

Determinación de un *cut-off* de carga viral para terapia anticipada en receptores de trasplante hepático con riesgo intermedio para Citomegalovirus

Jimena Prieto^{1,2*} , Luciana Noble² , Martín López^{1,2} , Ana Fernández¹ , Josefina Torielo³ ,
Julio Medina^{1,2} 

¹Centro Nacional de Trasplante Hepático, Montevideo, Uruguay

²Unidad Académica de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, Universidad de la República Oriental del Uruguay, Montevideo, Uruguay

⁴Hospital Central de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay

Fecha de recepción: 03-06-2025

Fecha de aceptación: 23-08-2025

*Correspondencia: Jimena Prieto. jimeprieto78@gmail.com

Resumen

El citomegalovirus (CMV) constituye una causa importante de morbilidad en receptores de trasplante hepático (TH), especialmente en aquellos con riesgo intermedio, definidos como seropositivos que no reciben inducción con agentes depletores de linfocitos. En este grupo, la estrategia de terapia anticipada basada en monitoreo virológico permite iniciar tratamiento antiviral de forma precoz. Sin embargo, su eficacia depende de establecer un umbral óptimo de carga viral que oriente la intervención.

El objetivo de este estudio fue determinar el punto de corte óptimo de carga viral plasmática de CMV para iniciar terapia anticipada en receptores de TH con riesgo intermedio en el Centro Nacional de Trasplante Hepático (CENATH), Montevideo, Uruguay. Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico, que incluyó receptores seropositivos de TH o trasplante hepatorenal sin uso de timoglobulina, trasplantados entre enero de 2017 y junio de 2024. Se analizaron 173 episodios de viremia en 143 pacientes, mediante PCR cuantitativa en plasma. Se utilizó el análisis ROC y el índice de Youden para determinar el *cut-off* óptimo.

La progresión a enfermedad por CMV se documentó en 3 casos (1,9%), todos con cargas virales >2.595 UI/ml. Los pacientes con enfermedad presentaron cargas significativamente más elevadas (media: 21.800 vs. 1.373 UI/ml; $p < 0,05$). El análisis ROC arrojó un AUC de 0,986 (IC 95%: 0,967–1,000). El umbral de 2.595 UI/ml presentó una sensibilidad del 100% y especificidad del 86,4%.

Este valor mostró un excelente rendimiento para guiar la terapia anticipada, optimizando el uso de antivirales. Una validación prospectiva está en curso.

Palabras clave: Citomegalovirus. Trasplante hepático. Viremia. Terapia anticipada. Carga viral. Curva ROC.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones virales más frecuentes y de mayor impacto en receptores de trasplante hepático (TH), representando una causa relevante de morbimortalidad en esta población.

Su incidencia varía entre un 30% a 80%, dependiendo del riesgo inmunológico, y su espectro clínico abarca desde infección asintomática hasta enfermedad invasiva, con compromiso orgánico, siendo la hepatitis y la enterocolitis las manifestaciones más comunes¹⁻³.

El riesgo de desarrollar infección o enfermedad por CMV está determinado por diversos factores. Los pacientes considerados de alto riesgo son los receptores seronegativos (R-) que reciben órganos de donantes seropositivos (D+), así como aquellos que reciben inmunosupresión con agentes depletos de linfocitos, como la globulina antitimocítica, en quienes la incidencia de enfermedad puede alcanzar aproximadamente el 50%³. En contraste, los receptores seropositivos (R+) que no reciben inmunosupresores depletos presentan un riesgo intermedio, con una tasa de enfermedad generalmente inferior al 10% debido a su inmunidad preexistente²⁻⁷.

Para prevenir las complicaciones por CMV, los programas de trasplante han adoptado dos estrategias principales: profilaxis universal y terapia anticipada. La profilaxis universal, generalmente administrada a pacientes de alto riesgo, consiste en administrar antivirales independientemente de la detección de replicación viral. Si bien esta estrategia ha demostrado eficacia, con reducción de la incidencia de enfermedad por CMV, presenta desventajas como toxicidad a largo plazo, costos elevados y riesgo de resistencia antiviral².

La terapia anticipada, utilizada principalmente en pacientes de riesgo intermedio, se basa en la monitorización periódica de la carga viral mediante PCR cuantitativa en plasma o sangre, iniciando tratamiento antiviral al superar un *cut-off* específico, con el objetivo de prevenir la progresión a enfermedad clínica. Esta estrategia permite optimizar el uso de antivirales, evitando su administración innecesaria y reduciendo costos, pero su implementación requiere infraestructura adecuada para una monitorización virológica constante. Además, su eficacia depende de definir un punto de corte adecuado, lo que sigue siendo un desafío, ya que no existe consenso universal y las guías internacionales sugieren valores variables⁴⁻⁸.

A lo largo de los años, distintos *cut-off* han sido propuestos para guiar la terapia anticipada en receptores de TH. En 2013, Martín-Gandulet al.⁹ validaron un *cut-off* de 3.893 UI/ml (2.600 copias/ml) en receptores seropositivos sin tratamiento con globulina antitimocítica. Sin embargo, cada centro debe validar sus propios parámetros, ya que los valores pueden variar según las características de la población y la metodología utilizada para la cuantificación viral.

En el Centro Nacional de Trasplante Hepático en Montevideo, la carga viral de CMV en receptores seropositivos sin tratamiento con antitimocíticos se cuantifica mediante PCR en tiempo real, expresada en Unidades Internacionales por mililitro (UI/ml). Basado en datos locales, desde antes de 2017 se estableció un *cut-off* de 1.500 UI/ml para definir el inicio de la terapia

anticipada. Sin embargo, este punto de corte no había sido previamente evaluado, por lo que se consideró necesario su análisis para determinar un *cut-off* ajustado a la población estudiada.

Objetivo

Determinar el punto de corte óptimo de carga viral mediante PCR cuantitativa en plasma para iniciar terapia anticipada en receptores de trasplante hepático con riesgo intermedio para CMV (receptores seropositivos que no hayan recibido timoglobulina como parte de la terapia de inducción).

Materiales y métodos

Diseño del estudio: Estudio observacional, retrospectivo, realizado en un centro único de trasplante hepático.

Población

Período de estudio: La fase retrospectiva abarcó desde el 1 de enero de 2017 hasta el 30 de junio de 2024.

Criterios de inclusión: todos los pacientes receptores de trasplante hepático o hepatorenal seropositivos para CMV, que no hayan recibido en la inducción anticuerpos antitimocíticos y en los que se haya optado por una estrategia anticipada con cargas virales detectables.

Criterios de exclusión: todos los receptores seronegativos que tienen un donante seropositivo para CMV y aquellos receptores seropositivos que recibieron anticuerpos anti-timocíticos

Definiciones¹⁰⁻¹²

Definiciones operativas

Infección por CMV: Identificación de replicación viral de CMV o ADN de CMV en cualquier fluido corporal o tejido al margen de que el paciente tenga síntomas o no.

Infección asintomática por CMV: La detección de replicación del CMV en ausencia de signos o síntomas.

Enfermedad por CMV: Presencia de infección por CMV asociada a signos y síntomas clínicos. Puede presentarse como síndrome viral o enfermedad con compromiso visceral (hepatitis, neumonitis, colitis, etc.).

Cut-off de CMV: valor de carga viral de CMV establecido como punto de corte para iniciar tratamiento antiviral previo al inicio de síntomas. *Cut-off* de CMV establecido por el centro para inicio de terapia antiviral: 1.500 UI/ml.

Alto riesgo: receptores seronegativos para CMV (R-) que reciben un injerto de un donante seropositivo (D+), y pacientes que reciben drogas inmunosupresoras

depletoras de los linfocitos, como son las globulinas antitímocíticas o altas dosis de otros inmunosupresores de mantenimiento, independientemente de su estado serológico.

Riesgo intermedio: receptores seropositivos que no reciben drogas depletoras de linfocitos.

Profilaxis universal: consiste en la realización de profilaxis con tratamiento antiviral en pacientes de alto riesgo (D+ R-). En nuestro centro, se utiliza Ganciclovir 5 mg/kg/día y posteriormente se rota a Valganciclovir 900 mg/día hasta completar 3 meses postrasplante, pudiendo prolongarse hasta 6 meses si se utilizan globulinas antitímocíticas. Al finalizar el tratamiento, se continúa el control con cargas virales mensuales hasta el año postrasplante.

Profilaxis selectiva: consiste en la realización de profilaxis con tratamiento antiviral en trasplantados que reciben globulinas antitímocíticas independientemente de su estatus serológico. En este grupo, se utiliza Ganciclovir 5 mg/kg/día iv y posteriormente se rota a Valganciclovir 900 mg/día vía oral hasta completar los 3 meses postrasplante. Al finalizar el tratamiento, se continúa el control con cargas virales mensuales hasta el año.

Estrategia anticipada: se aplica en trasplantados de riesgo intermedio. Consiste en la monitorización con carga viral de CMV de forma semanal hasta el tercer mes, quincenal desde el tercer mes al sexto mes, y mensual hasta completar el año postrasplante. Se inicia el tratamiento antiviral cuando la carga viral supera el valor de *cut-off* de CMV, con Valganciclovir 900 mg vía oral cada 12 horas, con un mínimo de 14 días de tratamiento y hasta obtener dos cargas virales consecutivas negativas.

Procedimientos

Las muestras de plasma fueron analizadas mediante PCR cuantitativa utilizando el estándar internacional de la OMS para la conversión de copias/ml a UI/ml. Los pacientes fueron monitoreados regularmente durante el primer año postrasplante.

Se incluyeron todos los pacientes receptores de trasplante hepático (TH) y hepatorenal durante el período del 1 de enero de 2017 al 30 de junio de 2024 que hayan tenido al menos una determinación con carga viral de CMV detectable mediante RT-PCR antes del inicio de terapia antiviral. Cada episodio de replicación se consideró un evento. Una vez identificados todos los eventos con los valores de las cargas virales, se realizó una curva ROC para analizar el valor de corte con mayor sensibilidad y especificidad para el inicio de terapia antiviral.

En esta cohorte, los pacientes que presenten replicación viral igual o superior a 1.500 U/ml, según el protocolo de nuestro centro, iniciaron terapia antiviral. La duración del tratamiento antiviral se realizó por un mínimo de dos semanas, con control de carga viral semanal, y hasta contar con al menos dos cargas virales indetectables.

Una vez que se determinó el valor de corte de CMV, se inició la fase prospectiva del estudio para la validación del mismo.

Análisis estadístico

Para determinar el punto de corte óptimo de la carga viral para la iniciación de la terapia anticipada, se realizó un análisis de la curva ROC utilizando el software SPSS versión 23. En este análisis, se evaluaron múltiples *cut-off* es de carga viral, y se aplicó el índice de Youden como criterio principal para identificar el valor que optimiza el equilibrio entre la detección de verdaderos positivos y la minimización de falsos positivos. De esta forma, se seleccionó el *cut-off* que maximizaba dicho índice, asegurando que la estrategia de terapia anticipada ofreciera un alto poder discriminatorio en la predicción de la progresión a enfermedad por CMV.

Resultados

Se incluyeron un total de 143 pacientes sometidos a trasplante hepático, con un total de 173 episodios de viremia para CMV. En la **Tabla 1** se presentan las características generales de la población estudiada, incluyendo edad promedio, sexo y tipo de trasplante realizado.

Tabla 1. Generalidades de la población receptora de trasplante hepático incluidos en el trabajo. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024. (n = 143 pacientes).

	N° (%)
Pacientes incluidos	143*
Sexo masculino	82 (57,3)
Edad (media)	49,4
Órgano trasplantado	
Hígado	143 (100)
Hígado-riñón	0
Infección/Enfermedad por CMV	
Episodios de infección por CMV total	173
Episodios de infección asintomática > 1.500**	44
Enfermedad por CMV	3

*Total de pacientes trasplantados en el periodo de estudio n= 155. Se excluyeron por ser de alto riesgo n= 12. De los cuales, 5 pacientes habían recibido timoglobulina y 7 pacientes era D+/R-.

**Estos pacientes son los que reciben antiviral preventivo, ya que superan el punto de corte establecido.

Tabla 2. Distribución de la carga viral de CMV en receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024 (n = 173).

Valor de carga viral	N° (%)
< 1.000	117 (67,6)
1.000 - 2.000	20 (11,6)
2.001 - 10.000	29 (16,8)
> 10.000	7 (4,0)
Total	173 (100)

Tabla 3. Relación entre carga viral >1.500 UI/ml y presentación clínica en receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024. (n = 173).

Carga viral	Presentación clínica		Total
	Infección	Enfermedad	
≥ 1.500	41	3	44
< 1.500	129	0	129
Total	170	3	173

La distribución de los valores observados fue la siguiente: el 67,6% de los pacientes se ubicó en el rango <1.000, el 11,6% entre 1.000-2.000, el 16,8% entre 2.001-10.000, y el 4% presentó valores superiores a 10.000. Este dato se objetiva en la **Tabla 2**.

En la **Tabla 3**, se detalla la incidencia de enfermedad por CMV en los pacientes con viremia, reportándose un total de 3 casos (1,9%). En todos los casos de progresión a enfermedad por CMV, las cargas virales superaron los 1.500 UI/ml.

Las características de los episodios de viremia y su relación con los valores de carga viral también se resumen en la **Figura 1**, donde se estratificaron los valores de carga viral en diferentes rangos para analizar su distribución en la cohorte.

La media del valor de carga viral de los pacientes con enfermedad (21.800 UI/ml) vs. aquellos que no la presentaron (1.373 UI/ml (fue estadísticamente significativa (p<0,05).

El análisis de la curva ROC se realizó para evaluar la capacidad discriminativa de la carga viral en la predicción de la progresión a enfermedad por CMV. Se analizaron varios *cut-off*, obteniéndose un AUC de 0,986 (IC 95%: 0,967–1,000) que respalda el desempeño del marcador. Entre los *cut-off* evaluados, se consideraron los valores de 1.958, 2.243 y 2.595 UI/mL. El punto de corte de 2.595 UI/mL fue seleccionado debido a que optimizaba la sensibilidad (100%) y mantenía una especificidad aceptable (86,4%), lo que garantiza la detección temprana sin incurrir en un número excesivo de falsos positivos. La **Figura 2** ilustra esta comparación y en la **Tabla 4** se incluyen los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN).

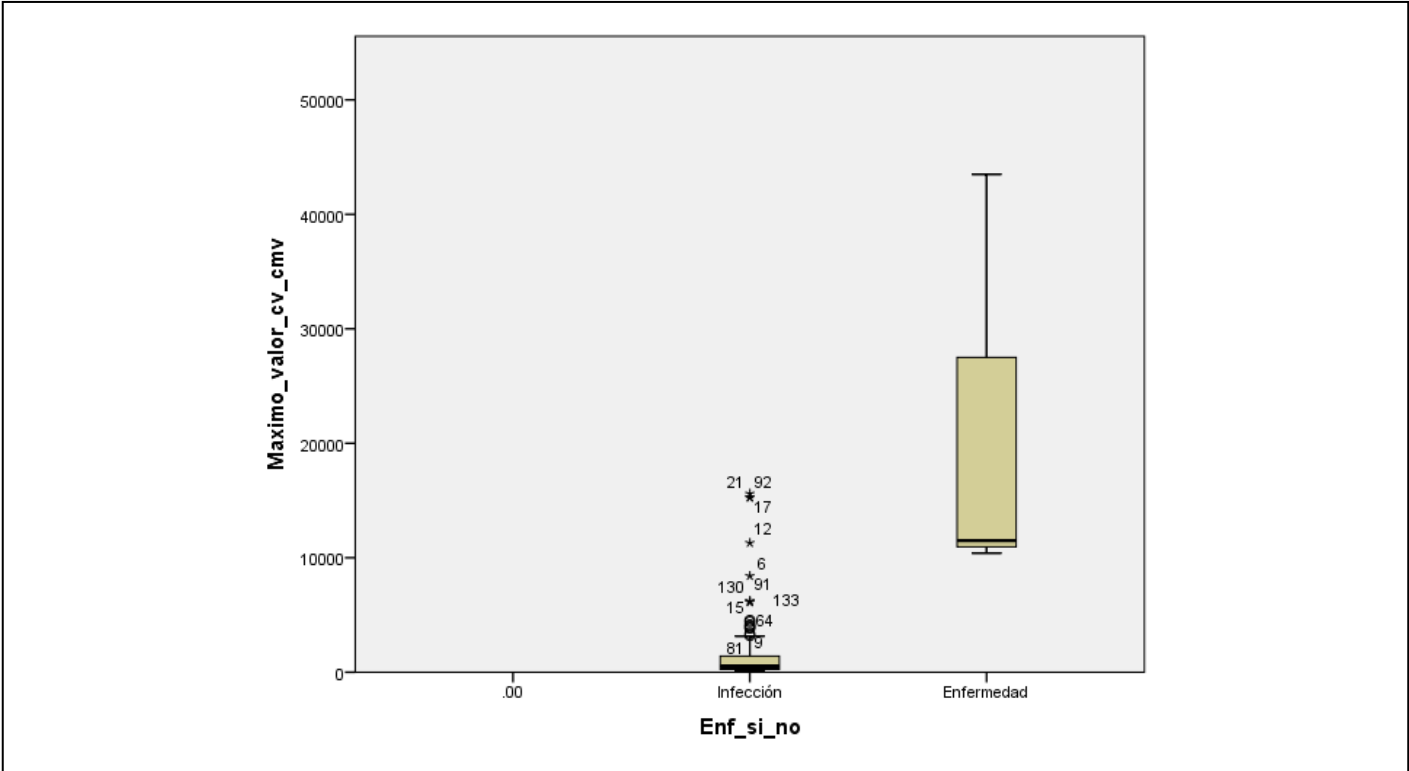


Figura 1. Distribución de valores de carga viral agrupados de acuerdo con la presentación clínica de CMV en receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024. (n = 173 episodios de replicación viral).

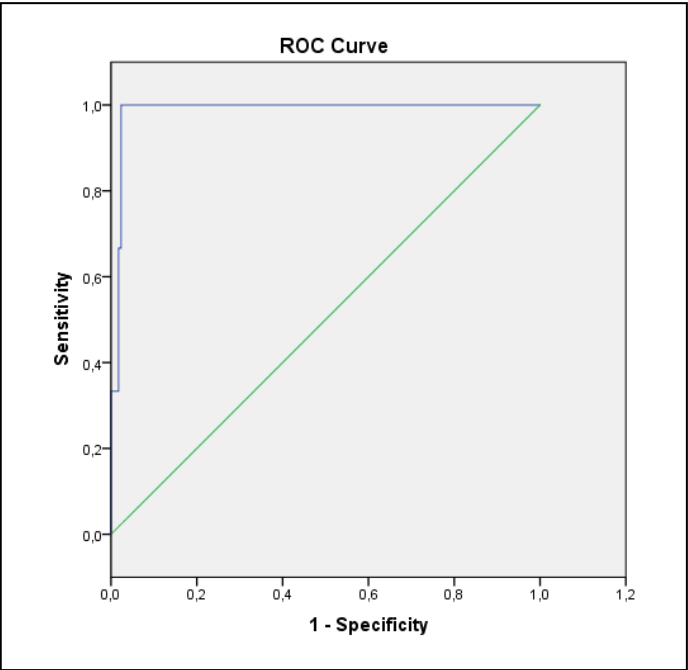


Figura 2. Curva ROC para la determinación del punto de corte óptimo de carga viral en la predicción de enfermedad por CMV en receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024. (n =173).

Discusión

Este estudio identificó un *cut-off* de 2.595 UI/mL como el valor óptimo de carga viral para indicar terapia anticipada en receptores de trasplante hepático con riesgo intermedio para citomegalovirus (CMV). Este punto de corte presentó un excelente rendimiento diagnóstico, con una sensibilidad del 100%, especificidad del 86,4% y un área bajo la curva (AUC) de 0,986. Estos resultados reflejan una alta capacidad discriminativa para detectar, de forma temprana, los casos con riesgo real de progresión a enfermedad clínica, minimizando al mismo tiempo el inicio innecesario de tratamiento antiviral.

Nuestros hallazgos son consistentes con los de Martín-Gandul et al.⁹, quienes propusieron un *cut-off* de 3.893 UI/mL en una población comparable. Aunque los valores difieren ligeramente, ambos se sitúan en rangos clínicamente aceptables y expresados en Unidades Internacionales (UI/mL), lo que facilita la comparación

entre centros y contribuye a la estandarización progresiva de criterios diagnósticos y terapéuticos.

La baja tasa de progresión a enfermedad (1,9%) observada en esta cohorte concuerda con datos históricos del mismo centro, 3% en 2017¹³; así como con estudios internacionales, como el de Limaye et al.¹⁴, que reportan incidencias de hasta 4% en poblaciones de riesgo intermedio. De forma complementaria, Hakimi et al.⁵ demostraron que la enfermedad por CMV en receptores de órganos sólidos se asocia a un incremento del riesgo de rechazo, pérdida del injerto, mayor mortalidad hospitalaria y costos asistenciales elevados. Estos datos subrayan la importancia de estrategias preventivas efectivas y adaptadas al perfil de riesgo de cada paciente.

Asimismo, se evidenció que los pacientes que no desarrollaron enfermedad presentaron cargas virales significativamente más bajas que aquellos que sí la desarrollaron (media: 1.373 vs. 21.800 UI/mL; $p < 0,05$), hallazgo que coincide con reportes previos tanto de nuestro grupo como de autores como Chen Ju et al.¹⁵, y refuerza el valor pronóstico de la cuantificación virológica.

La asociación entre viremias elevadas y peores desenlaces clínicos ha sido ampliamente documentada^{16,17}. En este sentido, McBride et al.¹⁸ reportaron que los receptores D+/R- con cargas virales altas presentaron una mayor incidencia de enfermedad severa (32% en trasplante renal y 54% en hepático), así como una mayor mortalidad asociada (10% y 26%, respectivamente), con un AUC de hasta 0,824 para la predicción de muerte. Estos hallazgos subrayan la necesidad de establecer puntos de corte que permitan intervenciones capaces de equilibrar dos objetivos fundamentales: prevenir la progresión de la enfermedad y evitar tratamientos innecesarios.

En nuestra cohorte, el *cut-off* previamente utilizado de 1.500 UI/mL condujo al inicio de terapia antiviral en el 24% de los casos, sin que estos pacientes desarrollaran enfermedad, lo que sugiere un sobre tratamiento evitable. El nuevo punto de corte propuesto surge, por tanto, como una herramienta más precisa, ajustada al contexto clínico y epidemiológico de nuestra población, y capaz de reducir la exposición innecesaria a

Tabla 4. Desempeño diagnóstico de distintos *cut-off* de carga viral de CMV en el análisis ROC en receptores de trasplante hepático. Programa Nacional de Trasplante Hepático - Uruguay. Período 2017-2024. (n = 173).

Punto de corte (UI/ml)	Especificidad (%)	Sensibilidad (%)	VPP (%)	VPN (%)
1.958	80,5	100	8,8	100
2.243	82	100	9,3	100
2.595	86,4	100	11	100

valganciclovir y sus efectos adversos, como la toxicidad hematológica, la selección de cepas resistentes y el aumento de los costos institucionales¹⁹.

Actualmente, se encuentra en marcha una fase prospectiva destinada a validar este *cut-off*. Su eventual incorporación a los protocolos institucionales permitirá afinar las decisiones terapéuticas, armonizar estrategias entre centros y contribuir al desarrollo de criterios homogéneos y basados en evidencia para el manejo del CMV en el trasplante hepático.

Las principales limitaciones del presente estudio incluyen su diseño retrospectivo, la heterogeneidad de los esquemas inmunosupresores empleados y la no aplicabilidad de los resultados a poblaciones de alto riesgo, como los receptores seronegativos o aquellos que recibieron inmunosupresión con globulina anti-timocítica. Sin embargo, la homogeneidad del grupo analizado, la sistematización del monitoreo virológico y el tamaño de la cohorte fortalecen la validez de los hallazgos.

La publicación de estos resultados aporta evidencia local relevante, que contribuirá a mejorar la optimización del manejo del CMV en trasplante hepático y facilitará el proceso de estandarización clínica de los *cut-off* utilizados en la práctica asistencial.

Conclusión

El valor de corte de 2.595 UI/ml mostró un excelente desempeño para guiar la terapia anticipada en receptores de TH con riesgo intermedio, permitiendo optimizar el uso de antivirales y evitar sobretratamientos. Una fase prospectiva está en curso para validar su aplicabilidad clínica e integrar este *cut-off* en los protocolos institucionales.

Financiamiento

El presente estudio no ha recibido ningún tipo de financiación.

Normas éticas

Fue aprobado por el Comité de Ética y Científico de Investigación en seres humanos de la Dirección de Sanidad de las Fuerzas Armadas con fecha 26/8/24.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio no se encuentra disponible.

Contribución de autoría

Jimena Prieto: concepción, ejecución, discusión y redacción del artículo científico.

Luciana Noble: concepción, ejecución, discusión y redacción del artículo científico.

Martín López: concepción, ejecución, discusión y redacción del artículo científico.

Ana Fernández: ejecución del artículo científico.

Josefina Toriello: discusión del artículo científico.

Julio Medina: concepción y discusión del artículo científico.

Aprobado por el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay.

Referencias

- San Juan R, Fortún J, Montejó M, Varo Pérez E. Trasplante hepático. En: Aguado García JM, editor. Infecciones en pacientes trasplantados. 3a ed. España: Elsevier; 2009. p. 473-489.
- Britt W. Citomegalovirus. En: Mandell GL, Douglas RM, Bennett JE, editores. Enfermedades infecciosas: Principios y Práctica. Elsevier; 2021. p. 1857-71.
- Grossi PA, Peghin M. Recent advances in CMV infection management in SOT. Curr Opin Organ Transplant. 2024; 29(2):131-7.
- Mainardi V. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. Rev Med Urug 2020; 36(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.29193/RMU.36.4.2>
- Mainardi V, Menéndez J, Valverde M, San Martín G, Prieto J, Noceti O, et al. Resultados del Programa Nacional de Trasplante Hepático del Uruguay a 10 años de su inicio. Rev Méd Urug. 2020; 36(4):4-36. Disponible en: <https://doi.org/10.29193/rmu.36.4.2>.
- Hakimi Z. Burden of CMV disease in SOT recipients: a national matched cohort. Transpl Infect Dis. 2017; 19(5).
- Cervera C, Gurguí M, Lumbreras C. Factores de riesgo de la enfermedad por citomegalovirus en el receptor de un trasplante de órgano sólido. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29:11-7. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x\(11\)70051-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0213-005x(11)70051-9)
- Raval AD, Kistler KD, Tang Y, Murata Y, Snyderman DR. Epidemiology, risk factors, and outcomes associated with cytomegalovirus in adult kidney transplant recipients: A systematic literature review of real-world evidence. Transpl Infect Dis. 2021; 23(2): e13483. Disponible en: <http://doi.org/10.1111/tid.13483>
- Prieto J, Firpo A, López M, Medina J. Infección por citomegalovirus en el primer año post-trasplante hepático y hepato-renal, en pacientes con riesgo intermedio. Rev Chilena Infectol. 2025; 42(2). Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0716-10182025000200114>
- Martín-Gandul C, Pérez-Romero P, Sánchez M, Bernal G, Suárez G, Sobrino M, et al. Determination, validation and standardization of a CMV DNA cut-off value in plasma for preemptive treatment of CMV infection in solid organ transplant recipients at lower risk for CMV infection. J Clin Virol. 2013; 56(1):13-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2012.09.017>
- Kotton CN. The third international consensus guidelines on CMV in SOT. Transplantation. 2018; 102(6):900-31.
- Razonable RR, Humar A. CMV in solid organ transplant recipients: Guidelines of the AST ID Community of Practice. Clin Transplant. 2019; 33(9): e13512.
- Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Universidad de la República. Protocolo de trasplante hepático. Montevideo: UdelAR; 2023. Disponible en: <https://www.infectologia.edu.uy/index>.

- php?option=com_k2&view=item&task=download&id=620_d94a4773fdac82f1e43d8d91ca094616&Itemid=398&lang=es [Consulta: 19 May 2025]
14. Prieto J, Masllorens A, Ardao G, Machado V, López M, Gerona S, et al. Optimización del diagnóstico de hepatitis por citomegalovirus en receptores de trasplante hepático: diez años de experiencia. *Rev Chilena Infectol.* 2020; 37(5):531–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000500531>
 15. Limaye AP. Prevention, diagnosis, and management of CMV infection in transplantation. *Clin Microbiol Rev.* 2020;34(1):e00043-62.
 16. Jun C-H, Kim S-H, Kim J, Kim KM, Lee JW, Kong SM, et al. Quantitative PCR for early detection of human cytomegalovirus end-organ disease in immunocompetent host: A retrospective single-center study. *J Infect Public Health.* 2024;17(11):102542. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2024.102542>
 17. Dioverti MV, Lahr BD, Germer JJ, Yao JD, Gartner ML, Razonable RR. Comparison of standardized Cytomegalovirus (CMV) viral load thresholds in whole blood and plasma of solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients with CMV infection and disease. *Open Forum Infect Dis.* 2017; 4(3):ofx143. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofx143>
 18. Dioverti MV, Razonable RR. Clinical utility of cytomegalovirus viral load in solid organ transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28(4):317–22.
 19. McBride JM, Sheinson D, Jiang J, Lewin-Koh N, Werner BG, Chow JKL, et al. Correlation of Cytomegalovirus (CMV) disease severity and mortality with CMV viral burden in CMV-seropositive donor and CMV-seronegative solid organ transplant recipients. *Open Forum Infect Dis.* 2019; 6(2):ofz003. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofz003>
 20. Morgan W. Establishing viral load cut-off for early diagnosis of CMV in renal transplant. *Open Forum Infect Dis.* 2016; 3(1).
 21. Kotton CN, Kamar N. New insights on CMV management in SOT patients. *Infect Dis Ther.* 2023; 12(2):333–42.
 22. Lee H, Oh EJ. Laboratory diagnostic testing for CMV in SOT patients. *Korean J Transplant.* 2022; 36(1):15–28.
 23. Kotton CN, Kumar D, Manuel O, Chou S, Hayden RT, Danziger-Isakov L, et al. The fourth international consensus guidelines on the management of Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* 2025;109(7):1066–110. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/tp.0000000000005374>

Determination of a Viral Load Cut-off for Preemptive Therapy in Liver Transplant Recipients with Intermediate Risk for Cytomegalovirus

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is an important cause of morbidity in liver transplant (LT) recipients, especially in those at intermediate risk, defined as seropositive patients who do not receive induction with lymphocyte-depleting agents. In this group, the preemptive therapy strategy based on virological monitoring allows for the early initiation of antiviral treatment. However, its effectiveness depends on establishing an optimal viral load threshold to guide intervention.

The aim of this study was to determine the optimal plasma CMV viral load cut-off for initiating preemptive therapy in LT recipients at intermediate risk at the National Liver Transplant Center (CENATH), Montevideo, Uruguay. A single-center retrospective study was conducted, including seropositive LT or liver-kidney transplant recipients without the use of thymoglobulin, transplanted between January 2017 and June 2024. A total of 173 viremia episodes in 143 patients were analyzed using quantitative plasma PCR. ROC curve analysis and Youden's index were used to determine the optimal cut-off.

Progression to CMV disease was documented in 3 cases (1.9%), all with viral loads >2595 IU/ml. Patients with disease presented significantly higher viral loads (mean: 21,800 vs. 1373 IU/ml; $p < 0.05$). ROC analysis yielded an AUC of 0.986 (95% CI: 0.967–1.000). The threshold of 2595 IU/ml showed a sensitivity of 100% and specificity of 86.4%.

This value demonstrated excellent performance for guiding preemptive therapy, optimizing the use of antivirals. A prospective validation is underway.

Keywords: Cytomegalovirus. Liver transplant. Viremia. Preemptive therapy. Viral load. ROC curve.

Determinación dun cut-off de carga viral para terapia antecipada en receptores de trasplante hepático con risco intermedio para Citomegalovirus

Resumo

O citomegalovirus (CMV) constitui uma causa importante de morbidade em receptores de transplante hepático (TH), especialmente naqueles com risco intermediário, definidos como soropositivos que não recebem indução com agentes depletos de linfócitos. Nesse grupo, a estratégia de terapia antecipada baseada no monitoramento virológico permite iniciar o tratamento antiviral precocemente. No entanto, sua eficácia depende do estabelecimento de um limiar ótimo de carga viral que oriente a intervenção.

O objetivo deste estudo foi determinar o ponto de corte ótimo da carga viral plasmática de CMV para iniciar terapia antecipada em receptores de TH com risco intermediário no Centro Nacional de Transplante Hepático (CENATH), Montevideo, Uruguai. Foi realizado um estudo unicêntrico retrospectivo, que incluiu receptores soropositivos de TH ou transplante hepatorenal sem uso de timoglobulina, transplantados entre janeiro de 2017 e junho de 2024. Foram analisados 173 episódios de viremia em 143 pacientes, por meio de PCR quantitativo em plasma. Utilizou-se a análise ROC e o índice de Youden para determinar o cut-off ótimo.

A progressão para doença por CMV foi documentada em 3 casos (1,9%), todos com cargas virais >2595 UI/ml. Os pacientes com doença apresentaram cargas significativamente mais elevadas (média: 21.800 vs. 1373 UI/ml; $p < 0,05$). A análise ROC mostrou uma AUC de 0,986 (IC 95%: 0,967–1,000). O limiar de 2595 UI/ml apresentou sensibilidade de 100% e especificidade de 86,4%.

Esse valor demonstrou excelente desempenho para orientar a terapia antecipada, otimizando o uso de antivirais. Uma validação prospectiva está em andamento.

Palavras-chave: Citomegalovirus. Transplante de fígado. Viremia. Terapia antecipada. Carga viral. Curva ROC.
