tecnólogo.	\$414	\$740	El FC es más caro entre \$976 y \$1303
Costo neutral	\$414	\$414 o \$740 y 025–066 Día UCI ahorrado	FC tiene costos neutrales con crio

N/A = no realizado en el modelado ni en el análisis de sensibilidad.

© 2016 Sociedad Internacional de Transfusión Sanguínea
Vox Sanguinis (2016)

Después de ajustar por el 28% de desperdicio y el salario del tecnólogo, el costo de la crioterapia es de \$414/grupo de 5 unidades. Dependiendo de la dosis, el FC es más caro entre \$976 y \$1303.

Para ser competitivo con la crioterapia, el costo de la FC debe disminuir en un 44% o demostrar que ahorra entre 025 y 066 días de UCI. De las 30 respuestas a la encuesta, el



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

967% de los centros de EE. UU. no utilizan FC para el sangrado adquirido, siendo las tres razones principales el costo (30%), el uso no indicado en la etiqueta (27%) y la evidencia insuficiente para su uso (20%). Sólo el 47% está dispuesto a pagar más por el FC, con 437 dólares/g como importe medio.

Según este artículo original el concentrado de fibrinógeno es más caro que el criogénico, incluso después de ajustar el desperdicio criogénico. Para ser económicamente competitivo con la crioterapia, la FC debe costar \$414/ g, o ahorrar en la duración de la estadía en la UCI, de acuerdo con los resultados de la encuesta.

En Ontario, Canadá³⁰ se realiza una evaluación económica del ensayo clínico aleatorizado de reposición de fibrinógeno en cirugía (FIBERS) (febrero de 2017 a noviembre de 2018) a pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC) de 11 centros en 4 provincias, con datos de costos de hospitales en Ontario, examinó los costos de utilización de recursos hospitalarios y productos sanguíneos alogénicos. (ABP) costos de transfusión incurridos dentro de los 28 días posteriores a la cirugía. Todos los costos se informaron en dólares canadienses de 2020 después de aplicar el Índice de Precios al Consumidor para la salud y el cuidado personal, según corresponda. Incluyeron un subconjunto de 495 pacientes adultos del ensayo FIBERS que se sometieron a cirugía cardíaca y desarrollaron hemorragia activa e hipofibrinogenemia adquirida que requirió reemplazo de fibrinógeno.

El resultado primario de efectividad para el análisis de costo-efectividad fue la cantidad de ABP (glóbulos rojos [RBC], plaquetas y plasma) administrados dentro de los 7 días posteriores a la CEC. El resultado secundario de efectividad fueron los ABP administrados dentro de las 24 horas posteriores a la CEC.

Para evaluar los costos, se utilizó un enfoque de cálculo de costos ascendente para realizar cálculos de costos a nivel de paciente. Todos los hospitales de Ontario utilizan la metodología estandarizada de cálculo de costos para pacientes de los sistemas de información gerencial (conocida también como cálculo de costos basado en actividades).



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

Las características iniciales de los 2 grupos de tratamiento se compararon utilizando la diferencia de medias estandarizada (DME), es decir, el número de desviaciones estándar de diferencia entre los grupos con valores superiores a 0,1 que indican desequilibrio.

El análisis de rentabilidad se realizó utilizando enfoques de beneficio monetario neto incremental (INB) y de regresión de beneficio neto (NBR). 17 Se utilizó INB para proporcionar una estimación de la rentabilidad restando el costo incremental del efecto incremental valorado en disposición a pagar (DAP) por una unidad de efectividad. Los datos de utilización de recursos y costos estaban disponibles para 4 de los 7 hospitales de Ontario en el ensayo FIBERS, con una muestra total de 507 pacientes tratados que dieron su consentimiento. Después de excluir a 12 pacientes a los que les faltaban datos de costos, la muestra final para los análisis de costo-efectividad incluyó a 495 pacientes que representan 495 de 735 pacientes (67,3%) en el conjunto de análisis de efectividad primario.

Se evaluaron los costos a nivel de paciente para 495 pacientes (edad media [DE] 59,2 [15,4] años y 69,3% hombres). De acuerdo con FIBERS, las transfusiones de ABP y los eventos adversos fueron similares en ambos grupos de tratamiento. La mediana (IQR) del costo total de ABP de 7 días fue de (dólares estadounidenses [USD] \$1697) ([USD \$692]-[USD \$3701]) en el grupo de concentrado de fibrinógeno y (USD \$1690) (IQR, [USD \$849]-[USD \$3723]) en el grupo de crioprecipitado. La mediana (rango intercuartil) del costo total de 28 días fue de (USD \$28 431) \$(IQR, [USD \$19 622]- [USD \$48 463]) en el grupo de concentrado de fibrinógeno y CAD (USD \$28 886) (IQR, [USD \$19 495]-[USD \$52 409]) en el grupo de crioprecipitado. Después de excluir a los pacientes que estaban críticamente enfermos antes de la cirugía (11%) debido a la variabilidad sustancial en los costos, el beneficio neto incremental del concentrado de fibrinógeno frente al crioprecipitado fue positivo (probabilidad de ser rentable 86% y 97% a \$0 y (USD \$1489) disposición a pagar, respectivamente). El beneficio neto fue muy incierto para los pacientes no selectivos y con enfermedades críticas del estudio FIBERS.

Este estudio demostró que la FC es rentable en comparación con el crioprecipitado en la mayoría de los pacientes adultos sangrantes de cirugía cardíaca con hipofibrinogenemia



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

adquirida que requieren reemplazo de fibrinógeno. Si bien el ensayo FIBERS proporcionó pruebas sólidas sobre la no inferioridad del FC frente al crioprecipitado, esta evaluación económica proporciona una perspectiva adicional sobre su rentabilidad. Es necesario verificar la generalización de estos hallazgos fuera del sistema de salud canadiense.

En nuestro sistema de salud peruano, no existe algún estudio económico que evalúe el uso de concentrado fibrinógeno frente al crioprecipitado, sin embargo, los costos de insumos para el uso de un paciente en el INEN serían:

Costo de fibrinógeno concentrado (1 frasco/paciente): S/ 3650.00

Costo de crioprecipitado (10 frascos/paciente): S/ 2620.00

*Valores entregados por la dirección de servicios de apoyo al diagnóstico y tratamiento del INEN

VII. ASPECTOS ORGANIZATIVOS

¿Existe algún requerimiento o accesorios asociados a la tecnología?

Se requiere el material para la infusión endovenosa, no se requiere otros insumos o materiales para su aplicación, para la aplicación no se requiere un proceso de aprendizaje ya que el personal de enfermería es experto en la preparación e infusión de productos similares, en el caso de los médicos tratantes deben definir con precisión la dosis (aplicar la formula²⁸ y el nivel crítico de fibrinógeno sérico para indicarlo, de acuerdo con las guías nacionales e internacionales).

La dosis se calcula con la siguiente formula:

Dosis (mg/kg de peso corporal) = $\frac{\text{nivel objetivo (g/l)} - \text{nivel medido (g/l)}}{0,018}$

0,018 (g/l por mg/kg de peso corporal)

Un adulto requiere aproximadamente de 4 a 6 frascos de fibrinógeno, dependiendo de su peso y el valor basal de fibrinógeno en sangre. La vida media del fibrinógeno es de 3 - 4 días, en condiciones normales.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

¿Cuáles son las consecuencias organizacionales dentro de la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional?

Brindar beneficios (ejemplo: mejora en sobrevida, calidad de vida, reducción de eventos adversos, tiempo, costos, etc.): minimizar el riesgo de morbilidad asociado a sangrado masivo secundario a hipofibrinogenemia severa, aplicación de un producto con un efecto predecible al estar estandarizada la concentración de fibrinógeno, seguridad biológica al haber sido sometido a procesos de inactivación viral. En relación al comparador:

- . **Riesgo de infecciones:** el crioprecipitado no tiene procesos de inactivación viral, está presente el periodo de ventana y riesgo de adquirir infecciones, el fibrinógeno humano es sometido a procesos de inactivación viral por tanto el riesgo de adquirir infecciones virales es nulo en la práctica.
- . **Estandarización:** el efecto del crioprecipitado es poco predecible al no ser un hemo componente estandarizado teniendo cada unidad de crioprecipitado una concentración diferente de fibrinógeno, el fibrinógeno humano tiene efecto predecible al tener todos los frascos igual cantidad de fibrinógeno
- . **Oportunidad:** el crioprecipitado se obtiene del plasma humano por fraccionamiento de unidades de sangre total para luego ser congelado y posteriormente ser sometido a descongelación lenta y centrifugado, lo cual requiere mayor de 24 horas para su preparación y administración, exponiendo al paciente a complicaciones por riesgo hemorrágico, el fibrinógeno se encuentra en el mercado y es reconstituido en minutos para ser infundido con rapidez minimizando el riesgo de sangrado.

VIII. CONCLUSIONES

1. INFORME N° 000098-2024-UFBSMT- DP-DISAD/INEN remitido por la Dra. Evelyn Norabuena Mautino, Coordinador de la Unidad Funcional de Banco de Sangre y Medicina Transfusional(e) del INEN al Jefe de la Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del INEN.



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

2. Existe una estrecha asociación entre los niveles bajos de fibrinógeno y el sangrado posoperatorio grave⁵. Además, la transfusión de componentes sanguíneos después de una cirugía cardíaca se asocia fuertemente con una mayor morbilidad, mortalidad y costos hospitalarios⁶.
3. El fibrinógeno se puede complementar mediante la administración de plasma fresco congelado (PFC), crioprecipitado o concentrado de fibrinógeno. El PFC y el crioprecipitado son productos sanguíneos alogénicos que requieren pruebas cruzadas y descongelación antes de su administración y también están relacionados con un mayor riesgo de transmisión de patógenos y reacciones inmunológicas^{17,18}.
4. Alternativamente, el concentrado de fibrinógeno es un derivado del plasma sometido a pasteurización que minimiza el riesgo de reacciones inmunológicas y alérgicas^{18,19}.
5. Se realizó una estrategia de búsqueda en PubMed encontrando un total, de 102 artículos, donde finalmente se seleccionaron 4 estudios.
6. La evidencia científica indica que el análisis de la concentración de fibrinógeno plasmático mostró que el crioprecipitado y el FC tenían una eficacia comparable. Sin embargo, el FC tiene ventajas sobre el crioprecipitado debido a su facilidad de manipulación, menor reacción cruzada y alta pureza.
7. Se puede considerar el uso de concentrado de fibrinógeno para el tratamiento de hemorragias en pacientes con hipofibrinogenemia adquirida en cirugías.
8. El beneficio económico del FC es incierto, teniendo evidencias contradictorias, pero un estudio indica que puede ser competitivo con la crioterapia, si el costo del FC disminuye en un 44% o demostrar que ahorra entre 025 y 066 días de UCI, mientras que otro estudio indica el beneficio neto incremental del concentrado de fibrinógeno frente al crioprecipitado fue positivo (probabilidad de ser rentable 86% y 97% a \$0 y USD \$1489 disposición a pagar, respectivamente). El beneficio neto fue muy incierto para los pacientes no selectivos y con enfermedades críticas del estudio FIBERS.

IX. REFERENCIAS

1. INAHTA Hea. Health Technology Assessment International (HTAi) "HTA Glossary.net." [Available from: [http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-\(n.f.\)](http://htaglossary.net/tecnolog%C3%ADa-sanitaria-(n.f.))]
2. Levy JH, Goodnough LT. How I use fibrinogen replacement therapy in acquired bleeding. Blood 2015; 125:1387–93
3. Hiippala ST, Myllyla GJ, Vahtera EM. Hemostatic factors and replacement of major Blood loss with plasma-poor red cell concentrates. AnesthAnalg 1995; 81:360–5.



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

4. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. 2017 EACTS/EACTA Guide-lines on patient Blood management for adult cardiac surgery. Eur J Cardio-thorac Surg 2018; 53:79–11
5. Sato H, Yamamoto K, Kakinuma A, et al. Accelerated activation of the coagulation pathway during cardiopulmonary bypass in aortic replacement surgery: A prospective observational study. J Cardiothorac Surg 2015; 10:84.
6. Blome M, Isgro F, Kiessling AH, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery. Thromb Haemost 2005; 93:1101–7
7. Murphy G J, Reeves BC, Rogers CA, et al. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red Blood cell transfusión in patients having cardiac surgery. Circulation 2007; 116:2544–52
8. Pagano D, Milojevic M, Meesters MI, et al. Directrices EACTS/EACTA de 2017 sobre el manejo de la sangre del paciente para cirugía cardíaca en adultos Eur J Cardiothorac Surg, 53 (2018), págs. 79-111
9. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. La guía europea sobre el tratamiento de hemorragias mayores y coagulopatía después de un traumatismo: quinta edición. Cuidado crítico. 2019;23(1):98. doi: 10.1186/s13054-019-2347-3
10. Lee SH, Lee SM, Kim CS, et al. Fibrinogen recovery and changes in fibrin-based clot firmness after cryoprecipitate administration in patients undergoing aortic surgery involving deep hypothermic circulatory arrest. Transfusion. 2014; 54:1379-1387.54: 1379-13875
11. Solomon C, Pichlmaier U, Schoechl H, et al. Recovery of fibrinogen after administration of fibrinogen concentrate to patients with severe bleeding after cardiopulmonary bypass surgery. Br J Anaesth. 2010; 104:555-562.
12. Nascimento B, Goodnough LT, Levy JH. Cryoprecipitate therapy. Br J Anaesth. 2014; 113:922-934.
13. Sorensen B, Bevan D. A critical evaluation of cryoprecipitate for replacement of fibrinogen. Br J Haematol. 2010;149: 834-843.
14. Schulz PM, Gehringer W, Nohring S, et al. Biochemical characterization, stability, and pathogen safety of a new fibrinogen concentrate (fibryga((R))). Biologicals. 2018; 52:72-77.
15. Novak A, Stanworth SJ, Curry N. Do we still need cryoprecipitate? Cryo-precipitate and fibrinogen concentrate as treatments for major hemorrhage-how do they compare? Expert Rev Hemato I2018; 11:351–60.



Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

16. Dunbar NM, Olson NJ, Szczepiorkowski ZM, et al. Blood component transfusion and wastage rates in the setting of massive transfusion in three regional traumacenters. *Transfusion* 2017; 57:45–52.

17. Yazer MH, Dunbar NM, Cohn C, et al. Blood product transfusion and wastage rates in obstetric hemorrhage. *Transfusion* 2018; 58:1408–13.

18. Erdoes G, Koster A, Meesters MI, et al. The role of fibrinogen and fibrinogen concentrate in cardiac surgery: An international consensus statement from the Haemostasis and Transfusion Scientific Subcommittee of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiology. *Anaesthesia* 2019; 74:1589–600.

19. Callum JL, Karkouti K, L in Y. Cryoprecipitate: The current state of knowledge. *Transfus Med Rev* 2009; 23:177–88.

20. Neisser-Svae A, Hegener O, Gorlinger K. Differences in the Biochemical composition of three plasma derived human fibrinogen concentrates. *Thromb Res* 2021; 205:44–6.

21. Dauren Ayaganov, Aidyn Kuanyshbek, Ivan Vakhrushev, Tatyana Li, Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Volume 38, Issue 1, 2024, Pages 80-85, ISSN 1053-0770, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.031>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077023008947>)

22. 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.

23. Li JY, Gong J, Zhu F, Moodie J, Newitt A, Uruthiramoorthy L, Cheng D, Martin J. Fibrinogen Concentrate in Cardiovascular Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg*. 2018 Sep;127(3):612-621. doi: 10.1213/ANE.0000000000003508. PMID: 29863608.

24. Dauren Ayaganov, Aidyn Kuanyshbek, Ivan Vakhrushev, Tatyana Li, Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, Volume 38, Issue 1, 2024, Pages 80-85, ISSN 1053-0770, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.031>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077023008947>)

25. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(20):1966–1976. doi:10.1001/jama.2019.17312



**"DECENIO DE LA IGUALDAD DE OPORTUNIDADES PARA MUJERES Y HOMBRES"
"AÑO DEL BICENTENARIO, DE LA CONSOLIDACIÓN DE NUESTRA INDEPENDENCIA, Y DE LA CONMEMORACIÓN
DE LAS HEROICAS BATALLAS DE JUNÍN Y AYACUCHO"**

Revisión Rápida N° 002-2024 Fibrinógeno Humano Liofilizado Para Solución Inyectable	Código: UFETS-INEN.RR N° 002-2024
Emisor: Unidad Funcional de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UFETS)	Elaboración: 2024 Versión: V.01

26. Filomena R.B.G. Galas, Juliano P. de Almeida, Júlia T. Fukushima, Jean Louis Vincent, Eduardo A. Osawa, Suely Zeferino, Lígia Câmara, Vanessa A. Guimarães, Marcelo B. Jatene, Ludhmila A. Hajjar, Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Volume 148, Issue 4,2014, Pages 1647-1655, ISSN 0022-5223, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.029>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002252231400453X>)
27. Winearls J, Wullschlegler M, Wake E, McQuilten Z, Reade M, Hurn C, Ryan G, Trout M, Walsham J, Holley A, George S, Dyer W, McCullough J, Keijzers G, Fraser J, Presneill J, Campbell D. Fibrinogen Early In Severe Trauma studY (FEISTY): results from an Australian multicentre randomised controlled pilot trial. *Crit Care Resusc.* 2023 Oct 18;23(1):32-46. doi: 10.51893/2021.1.OA3. PMID: 38046391; PMCID: PMC10692540.
28. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:270_382.
29. Okerberg CK, Williams LA 3rd, Kilgore ML, Kim CH, Marques MB, Schwartz J, Pham HP. Cryoprecipitate AHF vs. fibrinogen concentrates for fibrinogen replacement in acquired bleeding patients - an economic evaluation. *Vox Sang.* 2016 Oct;111(3):292-298. doi: 10.1111/vox.12417. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27248502.
30. Abrahamyan L, Tomlinson G, Callum J, Carcone S, Grewal D, Bartoszko J, Krahn M, Karkouti K. Cost-effectiveness of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate for Treating Acquired Hypofibrinogenemia in Bleeding Adult Cardiac Surgical Patients. *JAMA Surg.* 2023 Mar 1;158(3):245-253. doi: 10.1001/jamasurg.2022.6818. PMID: 36598773; PMCID: PMC9857805.

X ANEXOS

ANEXO 1 ESTUDIOS EXCLUIDOS

Autor (año)	Título del estudio	Motivo de exclusión
Jensen et al (2018)	Comparing efficacy and safety of fibrinogen concentrate to cryoprecipitate in bleeding patients: a systematic review	Datos incompletos. Ensayos controlados aleatorios incluidos: Galas et al (RCT1187225), está incluido en nuestra selección con información al detalle.
Itagaki et al (2023)	Emergency administration of fibrinogen concentrate for haemorrhage: systematic review and meta-analysis	Intervención /otro comparador. Al grupo de control se le administró transfusión ordinal o placebo.
Maconachie et al (2020)	Viscoelastic haemostatic assays and fibrinogen in paediatric acute traumatic coagulopathy: A comprehensive review	No compara. Es un estudio datos prospectivos sobre el uso de Ensayos hemostáticos viscoelásticos (VHA) en el tratamiento de la coagulopatía traumática aguda en la población de pediatría.
Tirotta (2022)	A Randomized Pilot Trial Assessing the Role of Human Fibrinogen Concentrate in Decreasing Cryoprecipitate Use and Blood Loss in Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass	Intervención /otro comparador Los pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca electiva fueron aleatorizados para recibir concentrado de fibrinógeno humano o placebo después de la terminación de la circulación extracorpórea.

Roy (2020)	Efficacy of fibrinogen concentrate in major abdominal surgery – A prospective, randomized, controlled study in cytoreductive surgery for pseudomyxoma peritonei.	Población incorrecta. Se inscribieron pacientes que tenían ≥18 años, se sometían a cirugía citorrreductora con HIPEC para PMP
------------	--	---

ANEXO 2: EVALUACION Y RESUMEN DE HALLAZGOS

ESTUDIOS	DISEÑO	NIVEL DE CALIDAD a priori	POBLACION	DESENLACE	RESULTADO		
					CRIOPRECIPITADO	FIBRINOGENO CONCENTRADO	P VALOR
1. Ayaganov (2024) Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients. Astana, Kazajstán.	Estudio aleatorizado, prospectivo y de un solo centro que evalúa a pacientes con hipofibrinogenemia después de una cirugía cardíaca. El criterio de valoración principal fue el costo directo del tratamiento. Los criterios de valoración secundarios incluyeron el cambio en el nivel de fibrinógeno después de la dosificación de FC y/o crioprecipitado.	Alta	Adultos ≥18 años de un centro de atención terciaria en Kazajstán sometidos a cirugía cardíaca con CEC con indicación de suplementos de fibrinógeno con: hemorragia significativa e hipofibrinogenemia (nivel plasmático de fibrinógeno <200 mg/dL confirmado por el método Clauss). Las definiciones de sangrado incluyeron un gasto de drenaje torácico >150 ml/h o >600 ml cada 12 horas posoperatoriamente. Criterio de exclusión: Pacientes que habían recibido productos que contenían fibrinógeno, incluido FC o crioprecipitado, dentro de las 24 horas anteriores a la cirugía, aquellos con antecedentes de reacción alérgica grave al crioprecipitado o FC y aquellos que rechazaron FC o crioprecipitado por razones religiosas o de otro tipo, fueron excluidos del estudio.	Fibrinogeno plasmatico Preoperatorio, media ± DE, mg/dL	289 ± 72 (rango, 117-420)	260 ± 64 (170-448)	Entre grupos Valor p (varianzas iguales) 0,0511
				Fibrinogeno plasmatico Pretratamiento, media ± DE, mg/dL	165 ± 19	152 ± 29	Entre grupos Valor p (varianzas iguales) 0,0288 *
				Fibrinogeno plasmatico 24 h después del tratamiento, media ± DE, mg/dL	288 ± 74	247 ± 59	Entre grupos Valor p (varianzas iguales) 0,0043 *
				Fibrinogeno plasmatico 48 h después del tratamiento, media ± DE, mg/dL	410 ± 143	390 ± 160	Entre grupos Valor p (varianzas iguales) 0,4450
				Aumento de fibrinógeno plasmático, media ± DE	125 ± 65 mg/dL	96 ± 65 mg/dL	(entre grupos, p = 0,4409 para varianzas iguales; p = 0,0410 para varianzas desiguales)
				la media ± DE del crioprecipitado administrado	9,33 ± 0,94 (rango, 8-10)	1,40 ± 0,49 g (1-2).	
				Antes de la cirugía nivel medio de fibrinógeno	289 mg/dL (rango, 117-420)	260 mg/dL (170-448)	(p = 0,0511 para igual varianzas; p = 0,0542 para varianzas desiguales)
				Mortalidad	3 [7,5%]	3 [6,25%]	
				Sangrado en las primeras 12 horas después de la infusión del tratamiento, mediana (mín., máx.)	575,0 ml (400,0, 3500,0)	605,0 ml (470,0, 1600,0)	
				niveles de infusión postoperatoria de glóbulos rojos	12 (27,5%)	13 (27,0%)	
				estancia en la unidad de cuidados intensivos	6,15 días	5,13 días	
				Dosis media	9,33	1,40	
				Costo por dosis, USD	161,40	452,6	
Costo del tratamiento por paciente, media ± DE, USD (costo directo medio)	\$1.505,06 ± \$152,40	\$631,75 ± \$223,67	Valor p < 0,0001				

* p < 0,05 indica significación estadística.

FC Fibrinogeno Concentrado
CEC Cirugia Cardíaca con circulación Extracorporea
DE Desviacion estandar

1. Dauren Ayaganov, Aidyn Kuanyshebek, Ivan Vakhrushev, Tatyana Li, Prospective, Randomized Study of Fibrinogen Concentrate Versus Cryoprecipitate for Correcting Hypofibrinogenemia in Cardiac Surgery Patients, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, Volume 38, Issue 1, 2024, Pages 80-85, ISSN 1053-0770, <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2023.10.031>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053077023008947>)

ESTUDIOS	DISEÑO	NIVEL DE CALIDAD a priori	POBLACION	DESENLAJE	RESULTADO		
					CRIOPRECIPITADO	FIBRINOGENO CONCENTRADO	P VALOR
2. Callum (2019) Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. Red Universitaria de Salud (Toronto, Ontario, Canadá)Canadá.	Ensayo clínico aleatorizado (multicéntrico) en 11 hospitales canadienses que inscribieron a pacientes adultos que experimentaron hemorragia e hipofibrinogenemia clínicamente significativas después de una cirugía cardíaca (del 10 de febrero de 2017 al 1 de noviembre de 2018). La última visita de seguimiento de 28 días se completó el 28 de noviembre de 2018 .	Alta	Pacientes adultos sometidos a cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar con orden de reemplazo de fibrinógeno con sangrado por posbypass clínicamente significativo con hipofibrinogenemia adquirida (nivel plasmático de fibrinógeno <2,0 g/L por el método de Clauss o FIBTEM [prueba de tromboelastometría basada en fibrina activada extrínsecamente con factor tisular y que contenían el inhibidor plaquetario citocalasina D] (amplitud del coágulo derivada a los 10 minutos <10 mm por tromboelastometría). Los pacientes con hemorragia eran elegibles si se sospechaba hipofibrinogenemia pero los niveles de fibrinógeno plasmático no estaban disponibles en el momento de la toma de decisión.	Numero de componentes sanguíneos transfundidos dentro de las 24 horas posteriores a la derivación	17,0 unidades (IC del 95 %, 15,6 a 18,6)	16,3 unidades (IC del 95 %, 14,9 a 17,8)	(proporción, 0,96 [97,5 % unilateral]). IC, -∞ a 1,09; P < 0,001 para no inferioridad] [IC del 95 % bilateral, 0,84 a 1,09; P = 0,50 para superioridad]]. El índice del número medio de unidades transfundidas fue de 0,96, lo que cumplió con el índice de margen de no inferioridad preespecificado de menos de 1,2. Se realizó una prueba unilateral de 2 muestras para la proporción del número medio de unidades para evaluar la no inferioridad (umbral para la proporción de no inferioridad, <1,2).
				Cantidad cada dosis ordenada dentro de las 24 horas posteriores al bypass cardiopulmonar.	(10 unidades; n = 412) que se infundirán según la práctica local	(4 g; n = 415) 4 g de concentrado de fibrinógeno (Fibryga; Octapharma AG) que se infundirán durante aproximadamente 10 minutos	aproximadamente 4 g de fibrinógeno (10 unidades por dosis)
				Transfusiones acumulativas desde la administración del producto hasta 24 horas después de la terminación del bypass cardiopulmonar, media	8,9 [IC del 95 %, 7,8 a 10,2]	8,6 [IC del 95 %, 7,5 a 9,9]	0,97 [IC unilateral del 97,5 %, -∞ a 1,18 ; P = 0,02 para no inf
				Las transfusiones acumulativas de componentes sanguíneos alogénicos posteriores a la derivación 24 h	17,0 (IC del 95 %: 15,6 a 18,6)	16,3 (IC del 95 %: 14,9 a 17,8)	IC del 97,5 %, -∞ a 1,09; P < 0,001 para no inferioridad; IC del 95 % bilateral, 0,84 a 1,09; P = 0,50 para superioridad]]
				Plasma fibrinogeno nivel g/L pretransfusion	1.6 (1.3-1.9) (n=346)	1.6 (1.3-1.9) (n=352)	
				Plasma fibrinogeno nivel g/L posttransfusion	2.3 (2.0-2.6) (n=396)	2.5 (2.1-2.9) (n=324)	
				Cambio de pretransfusion	0.7 (0.5-1.0) (n=380)	0.9 (0.6-1.2) (n=306)	P < 0,001)
				Hemoglobina, g/L Intraoperatoria post-CPB	8.9 (8.2-9.7) (n=342)	9.1 (8.3-9.9) (n=348)	
				Hemoglobina Dia de cirugía (ultimo valor registro)	9.5 (8.7-10.7) (n=356)	9.6 (8.6-10.9) (n=365)	
				Hemoglobina postoperatoria dia 1 (ultimo valor registro)	9.0 (8.3-10.0) (n=361)	9.0 (8.3-9.9) (n=367)	
				Recuento de plaquetas, x10 ³ /uL Intraoperatoria post-CPB	103 (81-129) (n=278)	107 (84-136) (n=280)	
				Recuento de plaquetas Dia de cirugía (ultimo valor registro)	133 (107-163) (n=353)	132 (107-165) (n=362)	
				Recuento de plaquetas postoperatoria dia 1 (ultimo valor registro)	115 (92-143) (n=359)	117 (91-145) (n=366)	
				Eventos tromboembólicos	35 pacientes (9,6%)	26 pacientes (7,0%)	(odds ratio no ajustado, 0,70 [IC del 95%, 0,42 a 1,20])
Mortalidad	27 (7,4%)	35 (9,4%)	(índice de riesgos instantáneos no ajustado, 1,28 [IC del 95%, 0,77 a 2,12]; P = 0,35) diferencia no significativa del 2,0% en la mortalidad.				

* p < 0,05 indica significación estadística.

CBP CIRUGIA BYPASS CARDIOPULMONAR

2. Callum J, Farkouh ME, Scales DC, et al. Effect of Fibrinogen Concentrate vs Cryoprecipitate on Blood Component Transfusion After Cardiac Surgery: The FIBRES Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(20):1966–1976. doi:10.1001/jama.2019.17312

ESTUDIOS	DISEÑO	NIVEL DE CALIDAD a priori	POBLACION	DESENLACE	RESULTADO			
					CRIOPRECIPITADO	FIBRINOGENO CONCENTRADO	P VALOR	
3. Galas (2014) Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial. Instituto del Corazón de la Universidad de Sao Paulo, Brasil.	Ensayo clínico unicéntrico, aleatorizado, prospectivo doble ciego, asignado en paralelo. Pacientes fueron asignados para recibir concentrado de fibrinógeno (60 mg/kg) o crioprecipitado (10 ml/kg) si el sangrado se asociaba con niveles de fibrinógeno <1 g/dl después del destete del bypass cardiopulmonar. El resultado primario fueron las pérdidas de sangre posoperatorias durante las 48 horas posteriores a la cirugía.	Alta	63 participantes asignados al azar en una proporción de 1:1 (edad media 3,5 años)	Dosis	10 ml/kg	60 mg/kg		
				La masa sanguínea previa al tratamiento	122 g; IC del 95 %, (112-133) g	111 g; [IC]del 95 %, (104-118) g	Similar	
				Los pacientes menores de 7 años se sometían a cirugía cardíaca electiva con CEC ,después de la neutralización con heparina, Criterios de inclusión: 1. Sangrado difuso de los lechos capilares en las superficies de las heridas que requieren terapia hemostática . 2. Concentración de fibrinógeno plasmático >1g/l	Pérdida de sangre en 48 horas (drenaje intraoperatorio y en 48 horas), mediana	410 ml [IQR, 215-510 ml]	320 ml [IQR, 157-750 ml]	P = .672. no fue significativamente diferente. No hay diferencias significativas en el sangrado perioperatorio entre el grupos.FC reduce el sangrado perioperatorio sin comprometer los resultados.
				Transfusión de productos sanguíneos alogénicos después de la administración del fármaco del estudio (hasta los 7 días del postoperatorio), como n (%) según la prueba exacta de Fisher	33 (100,0)	26 (86,7)	p valor = .046. Recibieron cantidades similares. Estadísticamente significativo con P < 0,05. Reducción estadísticamente significativa de los requerimientos de transfusión con FC.	
				EXTEM, firmeza máxima del coágulo MFC T0	42,6 (38,9-46,2)	43,1 (40,1-46,1)	AXB =0,952	
				EXTEM, firmeza máxima del coágulo MFC T1	51,7 (47,6-55,8)	50,2 (46,0-54,3)	AXB =0,952. Basado en la prueba U de Mann-Whitney .No hay diferencias significativas entre grupos. Niveles de coagulación : tanto la FC	
				FIBTEM MCF T0	6,0 (3,8-9,0)	7,0 (5,5-9,0)	AXB =0,189	
				FIBTEM MCF T1	10,0 (8,0-12,5)	11,0 (9,0-15,5)	AXB =0,416. Basado en la prueba U de Mann-Whitney .No hay diferencias significativas entre grupos	
				Los criterios de exclusión fueron incapacidad para recibir hemoderivados, inscripción en otro estudio, anemia crónica (hemoglobina preoperatoria < 10 g/dl), antecedentes de coagulopatía o coagulopatía preoperatoria (recuento de plaquetas < 100.000 ml/mm ³ o tiempo de protrombina > 14,8 segundos), infección activa o hipersensibilidad al concentrado de fibrinógeno .	Niveles plasmáticos de fibrinógeno	No menciona (grafico)	No menciona (grafico)	P < 0,001. No hubo diferencias entre los grupos en los puntos temporales fijos. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno son más altos en T1, T2, T3 y T4 que en T0 en ambos grupos. (T1 , una hora después de la infusión del fármaco del estudio ; T2 , 2 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T3 , 24 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T4 , 48 horas después de la infusión del fármaco del estudio; T0 , antes de la aleatorización.
				Estancia hospitalaria, d, como mediana (rango intercuartil) según la prueba U de Mann-Whitney	20 (10-38)	21 (12-32)	p valor =.895. No hubo diferencias significativas	
				Estancia en unidad de cuidados intensivos, d, como mediana (rango intercuartil) según la prueba U de Mann-Whitney	10 (5-24)	10 (6-25)	p valor =0.93. No hubo diferencias significativas	
				Requerimiento de vasopresores, como n (%) según la prueba de χ^2	23 (69,7)	16 (53,3)	p valor=0.182. no estadísticamente significativo.	
				Mortalidad	NO	NO		
				Reacciones adversas	NO	NO		

* p < 0,05 indica significación estadística.

CEC bypass cardiopulmonar

EXTEM Ensayo de coagulación tromboelastométrica extrínseca

FIBTEM MCF Ensayo de coagulación tromboelastométrico basado en fibrina.máxima firmeza del coágulo

3. Filomena R.B.G. Galas, Juliano P. de Almeida, Júlia T. Fukushima, Jean Louis Vincent, Eduardo A. Osawa, Suely Zeferino, Lígia Câmara, Vanessa A. Guimarães, Marcelo B. Jatene, Ludhmila A. Hajjar, Hemostatic effects of fibrinogen concentrate compared with cryoprecipitate in children after cardiac surgery: A randomized pilot trial, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Volume 148, Issue 4, 2014, Pages 1647-1655, ISSN 0022-5223, <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.04.029>.

Anexo 3. EVALUACION CALIDAD DE EVIDENCIA DE ESTUDIOS INCLUIDOS

RoB 2.0

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Ayaganov (2024)						
	Callum (2019)						
	Filomena (2014)						
	Winearls (2023)						

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 High
 Some concerns
 Low
 No information