



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 044-DETS-IETSI-2025 EFICACIA Y SEGURIDAD DE FOSCARNET EN PACIENTES ADULTOS POST TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS CON VIREMIA POR CITOMEGALOVIRUS REFRACTARIA O CON CONTRAINDICACIÓN PARA GANCICLOVIR

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

Setiembre, 2025

EQUIPO REDACTOR

1. Silvana Yanire Sam Zavala - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Lida Esther Hildebrandt Pinedo- subgerente (e), Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. William Alexander Barzola Farfán – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
4. Jhonatan Ricardo Mejía Santiviáñez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
5. Lucy Jesus Gendrau Castillo – profesional parte del equipo técnico de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI – EsSalud.

CONSULTORES CLÍNICOS

- Alfredo Wong Chang, médico especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de foscarnet en pacientes adultos post trasplante de progenitores hematopoyéticos con viremia por citomegalovirus refractaria o con contraindicación para ganciclovir. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 044-DETS-IETSI-2025. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2025.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el contexto de la metodología *ad hoc* establecida para la evaluación de solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante la Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen. Este documento presenta la evaluación de la eficacia y seguridad de foscarnet en pacientes adultos post trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) con viremia por citomegalovirus (CMV) refractaria o con contraindicación para ganciclovir.

De acuerdo con la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Alberto Wong Chang, médico especialista en Hematología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, presentó al IETSI la solicitud de autorización de uso del producto farmacéutico foscarnet, no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista clínico, este medicamento podría representar una alternativa de tratamiento para la población objetivo de este dictamen, ofreciendo beneficios como la mejora en la sobrevida global, la reducción del riesgo de progresión a enfermedad por CMV y la prevención de la pérdida del injerto celular.

Para precisar los detalles respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizó una reunión técnica con el médico especialista en Hematología, Dr. Alfredo Wong Chang, junto con los representantes del equipo evaluador del IETSI. Como resultado, la pregunta PICO final se formuló de la siguiente manera:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos* post trasplante de progenitores hematopoyéticos con viremia por citomegalovirus refractario** o con contraindicación*** para ganciclovir
Intervención	Foscarnet****
Comparador	Mejor terapia de soporte*****
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de injerto celular***** • Sobrevida global • Progresión a enfermedad por citomegalovirus***** • Enfermedad injerto contra huésped • Eventos adversos • Calidad de vida

*Si bien el expediente inicial enviado contempló la evaluación en población pediátrica, en el presente dictamen se consideró a la población adulta, dado que únicamente este grupo etario cuenta con la aprobación para el uso de la tecnología según la ficha técnica vigente emitida por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas - DIGEMID.

**La infección por citomegalovirus (CMV) refractaria a ganciclovir se definió como un aumento mayor a 1 log 10 (10 veces) en los niveles de ADN de CMV en sangre o plasma luego de al menos 14 días de terapia anticipada con ganciclovir.

***La contraindicación a ganciclovir se definió como la hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes, intolerancia al fármaco o la presencia de una o más citopenias (Recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/mm³, Hemoglobina < 8g/dl o Plaquetas < 25000/mm³).

****Foscarnet a dosis recomendada según la etiqueta aprobada por DIGEMID (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024).

*****La mejor terapia de soporte se definió como el uso de ganciclovir pese a la contraindicación o refractariedad de uso, según indicó el especialista.

*****La pérdida de injerto celular se definió como un recuento absoluto de neutrófilos menor a 500 células/mm³ en sangre periférica en el día 30 post trasplante de progenitores hematopoyéticos asociado a pancitopenia.

*****La enfermedad por CMV se definió como la presencia de signos y síntomas sugestivos de daño a órgano blanco como neumonía, trastornos gastrointestinales, afectación a nivel hepático, de retina y sistema nervioso central, sumado a la detección de CMV en sangre o plasma.

II. ASPECTOS GENERALES

El TPH es un procedimiento establecido para el tratamiento de diversas enfermedades malignas y ciertas condiciones benignas con potencial curativo (Balassa et al., 2019; Reusser et al., 2002). Este procedimiento incluye la recolección de células madre hematopoyéticas, un régimen de acondicionamiento del paciente, seguido de la infusión de estas células y la subsecuente regeneración del sistema hematopoyético e inmunológico (Balassa et al., 2019). El TPH puede clasificarse como autólogo, cuando las células madres provienen del propio paciente y son reinfundidas en un momento posterior, o de tipo alogénico, en el que las células madre provienen de otro individuo, relacionado o no con el receptor (Allaw et al., 2023; Balassa et al., 2019). En el caso de los trasplantes alogénicos, la selección del donante depende principalmente de la compatibilidad del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA) entre el receptor y el donante, así como de otros factores como la edad, el sexo del donante y la seropositividad por CMV en el receptor y el donante (Balassa et al., 2019). Sin embargo, ante la imposibilidad de encontrar un donante compatible idóneo, es posible recurrir a células madre de sangre de cordón umbilical o de donantes relacionados con haplotipos compatibles (haploidenticos) (Balassa et al., 2019).

Para garantizar el éxito de un TPH, es necesario realizar un acondicionamiento previo con quimioterapia y/o radioterapia que incluya la supresión del sistema inmunológico del receptor, lo que permite preparar la médula ósea para las nuevas células (Balassa et al., 2019; Hakki et al., 2021). En los pacientes sometidos a un trasplante alogénico, se requiere un periodo incluso mayor de inmunosupresión para prevenir la enfermedad injerto contra huésped y el rechazo del injerto celular. En consecuencia, el riesgo de infecciones se incrementa durante esta etapa hasta que se desarrolle la reconstitución inmune en los receptores (Balassa et al., 2019; Jakharia et al., 2021).

El CMV es una causa importante de infecciones severas y complicaciones en pacientes inmunosuprimidos, entre ellos, aquellos sometidos a TPH (Allaw et al., 2023). En este contexto, la reactivación de una infección latente por CMV en receptores seropositivos o una infección primaria en seronegativos puede ocurrir durante la fase de inmunosupresión posterior al TPH alogénico (Hakki et al., 2021; Jakharia et al., 2021). Esta infección activa afecta al menos a dos tercios de los receptores dentro de los primeros 100 días post TPH (Allaw et al., 2023). Esto se define como la detección de ADN viral en plasma o sangre total mediante la reacción en cadena de polimerasa

cuantitativa (*polymerase chain reaction*, PCR). De manera alternativa, aunque con menor sensibilidad, puede detectarse el antígeno pp65 de CMV en leucocitos de sangre periférica (Hakki et al., 2021; Jakharia et al., 2021; Ljungman et al., 2019).

El riesgo de reactivación es mayor en receptores seropositivos para CMV antes del trasplante (Reusser et al., 2002), por lo que se recomienda evaluar serológicamente la presencia de anticuerpos IgG específicos contra CMV en donantes y receptores antes del TPH (Hakki et al., 2021; Ljungman et al., 2019). Otros factores de riesgo incluyen la edad avanzada, donantes haploidénticos, trasplante de cordón umbilical y linfopenia (Hakki et al., 2021). En consecuencia, esta viremia puede progresar a la enfermedad por CMV con daño a órgano blanco hasta en el 30 % de casos, incluyendo afecciones como la neumonía, colitis y retinitis por CMV (Allaw et al., 2023; Jakharia et al., 2021). Se ha reportado, además, un incremento en el riesgo de sobreinfecciones bacterianas y fúngicas, de enfermedad injerto contra huésped, así como de la mortalidad no relacionada con recaídas por la enfermedad que motivó el TPH en estos pacientes (Allaw et al., 2023; Hakki et al., 2021; Jakharia et al., 2021). Adicionalmente, se ha observado un mayor riesgo de pérdida de injerto celular (Rostami et al., 2024), definida como la imposibilidad de alcanzar un recuento absoluto de neutrófilos mayor o igual a 500/ μ L al día 30 posterior al TPH, asociado a pancitopenia (Kharfan-Dabaja et al., 2021).

La terapia anticipada frente a la infección por CMV es el tratamiento recomendado durante el periodo de vigilancia post TPH. Esta se inicia cuando la carga viral de CMV en plasma excede un umbral determinado (Emery et al., 2013; Hakki et al., 2021). Dado que no se cuenta con umbrales cuantitativos de carga viral universalmente validados, se recomienda que cada institución establezca sus propios puntos de corte para el inicio de este enfoque terapéutico basado en las características de riesgo subyacente de CMV de sus pacientes y el contexto de cada centro (Emery et al., 2013; Hakki et al., 2021). Esta terapia antiviral suele comenzar con una fase de inducción, la que se continúa hasta lograr la negativización o una reducción significativa del ADN viral (Hakki et al., 2021).

Para la terapia anticipada, se recomienda el uso de ganciclovir como fármaco de primera línea (Hakki et al., 2021). Este agente antiviral ha sido ampliamente empleado para inhibir la replicación viral en el manejo de la infección y la enfermedad por CMV. Sin embargo, su uso puede estar asociado a eventos adversos frecuentes que pueden conllevar a la discontinuación del tratamiento (Reusser et al., 2002). La neutropenia severa se considera una complicación común derivada de la mielotoxicidad inducida por este antiviral (Reusser et al., 2002). Este efecto adverso ha sido reportado en más de un tercio de pacientes post TPH con viremia por CMV, lo que demanda un monitoreo periódico de los recuentos absolutos de neutrófilos (Hakki et al., 2021; Reusser et al., 2002). Adicionalmente, cerca de un tercio de pacientes puede experimentar fracaso en la terapia anticipada con ganciclovir (Hakki et al., 2021). Estos casos se denominan

infecciones refractarias por CMV, las cuales se definen como un incremento mayor o igual a 1 log 10 (10 veces) en los niveles de ADN viral, tras al menos 14 días de una terapia anticipada apropiada (Ljungman et al., 2024; Yong et al., 2021).

Ante esta problemática, se cuenta con otras opciones terapéuticas comercialmente disponibles, como el foscarnet. Este antiviral es un análogo de pirofosfato que actúa inhibiendo selectivamente la ADN polimerasa viral de la familia de herpesvirus, incluido el CMV (Emery et al., 2013; Jakharia et al., 2021). A diferencia del ganciclovir, el foscarnet no requiere activación (fosforilación) por parte de la timidina quinasa u otras quinasa, lo que lo hace efectivo *in vitro* contra las formas mutantes UL97 del CMV. Esto le confiere una ventaja en el tratamiento de cepas de CMV resistentes a ganciclovir (Food and Drug Administration, 2024).

Actualmente, el foscarnet cuenta con la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (*Food and Drug Administration*, FDA) desde setiembre de 1991 para el manejo de la retinitis por CMV en pacientes con Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y para las infecciones mucocutáneas por virus de herpes simple resistentes a aciclovir (Food and Drug Administration, 2024). En contraste, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) aún no lo ha evaluado para ninguna de las indicaciones de interés.

En Perú, el foscarnet se encuentra registrado y aprobado por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) bajo el nombre comercial de Foscavir®, autorizado para la población de interés del presente dictamen. Este producto farmacéutico se encuentra indicado para pacientes adultos que hayan sido sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas, cuando el tratamiento anticipado de primera línea para la infección por CMV no se considere adecuado (Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas, 2024). De acuerdo con su ficha técnica, el tratamiento de inducción se administra a una dosis de 60 mg/kg durante 14 días en forma de perfusión intermitente cada 12 horas, con una duración mínima de una hora. Posteriormente, en la fase de mantenimiento, se administra una dosis de 90 mg/kg, cinco días a la semana durante 14 días, en forma de perfusión única diaria con una duración de 2 horas. Según DIGEMID, la posología de este medicamento debe ser individualizada según la función renal del paciente y, en caso de progresar la infección durante la fase de mantenimiento, se podrá reiniciar el tratamiento de inducción (Dirección General de Medicamentos, 2024). Los detalles del registro sanitario de Foscavir® en DIGEMID se muestran en la **Tabla 2**.

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

Nombre	Registro Sanitario/ vigencia	Titular de registro	Laboratorio/ Fabricante	Presentación	Costo unitario*
Foscavir	EE11928 /04-09-2028	EUROLAB S PERU S.A.C.	FRESENIUS KABI AUSTRIA GMBH	Solución para perfusión intravenosa por vial de 250 ml que contiene Foscarnet de Sodio Hexahidrato a 6000 mg/250 mL	S/ 1,392.00

Registro sanitario encontrado en la página web de Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos (<https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/>) el día 03 de septiembre de 2025. (*) El precio se obtuvo del sistema SAP de EsSalud y hace referencia al precio unitario de cada vial de foscarnet de 6000 mg/250 ml. (Fecha de consulta 03 de septiembre de 2025)

Según el sistema SAP de EsSalud, el precio unitario de foscarnet (6000 mg/250 ml, equivalente a 24 mg/ml) es de S/ 1,392.00 por vial. Basado en las indicaciones de uso establecidas por DIGEMID y considerando un peso de 70 kg por paciente, el costo del tratamiento durante la fase de inducción asciende a S/ 38,976.00, equivalente a 28 viales de foscarnet. Por otra parte, el costo de tratamiento durante la fase de mantenimiento sería de S/ 27,840.00, lo que equivale a 20 viales de foscarnet. En conjunto, el costo total de tratamiento durante un periodo de 28 días sería de S/ 66,816.00.

En el contexto de EsSalud, los pacientes adultos post TPH con viremia por CMV refractaria o con contraindicación para ganciclovir reciben actualmente la mejor terapia de soporte. Según el especialista, esta terapia consiste en la administración de ganciclovir, un tratamiento que, a pesar de emplearse en una población refractaria o con contraindicaciones para este fármaco, continúan siendo utilizados en la práctica. Por lo tanto, el especialista clínico sugiere que el uso de foscarnet podría proporcionar mejores resultados en términos de prevenir la progresión a enfermedad por CMV y la pérdida del injerto, aumentar la supervivencia global, y reducir los eventos adversos en estos pacientes.

Por consiguiente, el objetivo de este dictamen preliminar fue evaluar de manera exhaustiva la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de foscarnet en pacientes adultos post TPH con viremia por CMV refractaria o con contraindicación para ganciclovir.

III. METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva para identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de foscarnet en comparación con la mejor terapia de soporte en pacientes adultos post TPH con viremia por CMV refractaria o con contraindicación para ganciclovir. La búsqueda se realizó en las bases de datos de

PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Adicionalmente, se amplió la búsqueda revisando la evidencia generada por grupos internacionales que realizan revisiones sistemáticas (RS), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC). Estos incluyen a el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Canada's Drug Agency* (CDA-AMC), el *Scottish Medicines Consortium* (SMC), la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), la *International Database of GRADE Guidelines*, el *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), el *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), la *Guidelines International Network* (GIN), la *Haute Autorité de Santé* (HAS), el *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), la *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no sus* (CONITEC), la *Canadian Medical Association* (CMA), las *American College of Physicians Clinical Practice Guidelines*, el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Ministerio de Salud del Perú (MINSa) y el repositorio institucional de la DIGEMID.

Asimismo, se realizó una búsqueda manual de GPC en las páginas web de sociedades especializadas en TPH como la *American Society of Hematology* (ASH), la *American Society for Transplantation and Cellular Therapy* (ASTCT), la *British Society of Blood and Marrow Transplantation* (BSBMT) y la *European Society for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* de los *National Institutes of Health* (NIH) y en la *International Clinical Trials registry platform* (ICTRP) de la OMS para identificar ensayos clínicos en desarrollo o cuyos resultados aún no hayan sido publicados.

Las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos controlados y de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés. La estrategia de búsqueda se elaboró de manera específica para cada base de datos utilizada. **(Tabla 1-3, Material suplementario).**

Para la selección de estudios, se priorizó la inclusión de GPC, ETS, RS de ensayos clínicos con metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen. Es relevante mencionar que, ante la ausencia de ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se decidió ampliar los criterios de selección para incluir ECA de fase II y estudios observacionales comparativos. Se incluyeron documentos sin restricción de idioma. En el caso de las GPC, se incluyeron aquellas publicadas luego de la aprobación de comercialización de foscarnet por la FDA en setiembre de 1991. Asimismo, se consideraron GPC que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones proporcionadas. Se excluyeron las series de casos, los

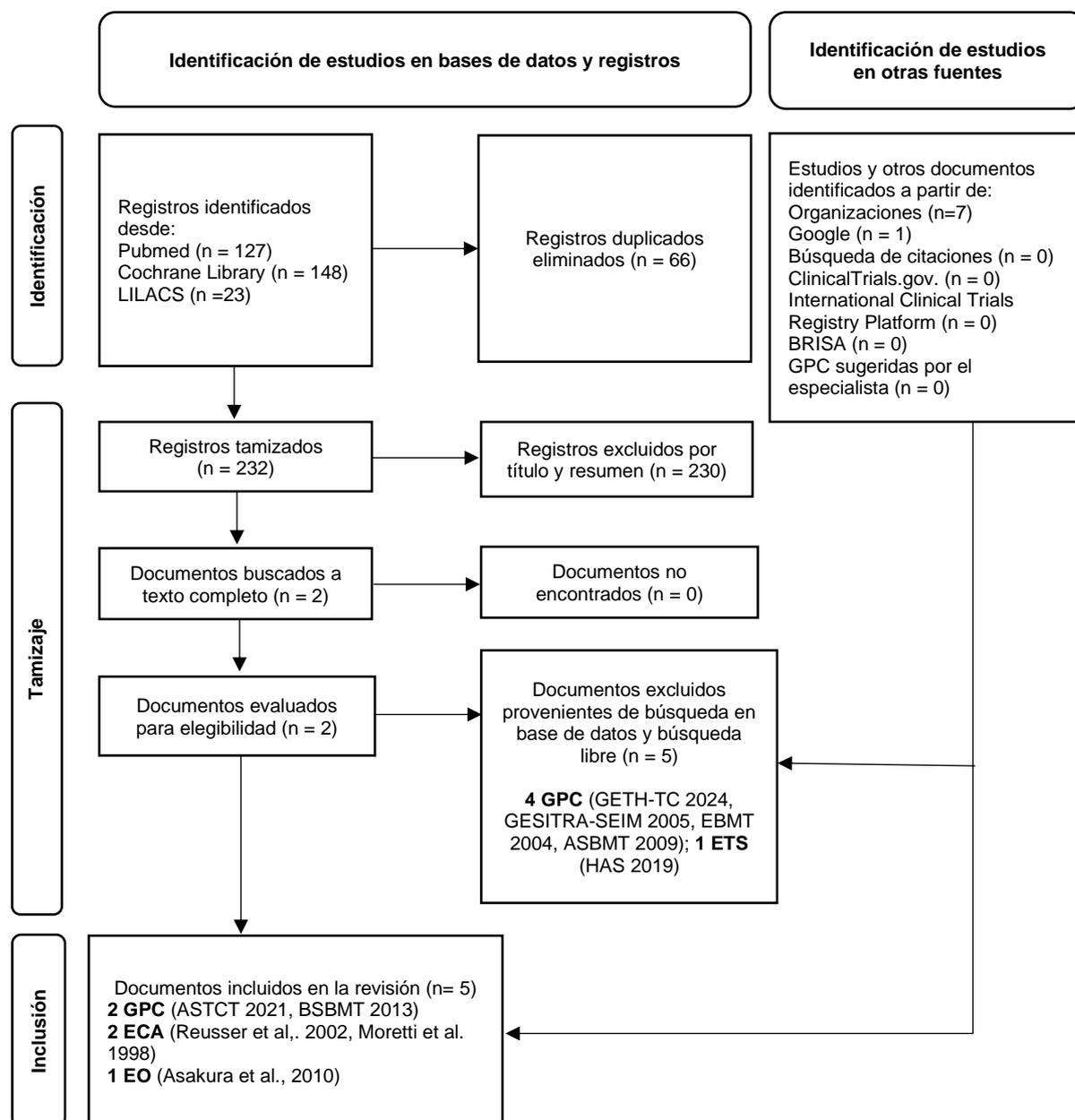
reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

Los registros obtenidos se importaron a un programa de gestión de referencias para eliminar duplicados. Posteriormente, los registros filtrados fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.dcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores del Equipo Técnico de IETSI revisaron de manera independiente los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o aquellos que requerían más información. En caso de discrepancias, se buscó alcanzar un consenso entre ambos para resolver los conflictos. En la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para determinar la selección final de documentos incluidos en el presente dictamen. El proceso de la selección final de la evidencia se describe en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (**Figura 1**).

Se utilizó el dominio 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para evaluar las GPC, la herramienta *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2* (AMSTAR 2) para las RS, y la herramienta *Risk of Bias 2* (RoB 2) de Cochrane para los ECA como parte del análisis crítico de los documentos incluidos. Además, se examinaron las limitaciones metodológicas principales de cada uno de estos documentos y se evaluó su aplicabilidad en el contexto específico de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; EO: Observacional; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; ASBMT: American Society for Bone Marrow Transplantation; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; BSBMT: British Society of Blood and Marrow Transplantation; EMBT: European Group for Blood and Marrow Transplantation; GETH-TC: Spanish Group for Hematopoietic Transplantation and Cell Therapy; GESITRA-SEIM: Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante-Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; HAS: Haute Autorité de Santé. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta el 10 de octubre de 2024, se identificaron dos GPC: una de la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (Hakki et al., 2021; Yong et al., 2021) y otra de la Sociedad Británica de Trasplante de Médula ósea (Emery et al., 2013). Además, se identificaron dos ECA (Moretti et al., 1998; Reusser et al., 2002) que brindan información relevante sobre la población post TPH con viremia por CMV con contraindicación para recibir ganciclovir. Adicionalmente, se incluyó un estudio observacional (EO) (Asakura et al., 2010) que proporciona información de interés sobre la población refractaria a ganciclovir, aunque sin ofrecer evidencia comparativa directa.

V. ANALISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC elaborada en 2021 por la Sociedad Americana de Trasplante y Terapia Celular (*American Society for Transplantation and Cellular Therapy*, ASTCT) tuvo como objetivo brindar recomendaciones para el manejo de la infección por CMV en pacientes sometidos a TPH, abarcando tanto el tratamiento de primera línea como los casos de refractariedad o resistencia al tratamiento (Hakki et al., 2021; Yong et al., 2021).

El comité emitió una recomendación indicando que, en pacientes post TPH con infección activa por CMV en situaciones en las que el uso de valganciclovir o ganciclovir sea inadecuado (como en el periodo post injerto celular temprano, en presencia de citopenias concomitantes, o en pacientes con intolerancia), se debería considerar el uso de foscarnet (Grado de recomendación A, nivel de evidencia I)¹ (Hakki et al., 2021). Para emitir esta recomendación, el comité elaborador se basó en un ECA de fase III que comparó foscarnet (n = 110) con ganciclovir (n = 103) como terapia anticipada para la infección por CMV en pacientes post TPH (Reusser et al., 2002). Adicionalmente, el comité recomendó que, en pacientes post TPH con refractariedad a ganciclovir, pero sin mutaciones conocidas de resistencia, se debería optimizar el tratamiento con ganciclovir o considerar el cambio a foscarnet como siguiente opción (Grado de recomendación A, nivel de evidencia II)² (Yong et al., 2021). Esta recomendación se sustentó en una serie de dos casos de pacientes post TPH con malignidades hematológicas e infección activa por CMV refractaria o resistente a diferentes antivirales, entre ellos, ganciclovir. A partir de estos casos, se presentó un algoritmo de tratamiento basado tanto en la experiencia clínica de expertos del Centro de Cáncer MD Anderson de la Universidad de Texas, EE.UU., como en la opinión de otros especialistas en el área (El Chaer et al., 2016).

De esta manera, el comité elaborador de la GPC sugiere, en situaciones de contraindicación para el uso de ganciclovir, optar por foscarnet como alternativa

¹ Grado de recomendación A indica que “esta opción debe ser siempre ofrecida”, mientras que el nivel de evidencia I señala que la evidencia proviene al menos de un ensayo clínico aleatorizado adecuadamente realizado.

² Grado de recomendación A indica que “esta opción debe ser siempre ofrecida”, mientras que el nivel de evidencia II señala que la evidencia proviene al menos de un ensayo clínico no aleatorizado adecuadamente realizado, estudios analíticos de cohortes o controladas por casos (de preferencia multicéntricos), o de series temporales múltiples o resultados dramáticos de estudios experimentales no controlados.

terapéutica. Sin embargo, el sustento científico proporcionado no coincide directamente con la recomendación, debido a que se basa en un ECA que comparó ganciclovir y foscarnet como tratamientos de primera línea en pacientes post TPH con viremia por CMV. Si bien ambos tratamientos parecen ofrecer beneficios similares, existe incertidumbre sobre la efectividad de foscarnet en pacientes que no pueden recibir ganciclovir. Por otra parte, el comité recomienda optimizar la terapia con ganciclovir o cambiar a foscarnet en casos de refractariedad a ganciclovir. Sin embargo, esta recomendación se fundamenta en una serie de casos que detalla la experiencia de un grupo de expertos en un único centro. Aunque los resultados fueron aparentemente exitosos, resulta incierto si estos beneficios se podrían replicar en una población más amplia, debido al alto riesgo de sesgo inherente a un estudio de serie de casos. De manera general, la falta de congruencia entre la evidencia y las recomendaciones emitidas limita tanto la precisión como la aplicabilidad de la guía en contextos clínicos específicos. Por otro lado, los autores no detallan la cantidad de estudios encontrados e incluidos, ni la estrategia de búsqueda utilizada. Además, no se proporciona una fecha de actualización ni se menciona la inclusión de un revisor externo. En cuanto a la independencia editorial, cinco de los diez miembros del comité elaborador declararon conflictos de interés con al menos una compañía farmacéutica fabricante de foscarnet (Astellas Pharma, Novartis Pharma, Gilead Sciences), lo que podría haber comprometido la imparcialidad de sus juicios. En suma, si bien esta GPC sugiere el cambio a foscarnet en pacientes post TPH con viremia por CMV refractaria o con contraindicación para ganciclovir, esta recomendación no se fundamenta en evidencia comparativa relacionada con el uso de foscarnet en pacientes refractarios o con contraindicación a ganciclovir. Por lo tanto, considerando las limitaciones de la guía, es fundamental abordar estas recomendaciones con cautela.

La GPC elaborada en 2013 por la Sociedad Británica de Trasplante de Sangre y Médula Ósea (*British Society of Blood and Marrow Transplantation*, BSBMT) tuvo como objetivo proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para el tratamiento de la infección por CMV en pacientes post TPH (Emery et al., 2013). El comité indica que, en pacientes post TPH con viremia por CMV que presenten neutropenia o refractariedad a tratamiento con ganciclovir, se debería considerar el uso de foscarnet como alternativa terapéutica. (Grado de recomendación 1, nivel de evidencia A)³. La evidencia que sustentó esta recomendación provino de un estudio observacional retrospectivo que evaluó el uso de foscarnet en 194 pacientes post TPH con viremia o enfermedad por CMV que habían fracasado previamente a ganciclovir, ya sea por refractariedad (n = 99) o por mielosupresión (n = 95) (Asakura et al., 2010).

El comité elaborador de esta GPC sugiere considerar el cambio a foscarnet en caso de fracaso del tratamiento con ganciclovir o en presencia de neutropenia. No obstante, si bien estudio observacional que sustenta esta recomendación incluyó a la población de interés del presente dictamen, dicho estudio careció de un grupo comparador, lo que

³ La guía no detalla los criterios para definir el grado de recomendación ni el nivel de evidencia.

dificulta poder atribuir los beneficios observados al tratamiento con foscarnet. Adicionalmente, el diseño observacional del estudio conlleva a un riesgo de sesgo derivado del diseño metodológico empleado, así como del uso de datos de fuente secundaria. Asimismo, los autores no especifican la cantidad de estudios identificados e incluidos ni describen la estrategia de búsqueda utilizada. Tampoco se proporciona una fecha de actualización ni se menciona la participación de un revisor externo. En cuanto a la independencia editorial, ninguno de los nueve miembros del comité declaró conflictos de interés. En conjunto, si bien esta GPC sugiere el cambio a foscarnet en pacientes post TPH con viremia por CMV refractaria a ganciclovir o en caso de neutropenia, dicha recomendación se basa en un estudio observacional no comparativo que, aunque incluyó a la población de interés, presenta limitaciones metodológicas significativas. Por ello, estas recomendaciones deben ser interpretadas con precaución, considerando las limitaciones de la guía.

Respecto al ECA de Reusser et al., este fue un ensayo clínico de no inferioridad de fase III, de etiqueta abierta y multicéntrico, que comparó la eficacia y seguridad de foscarnet frente a ganciclovir como terapia anticipada en pacientes con infección por CMV luego de haber sido sometidos a un TPH (Reusser et al., 2002). Este estudio incluyó pacientes de 24 centros en Europa y Estados Unidos, quienes fueron evaluados semanalmente para detectar la viremia por CMV, ya sea mediante PCR o antigenemia en leucocitos de sangre periférica. Un resultado positivo se definió como la detección de antigenemia al menos una vez o ADN viral en PCR en dos muestras consecutivas, separadas por 3 a 7 días. Se incluyeron pacientes con edad mayor o igual a 12 años con viremia por CMV dentro de los primeros 100 días post TPH. En contraste, se excluyeron a aquellos con enfermedad por CMV previa o concurrente a la detección de la viremia, aquellos con viremia por CMV previo a TPH que no se negativizó durante el trasplante, una depuración de creatinina sérica menor a 60 ml/min, una neutropenia menor a $0,5 \times 10^9/L$ (500 neutrófilos/ mm^3), una trombocitopenia menor a $25 \times 10^9/L$ ($25000/mm^3$), pacientes tratados con foscarnet o ganciclovir en los tres meses previos, y aquellos con alergia conocida a alguno de los fármacos. Los pacientes se estratificaron en función del método de detección de CMV y del tipo de donante alogénico (relacionado o no). Dentro de cada estrato, los autores asignaron de manera aleatoria a los pacientes para recibir terapia endovenosa por dos semanas con foscarnet a 60 mg/kg o ganciclovir a 5 mg/kg, ambos administrados cada 12 horas (fase de inducción). En caso de que la infección por CMV permanezca detectable luego de esta fase, los pacientes recibieron dos semanas adicionales de foscarnet a 90 mg/kg o ganciclovir a 6 mg/kg administrado una vez al día durante cinco días a la semana (fase de mantenimiento), luego de lo cual se suspendía la terapia. Las dosis de ambos fármacos fueron ajustadas de acuerdo con la función renal de los pacientes a lo largo del tratamiento. El desenlace principal fue la proporción de pacientes con sobrevida libre de eventos (definidos como enfermedad por CMV o muerte por cualquier causa) dentro de los 180 días post TPH. La enfermedad por CMV fue diagnosticada mediante muestras histológicas o de líquido broncoalveolar en casos de sospecha de neumonía por CMV con signos y síntomas sugestivos. Todos

los casos reportados de enfermedad por CMV fueron evaluados de manera ciega por un comité independiente, y solo aquellos casos ratificados fueron incluidos en el análisis. Los desenlaces secundarios incluyeron el tiempo hasta el desarrollo de enfermedad por CMV, la detección de carga viral al finalizar la fase de inducción y mantenimiento, y la aparición de eventos adversos.

En total, se incluyeron 213 pacientes tratados con ganciclovir ($n = 103$) o foscarnet ($n = 110$) (Reusser et al., 2002). La mediana de edad fue similar en ambos grupos: 39 años en foscarnet y 40 años en ganciclovir. La mayoría de los pacientes eran varones, en ambos grupos (66,4 % en foscarnet y 58,3 % en ganciclovir, $p = 0,02$). La mediana de seguimiento tras el TPH fue de 183 días en el grupo de foscarnet y de 184 días en el grupo de ganciclovir.

Luego de 180 días de seguimiento (6 meses), la probabilidad de sobrevida libre de eventos (enfermedad por CMV o muerte por cualquier causa) fue similar entre los pacientes que recibieron foscarnet (66 %) y ganciclovir (73 %, $p = 0,60$), con un riesgo relativo (RR) de 0,9 (IC 95 %: 0,76 a 1,09)⁴ no estadísticamente significativo. Por su parte, la incidencia de mortalidad también mostró resultados similares, con un 26 % en el grupo de foscarnet y un 22 % en el grupo de ganciclovir (RR: 1,18; IC 95 %: 0,73 a 1,9)⁵. Cinco pacientes en cada grupo desarrollaron enfermedad por CMV, resultando en una proporción de sobrevida libre de enfermedad por CMV del 95,4 % en el grupo de foscarnet y del 95,1 % en el grupo de ganciclovir que resultó similar entre ambos grupos (RR: 0,94; IC 95 %: 0,28 a 3,14)⁶. Al finalizar la fase de inducción, el 29 % de los pacientes en el grupo de foscarnet y el 34 % en el grupo de ganciclovir aún presentaban viremia detectable ($p = 0,40$). Después de la fase de mantenimiento, esta proporción fue de 10 % en el grupo de foscarnet y de 13 % en el grupo de ganciclovir ($p = 0,50$). Ambos resultados no tuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al perfil de seguridad, se observó una mayor incidencia de neutropenia severa (valor menor a $0,5 \times 10^9/L$ o 500 neutrófilos/ mm^3) en el grupo de ganciclovir en comparación con el de foscarnet (11 % vs. 4 %, $p = 0,04$), aunque este resultado fue marginalmente similar entre ambos grupos y con un amplio intervalo de confianza (RR: 2,94; IC 95 %: 0,97 a 8,93)⁷. La neutropenia o trombocitopenia fue motivo de discontinuación del tratamiento con ganciclovir en 6 % de pacientes, mientras que ningún paciente en el grupo de foscarnet presentó estas complicaciones ($p = 0,03$). El riesgo de este evento adverso fue mayor en el grupo que recibió ganciclovir en comparación con el grupo que recibió foscarnet (diferencia de riesgos: +5,8 %; IC 95 %: +1,3 % a +10,3 %)⁸. Por otro lado, la incidencia de alteraciones de la función renal fue

⁴ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: `csi 73 75 37 28`

⁵ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: `csi 29 23 81 80`

⁶ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: `csi 5 5 105 98`

⁷ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: `csi 11 4 92 106`

⁸ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: `csi 6 97 0 110`

similar en ambos grupos (2 % en ganciclovir y 5 % en foscarnet, $p = 0.40$; RR^9 : 0,36; IC 95 %: 0,07 a 1,72). Sin embargo, se observó una mayor proporción de anomalías electrolíticas en aquellos que recibieron foscarnet en comparación con ganciclovir, incluyendo hipocalcemia (22 % vs. 4 %, $p < 0,001$; RR^{10} : 5,61; IC 95 %: 2,02 a 15,6), hipomagnesemia (18 % vs. 6 %, $p = 0,006$; RR^{11} : 3,12; IC 95 %: 1,31 a 7,46), hipokalemia (17 % vs. 6 %, $p = 0,01$; RR^{12} : 2,97; IC 95 %: 1,23 a 7,13), e hipofosfatemia (6 % vs. 0, $p = 0,01$; diferencia de riesgos¹³: +6,4 %; IC 95 %: +1,8 % a +10,9 %).

Respecto al análisis crítico, el estudio de Reusser et al. correspondió a un ECA que comparó foscarnet y ganciclovir como tratamientos de primera línea para la terapia anticipada de la viremia por CMV. Si bien este estudio incluyó una población más amplia que la población objetivo en la presente ETS, esta investigación brinda evidencia relevante sobre ambos medicamentos en un contexto comparativo, lo que permite valorar el uso de foscarnet en casos de contraindicación para ganciclovir. Cabe resaltar que este ECA tuvo un diseño de etiqueta abierta, lo que podría introducir sesgos de realización, especialmente en variables subjetivas, influenciadas por las expectativas y juicios tanto de los pacientes como de los investigadores. Por otra parte, se observó que la supervivencia libre de enfermedad por CMV y la tasa de mortalidad fueron similares entre los grupos tratados con foscarnet y ganciclovir. Del mismo modo, al evaluar la eficacia del tratamiento en función de la negativización de la carga viral, ambos tratamientos mostraron resultados comparables, lo que sugiere una posible eficacia similar entre ambos medicamentos. Sin embargo, estos hallazgos se limitan a un periodo de seguimiento de 6 meses. Por otro lado, en relación con los eventos adversos, los pacientes que recibieron ganciclovir presentaron con mayor frecuencia neutropenia severa y trombocitopenia. Dado que un recuento bajo de neutrófilos y la asociación con otras citopenias pueden estar relacionadas con una posible pérdida del injerto celular (Rostami et al., 2024), es plausible que el grupo tratado con ganciclovir haya experimentado una mayor tasa de rechazo. En este contexto, es probable que la continuación del tratamiento con ganciclovir agrave el pronóstico de estos pacientes. Por otro lado, cabe resaltar que un porcentaje significativo de pacientes tratados con foscarnet presentó eventos adversos asociados a desequilibrios electrolíticos. Finalmente, es relevante mencionar que uno de los 10 autores (10 %) declaró conflictos de interés con compañías farmacéuticas que fabrican foscarnet.

Respecto al ECA de Moretti et al., este fue un ensayo clínico que tuvo el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de foscarnet frente a ganciclovir como terapia anticipada para la infección por CMV en pacientes post TPH (Moretti et al., 1998). Se incluyeron a aquellos pacientes que se sometieron a un TPH en un centro italiano y que desarrollaron antigenemia por CMV en leucocitos de sangre periférica. Un total de 39

⁹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 2 6 101 104

¹⁰ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 24 4 86 99

¹¹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 20 6 90 97

¹² Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 19 6 91 97

¹³ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 7 0 103 103

pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir foscarnet 90 mg/kg cada 12 horas (n = 20) o ganciclovir 5 mg/kg cada 12 horas (n = 19) durante 15 días desde la detección de la viremia por CMV. Los desenlaces a evaluar fueron los cambios en la viremia por CMV, la progresión a enfermedad por CMV, eventos adversos y la mortalidad relacionada con el trasplante luego de aproximadamente 1 año de seguimiento. Los autores realizaron un seguimiento del recuento de células sanguíneas periféricas y de los niveles de creatinina al menos tres veces por semana, ajustando las dosis de los antivirales según fuera necesario. El fracaso al tratamiento se definió según uno de los siguientes criterios: 1) progresión a enfermedad por CMV; 2) un incremento de la antigenemia mayor a 10 células en la segunda medición después de iniciar el tratamiento; o 3) la reactivación después de la negativización inicial de la viremia.

Del total de participantes, la mediana de edad fue de 42 años en el grupo de foscarnet y 32 años en el grupo de ganciclovir, con una distribución similar por sexo en ambos grupos. La mediana de la dosis administrada fue de 157,55 mg/kg/día para foscarnet y de 7,9 mg/kg/día para ganciclovir.

Se observaron fracasos en 3 pacientes (15 %) del grupo de foscarnet y en 8 (42,1 %) del grupo de ganciclovir ($p = 0,06$), aunque esta diferencia no fue estadísticamente diferente (RR: 0,36; IC 95 %: 0,11 a 1,15)¹⁴. Las causas de fracaso incluyeron un aumento en la antigenemia (1 paciente [5 %] en el grupo de foscarnet y 5 [26,3 %] en el de ganciclovir; $p = 0,10$; RR¹⁵: 0,20; IC 95 %: 0,02 a 1,48) y la reactivación durante el tratamiento (2 pacientes [10 %] en foscarnet y 3 [15,8 %] en el de ganciclovir; RR¹⁶: 0,63; IC 95 %: 0,12 a 3,38). Ambos resultados fueron similares entre ambos grupos. La enfermedad por CMV fue diagnosticada en 1 paciente (5 %) en el grupo de foscarnet y 2 (10,5 %) en el grupo de ganciclovir (RR: 0,48; IC 95 %: 0,05 a 4,82), quienes a su vez fallecieron. La tasa de mortalidad luego de 1 año fue de 25 % y 12 % en los grupos de foscarnet y ganciclovir, respectivamente ($p = 0,30$). Este resultado fue similar entre ambos grupos (RR: 2,38; IC 95 %: 0,52 a 10,8)¹⁷.

Respecto al perfil de seguridad, 9 pacientes (45 %) del grupo foscarnet presentaron una reducción sustancial en el recuento de leucocitos (más del 30 % con respecto al valor inicial), mientras que en el grupo de ganciclovir fueron 13 (68,4 %, $p = 0,12$) siendo similar entre ambos grupos (RR: 0,66; IC 95 %: 0,37 a 1,17)¹⁸. Además, 5 (25 %) pacientes del grupo de foscarnet y 2 (10,5 %) del grupo de ganciclovir presentaron una reducción en el nivel de plaquetas mayor al 30 % del basal, lo que fue similar entre ambos grupos ($p = 0,22$; RR¹⁹: 2,38; IC 95 %: 0,52 a 10,8). Finalmente, un paciente en

¹⁴ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 3 8 17 11

¹⁵ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 1 5 19 14

¹⁶ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 2 3 18 16

¹⁷ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 5 2 15 17

¹⁸ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 9 13 11 6

¹⁹ Cálculo realizado por el equipo técnico del IETSI en el software Stata v18 con el comando: csi 5 2 15 17

el grupo de foscarnet mostró un incremento notable en los niveles de creatinina sérica, lo que conllevó a la interrupción del tratamiento.

Respecto al análisis crítico, el estudio de Moretti et al. fue un ECA que comparó a foscarnet con ganciclovir como tratamientos de primera línea en la terapia anticipada de viremia por CMV. Al igual que el ECA anterior, aunque este estudio incluyó una población más amplia, este trabajo constituye una fuente de evidencia importante sobre ambos medicamentos en un contexto comparativo. Es importante mencionar que el régimen de foscarnet utilizado en el estudio no coincidió con el régimen recomendado por la etiqueta de DIGEMID, considerado como evidencia indirecta, pero que pudo haber influido en la aparición de alguno de los desenlaces. Por otro lado, no queda claro si los autores realizaron algún tipo de cegamiento a los participantes del estudio, el personal, o a los evaluadores de los desenlaces. Cabe resaltar que este ECA contó con un tamaño de muestra de 39 participantes, lo que podría limitar la potencia estadística para identificar diferencias significativas entre los grupos. Tomando en cuenta este detalle, los datos indicaron que tanto la tasa de mortalidad como la tasa de fracaso del tratamiento fueron similares en ambos grupos luego de 1 año de seguimiento, lo que sugiere que ambos medicamentos podrían tener una eficacia similar. En relación con los eventos adversos, los pacientes tratados con ganciclovir mostraron tasas similares de neutropenia y trombocitopenia en comparación con aquellos que recibieron foscarnet. Por último, es relevante señalar que ninguno de los 12 autores declaró tener conflictos de interés con alguna de las empresas farmacéuticas que fabrican foscarnet.

La cohorte retrospectiva de Asakura et al. tuvo el objetivo de evaluar retrospectivamente la efectividad de foscarnet en el manejo de la infección o enfermedad por CMV en pacientes sometidos a un TPH alogénico (Asakura et al., 2010). Para ello, los autores incluyeron a individuos que recibieron un TPH de un donante familiar entre 1998 y 2008 en múltiples centros especializados de Japón. La recolección de datos se llevó a cabo a través de un cuestionario dirigido a cada institución y se complementó con información procedente del registro nacional de la Sociedad Japonesa de Hematología. La terapia anticipada se definió como la administración de foscarnet en pacientes con evidencia de antigenemia por CMV, pero sin manifestaciones clínicas de enfermedad por CMV como gastroenteritis, neumonía, retinitis, hepatitis, encefalitis o cistitis. Los desenlaces evaluados fueron los cambios en la antigenemia por CMV (número de células infectadas por millón de leucocitos), la sobrevida global y la aparición de eventos adversos.

Se incluyeron un total de 320 pacientes, los que fueron en su mayoría varones (171, 53,4 %) con una mediana de edad de 45 años (rango: 15 a 72). El principal objetivo de la administración de foscarnet fue la terapia anticipada para la viremia por CMV en 248 pacientes (78 %). Por otra parte, 194 pacientes (61 %) presentaron antecedente de tratamiento con ganciclovir, de los cuales, 99 optaron por foscarnet debido a fracaso del tratamiento previo, mientras que 95 lo hicieron debido a eventos adversos relacionados, incluyendo a la mielosupresión. Para los fines del presente dictamen de ETS, 139

individuos (43,4 %) conformaron el grupo de pacientes que recibieron terapia anticipada por viremia por CMV con foscarnet y que habían recibido previamente ganciclovir. La mediana de la dosis de foscarnet en los pacientes que habían usado previamente ganciclovir fue de 91 mg/kg, y la duración de tratamiento tuvo una mediana de 17 días. En este grupo, 121 pacientes (87 %) mostraron una adecuada efectividad luego del tratamiento con foscarnet, definida como la negativización o reducción de la antigenemia. La sobrevida global de todos los pacientes que recibieron foscarnet fue del 34 % luego de una mediana de seguimiento de 3 años. Un total de 170 pacientes (53,1 %) fallecieron, y las principales causas de muerte fueron la recurrencia de enfermedad por CMV (n=47), sepsis bacteriana (n=27), la enfermedad injerto contra huésped (n = 25) y las infecciones fúngicas (n = 10).

En cuanto al perfil de seguridad, en la población total que recibió foscarnet (n = 320), se presentaron eventos adversos grado 3 o mayor según el sistema NCI-CTCAE²⁰, entre los que destacan: neutropenia (n = 27, 8,4 %), trombocitopenia (n = 26, 8,1 %), disfunción de médula ósea (n = 10, 3,1 %), alteraciones electrolíticas (n = 35, 10,9 %), alteraciones sensoriales (n = 4, 1,3 %), daño renal (n = 11, 3,4 %) y daño hepático (n = 10, 3,1 %). En pacientes que recibieron previamente ganciclovir (n = 198), un total de 56 pacientes (28 %) presentaron un evento adverso grado 3 o mayor. Adicionalmente, se reportaron dos casos (1 %) de pérdida de injerto, y no se registraron muertes atribuibles a eventos adversos asociados con foscarnet.

Respecto al análisis crítico, es importante resaltar que el diseño retrospectivo y no comparativo del estudio de Asakura et al., presenta limitaciones inherentes, como la imposibilidad de controlar variables de confusión. La ausencia de un grupo comparador impide establecer una relación de causalidad entre la intervención y los desenlaces evaluados. Por otra parte, se consideró un desenlace subrogado para evaluar la eficacia de la intervención. Si bien se reportó una mejoría en los valores de antigenemia en casi el 90 % de pacientes, estos hallazgos no necesariamente se traducen en una reducción de la progresión a enfermedad por CMV. Cabe destacar que, al emplear datos de una fuente secundaria, no se puede descartar la posibilidad de incurrir en sesgo de información. Esto se debe a que estos datos no fueron originalmente recolectados con el propósito del estudio, lo que podría afectar la validez de los resultados descritos. Adicionalmente, aunque se reportaron datos sobre la sobrevida global y eventos adversos, estos se expresaron en relación con el número total de pacientes con antecedente de uso de ganciclovir, incluyendo tanto a pacientes con viremia por CMV como a aquellos con enfermedad por CMV. Esta situación, sumada al diseño no comparativo del estudio, dificulta poder evaluar estos desenlaces en la población objetivo del presente dictamen. Por último, los autores no realizaron una declaración de conflictos de interés, ni tampoco informaron si alguna compañía farmacéutica participó

²⁰ Según el sistema del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE) un grado 3 implica eventos adversos severos, un grado 4, eventos adversos que amenazan la vida del paciente o generan discapacidad y un grado 5, la muerte relacionada con un evento adverso.

activamente en el estudio. En conjunto, estas importantes limitaciones metodológicas dificultan la generalización de los resultados a la población de interés para este dictamen.

En términos generales, las GPC incluidas emitieron recomendaciones dirigidas a nuestra población objetivo, sugiriendo estrategias de tratamiento que incluyeron la conversión a foscarnet o la optimización de ganciclovir, este último en casos de refractariedad. Es importante destacar que la evidencia que sustentó estas recomendaciones no incluyó estudios específicos ni comparativos en pacientes post TPH con viremia por CMV refractaria o con contraindicación para ganciclovir. En su lugar, se basaron en un ECA que evaluó la eficacia de foscarnet como tratamiento de primera línea, una serie de dos casos que describe la experiencia clínica de un centro especializado, y un estudio observacional no comparativo. Esto indica una discrepancia entre las recomendaciones emitidas y el sustento científico empleado para su formulación. A pesar de ello, ambas guías coinciden en recomendar la conversión a foscarnet en nuestra población objetivo. Esta situación refleja la necesidad de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar los desenlaces clínicos en estos pacientes.

Si bien los ECA de Reusser et al. y Moretti et al. evaluaron el uso de foscarnet frente a ganciclovir como tratamiento de primera línea, estas investigaciones proporcionan evidencia relevante sobre ambos medicamentos en un contexto comparativo. Estos ECA sugieren que estos fármacos podrían tener una eficacia similar en cuanto al control de la carga viral, la prevención de la progresión a enfermedad por CMV y la mortalidad, luego de un seguimiento de entre 6 meses y 1 año. Sin embargo, respecto al perfil de seguridad, uno de los ECA muestra que la incidencia de neutropenia y trombocitopenia severa fue significativamente mayor en la población tratada con ganciclovir. Debido a que un recuento bajo de neutrófilos y la asociación con otras citopenias pueden estar relacionadas con un posible rechazo del injerto celular, es probable que el grupo tratado con ganciclovir haya experimentado una mayor tasa de rechazo (Kharfan-Dabaja et al., 2021). En este contexto, continuar el tratamiento con ganciclovir podría empeorar el pronóstico de estos pacientes. Esto supondría la necesidad de administrar factores de crecimiento hematopoyético, un refuerzo adicional de progenitores hematopoyéticos, un segundo TPH bajo un nuevo régimen de acondicionamiento, o esperar una reconstitución inmune autóloga en el paciente (Rostami et al., 2024). Asimismo, en caso de optar por un nuevo TPH, mientras más prolongados sean los periodos de aplasia medular, mayores serían las tasas de mortalidad relacionada con el trasplante, debido al riesgo de infecciones oportunistas y hemorragias (Kharfan-Dabaja et al., 2021; Rostami et al., 2024). En ese sentido, aunque la evidencia sugiere que la eficacia de ganciclovir y foscarnet es similar, aquellos pacientes que reciban ganciclovir podrían tener una mayor tendencia a desarrollar ciertos eventos adversos que podrían derivar en la pérdida del injerto celular. Por lo tanto, considerando que continuar el tratamiento con ganciclovir podría incrementar el rechazo celular y, por ende, estaría contraindicado

en estos pacientes, la conversión a foscarnet podría ser una opción eficaz y con un perfil de seguridad aceptable.

Por su parte, el estudio de Asakura et al., a pesar de las limitaciones mencionadas anteriormente, sugiere que foscarnet podría ofrecer beneficios en términos de la negativización o reducción de la antigenemia por CMV en pacientes post TPH con viremia por CMV que presentan refractariedad o contraindicación para ganciclovir. Si bien el cambio en la antigenemia se considera un desenlace subrogado, este podría relacionarse con un mejor pronóstico en estos pacientes. Esto se fundamenta en lo reportado por un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 926 pacientes post TPH, mostró que contar con una carga viral entre 500 y 1000 UI/ml al momento del tamizaje se asoció con un mayor riesgo de muerte dentro de los primeros 60 días post TPH (HR²¹ ajustado 21,3; IC 95 % [5,9 a 76,6]). (Green et al., 2016) Este riesgo fue aún mayor en pacientes con una carga viral superior a 1000 UI/ml (HR ajustado 26,5; IC 95 % [10,3 a 68,0]). Adicionalmente, otro estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a 952 pacientes sometidos a TPH, mostró que aquellos que no lograron negativizar la viremia por CMV hasta el día 100 post TPH presentaron 2,65 veces el *hazard* de mortalidad en comparación con aquellos que sí controlaron la infección (HR ajustado: 2,65; IC 95 % [1,71 a 4,12]). (Stern et al., 2021) Dado que los pacientes con viremia por CMV refractaria a ganciclovir presentan un aumento constante de la carga viral a pesar de recibir terapia antiviral adecuada, esta condición podría incrementar el riesgo de mortalidad en la población objetivo. Este riesgo de fallecimiento podría elevarse aún más a medida que se incrementa la cantidad de ADN viral detectable en plasma. Adicionalmente, se ha reportado que la viremia por CMV está asociada con un mayor riesgo de pérdida de injerto celular (Rostami et al., 2024). Por lo tanto, a pesar de no contar con evidencia comparativa directa, la conversión a foscarnet podría representar una opción más beneficiosa para lograr el control de la viremia, la prevención de la pérdida del injerto, y la mejora de la supervivencia en pacientes post TPH con viremia por CMV que no han respondido a la terapia con ganciclovir.

En el contexto de EsSalud, actualmente los pacientes reciben ganciclovir como mejor terapia de soporte, a pesar de ser refractarios o de tener contraindicaciones a este fármaco. La evidencia encontrada presenta ciertas limitaciones metodológicas y, en algunos casos, no aborda específicamente a la población objetivo del presente dictamen. Sin embargo, esta evidencia sugiere que foscarnet podría ser una opción eficaz y con un perfil de seguridad aceptable para el manejo de la viremia por CMV tanto en pacientes que han fracasado previamente a ganciclovir como en aquellos que, a pesar de la eficacia del tratamiento, no pueden recibir ganciclovir debido al riesgo de pérdida del injerto celular y otros desenlaces negativos subsecuentes. Estos beneficios podrían incluir la prevención de la progresión a enfermedad por CMV, el control de la viremia, la prevención de la pérdida del injerto celular, y la mejora en la supervivencia de la población objetivo del presente dictamen.

²¹ Hazard ratio

En conclusión, con todo lo mencionado previamente se consideraron los siguientes aspectos: i) La infección por CMV en pacientes sometidos a TPH es una condición que, de no ser tratada, puede progresar a la enfermedad por CMV, la pérdida del injerto celular y una alta tasa de morbimortalidad. ii) Actualmente, en EsSalud, los pacientes reciben ganciclovir como mejor terapia de soporte, a pesar de ser refractarios o de tener contraindicaciones a este fármaco. iii) Las GPC incluidas recomiendan que en caso de refractariedad o contraindicación para ganciclovir cambiar a foscarnet, aunque basado en evidencia general que no incluye específicamente a pacientes refractarios o con contraindicación para ganciclovir. iv) La evidencia incluida que evalúa ambos medicamentos como tratamientos de primera línea, sugiere que foscarnet y ganciclovir tienen una eficacia similar. Sin embargo, ganciclovir podría presentar una mayor frecuencia de citopenias y la pérdida del injerto celular. Esto cobra relevancia para el contexto de pacientes post TPH con viremia por CMV refractario o con contraindicación para ganciclovir que requieren como alternativa a foscarnet. Además, la evidencia sugiere que foscarnet podría ofrecer beneficios en la negativización y reducción de la antigenemia por CMV en pacientes refractarios a ganciclovir. Estos resultados serían relevantes considerando que la viremia por CMV está asociada con un mayor riesgo de pérdida de injerto celular. v) En conjunto, foscarnet podría constituir una alternativa terapéutica adecuada para la población objetivo de la presente ETS en el contexto de EsSalud, dado que cuenta con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, se requiere un estricto monitoreo de seguridad mediante farmacovigilancia.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso de foscarnet en pacientes adultos post trasplante de progenitores hematopoyéticos con viremia por citomegalovirus refractaria o con contraindicación para ganciclovir, según lo establecido en el Anexo N°1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Asimismo, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Allaw, F., Haddad, S., & Zakhour, J. (2023). Management of cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplants. *International journal of antimicrobial agents*, 62(2). <https://doi.org/10.1016/J.IJANTIMICAG.2023.106860>
- Asakura, M., Ikegame, K., Yoshihara, S., Taniguchi, S., Mori, T., Etoh, T., Takami, A., Yoshida, T., Fukuda, T., Hatanaka, K., Kanamori, H., Yujiri, T., Atsuta, Y., Sakamaki, H., Suzuki, R., & Ogawa, H. (2010). Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after

- allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor. *International journal of hematology*, 92(2), 351–359. <https://doi.org/10.1007/S12185-010-0657-Y>
- Balassa, K., Danby, R., & Rocha, V. (2019). Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *British journal of hospital medicine (London, England : 2005)*, 80(1), 33–39. <https://doi.org/10.12968/HMED.2019.80.1.33>
- Dirección General de Medicamentos, I. y D. (2024). *Signifor LAR*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2021/EE03834_FT_V01.pdf
- Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. (2024). *Consulta Fichas Técnicas de Especialidades Farmacéuticas. Foscavir. Foscarnet 6000mg/25mL*. https://www.digemid.minsa.gob.pe/Archivos/FichasTécnicas/EspecialidadesFarmaceuticas/2023/EE11928_FT_V01.pdf
- El Chaer, F., Shah, D. P., & Chemaly, R. F. (2016). How I treat resistant cytomegalovirus infection in hematopoietic cell transplantation recipients. *Blood*, 128(23), 2624–2636. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2016-06-688432>
- Emery, V., Zuckerman, M., Jackson, G., Aitken, C., Osman, H., Pagliuca, A., Potter, M., Peggs, K., & Clark, A. (2013). Management of cytomegalovirus infection in haemopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology*, 162(1), 25–39. <https://doi.org/10.1111/BJH.12363>
- Food and Drug Administration. (2024). *FOSCAVIR*. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020068s017lbl.pdf
- Green, M. L., Leisenring, W., Xie, H., Mast, T. C., Cui, Y., Sandmaier, B. M., Sorrow, M. L., Goyal, S., Özkök, S., Yi, J., Sahoo, F., Kimball, L. E., Jerome, K. R., Marks, M. A., & Boeckh, M. (2016). Cytomegalovirus viral load and mortality after haemopoietic stem cell transplantation in the era of pre-emptive therapy: a retrospective cohort study. *The Lancet. Haematology*, 3(3), e119–e127. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(15\)00289-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(15)00289-6)
- Hakki, M., Aitken, S. L., Danziger-Isakov, L., Michaels, M. G., Carpenter, P. A., Chemaly, R. F., Papanicolaou, G. A., Boeckh, M., & Marty, F. M. (2021). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3-Prevention of Cytomegalovirus Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplantation and cellular therapy*, 27(9), 707–719. <https://doi.org/10.1016/J.JTCT.2021.05.001>
- Jakharia, N., Howard, D., & Riedel, D. J. (2021). CMV Infection in Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Prevention and Treatment Strategies. *Current treatment options in infectious diseases*, 13(3), 123–140. <https://doi.org/10.1007/S40506-021-00253-W>
- Kharfan-Dabaja, M. A., Kumar, A., Ayala, E., Aljurf, M., Nishihori, T., Marsh, R., Burroughs, L. M., Majhail, N., Al-Homsi, A. S., Al-Kadhimi, Z. S., Bar, M., Bertaina, A., Boelens, J. J., Champlin, R., Chaudhury, S., DeFilipp, Z., Dholaria, B., El-Jawahri, A., Fanning, S., Carpenter, P. A. (2021). Standardizing Definitions of Hematopoietic Recovery, Graft Rejection, Graft Failure, Poor Graft Function, and Donor Chimerism in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: A Report on Behalf of the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Transplantation and cellular therapy*, 27(8), 642–649. <https://doi.org/10.1016/J.JTCT.2021.04.007>
- Ljungman, P., Chemaly, R. F., Khawaya, F., Alain, S., Avery, R., Badshah, C., Boeckh, M., Fournier, M., Hodowanec, A., Komatsu, T., Limaye, A. P., Manuel, O., Natori, Y.,

- Navarro, D., Pikis, A., Razonable, R. R., Westman, G., Miller, V., Griffiths, P. D., ... Wolf, D. (2024). Consensus Definitions of Cytomegalovirus (CMV) Infection and Disease in Transplant Patients Including Resistant and Refractory CMV for Use in Clinical Trials: 2024 Update From the Transplant Associated Virus Infections Forum. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 79(3). <https://doi.org/10.1093/CID/CIAE321>
- Ljungman, P., de la Camara, R., Robin, C., Crocchiolo, R., Einsele, H., Hill, J. A., Hubacek, P., Navarro, D., Cordonnier, C., & Ward, K. N. (2019). Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet. Infectious diseases*, 19(8), e260–e272. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30107-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30107-0)
- Moretti, S., Zikos, P., Van Lint, M. T., Tedone, E., Occhini, D., Gualandi, F., Lamparelli, T., Mordini, N., Berisso, G., Bregante, S., Bruno, B., & Bacigalupo, A. (1998). Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study. *Bone marrow transplantation*, 22(2), 175–180. <https://doi.org/10.1038/SJ.BMT.1701302>
- Reusser, P., Einsele, H., Lee, J., Volin, L., Rovira, M., Engelhard, D., Finke, J., Cordonnier, C., Link, H., & Ljungman, P. (2002). Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 99(4), 1159–1164. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.V99.4.1159>
- Rostami, T., Rostami, M. R., Mirhosseini, A. H., Mohammadi, S., Nikbakht, M., Alemi, H., Khavandgar, N., Rad, S., Janbabai, G., Mousavi, S. A., Kiumarsi, A., & Kasaeian, A. (2024). Graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric patients with acute leukemia: autologous reconstitution or second transplant? *Stem cell research & therapy*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/S13287-024-03726-Z>
- Stern, A., Su, Y., Dumke, H., Fang, J., Tamari, R., Jakubowski, A., Cho, C., Giralt, S., Perales, M. A., & Papanicolaou, G. A. (2021). Cytomegalovirus Viral Load Kinetics Predict Cytomegalovirus End-Organ Disease and Mortality After Hematopoietic Cell Transplant. *The Journal of infectious diseases*, 224(4), 620–631. <https://doi.org/10.1093/INFDIS/JIAB212>
- Yong, M. K., Shigle, T. L., Kim, Y. J., Carpenter, P. A., Chemaly, R. F., & Papanicolaou, G. A. (2021). American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplantation and cellular therapy*, 27(12), 957–967. <https://doi.org/10.1016/J.JTCT.2021.09.010>

VIII. ANEXOS

Anexo N.º 1. Condiciones de Uso

El paciente considerado para recibir foscarnet debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/condición de salud	Pacientes adultos post trasplante de progenitores hematopoyéticos con viremia por citomegalovirus refractaria** o con contraindicación*** para ganciclovir
Grupo etario	18 años o más
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	3 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el tratamiento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Pacientes sometidos previamente a trasplante de progenitores hematopoyéticos con diagnóstico laboratorial de viremia por citomegalovirus (CMV). - Reporte de refractariedad** o contraindicación*** para ganciclovir. - Ausencia de contraindicación[¶] de uso de foscarnet, según lo estipulado en el inserto del medicamento aprobado por DIGEMID^º.
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N.º 7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica[£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM^²) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia[†] del centro asistencial, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica[§]. - Otros según información de la etiqueta del producto.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de hematología o infectología.

** Refractariedad a ganciclovir: Aumento mayor a 1 log 10 (10 veces) en los niveles de ADN de CMV en sangre o plasma luego de al menos 14 días de terapia anticipada con ganciclovir.

*** Hipersensibilidad al principio activo y/o excipientes, intolerancia al fármaco o la presencia de una o más citopenias (Recuento absoluto de neutrófilos < 500 células/mm³, hemoglobina < 8 g/dl o plaquetas < 25000/mm³), o de otras según ficha técnica de DIGEMID, y/o la presencia de un gen de resistencia a ganciclovir.

¶ Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

£ Respuesta clínica: prendimiento de injerto celular, evolución de carga viral, y/o progresión de enfermedad por CMV.

§ Falta de respuesta clínica según el prendimiento de injerto celular, la evolución de la carga viral, y/o progresión de enfermedad por CMV

§ El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información, la cual puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

º DIGEMID: Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas.

² RAM: reacción adversa medicamentosa.

Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda para PubMed

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 10 de octubre de 2024		
Estrategia	#1	(Cytomegalovirus[Mesh] OR Cytomegalovirus Infections[Mesh] OR Cytomegalovir*[tiab] OR Herpesvirus 5[tiab] OR HHV5[tiab] OR CMV[tiab] OR Salivary-Gland Virus[tiab]) AND (Foscarnet[Mesh] OR Foscarnet[tiab] OR Phosphonoformic Acid[tiab] OR Phosphonoformat*[tiab] OR Foscavir[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	127

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda para Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 10 de octubre de 2024		
Estrategia	#1	MH Cytomegalovirus	73
	#2	MH Cytomegalovirus Infections	53
	#3	Cytomegalovir*:ti,ab,kw	2677
	#4	Herpesvirus-5:ti,ab,kw	1
	#5	HHV5:ti,ab,kw	0
	#6	CMV:ti,ab,kw	2304
	#7	(Salivary-Gland NEAR/1 Virus):ti,ab,kw	2
	#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	3460
	#9	MH Foscarnet	8
	#10	Foscarnet:ti,ab,kw	191
	#11	(Phosphonoformic NEAR/1 Acid):ti,ab,kw	0
	#12	Phosphonoformat*:ti,ab,kw	6
	#13	Foscavir:ti,ab,kw	8
	#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	196
	#15	#8 AND #14	148

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda para LILACS

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 10 de octubre de 2024		
Estrategia	#1	((mh:(cytomegalovirus) OR mh:(cytomegalovirus infections) OR (cytomegalovir*) OR (citomegalovirus) OR (herpesvirus 5) OR (hhv5) OR (cmv) OR (salivary-gland virus) OR (vírus da glândula salivar) OR (virus de la glándula salival)) AND (mh:(foscarnet) OR (foscarnet) OR (phosphonoformic acid) OR (acido fosfonofórmico) OR (phosphonoformat*) OR (fosfonofórmico) OR (foscavir))) AND (db:("LILACS"))	23