



La Prensa Médica Argentina

Corteroïd Retard

EL CORTICOIDE INYECTABLE
DE ACCIÓN RÁPIDA (30')
Y PROLONGADA (10 A 15 DÍAS)



Fosfato y Acetato de Betametasona



Presentaciones

Frasco Ampolla

- Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 2 ml de producto con 1 jeringa y aguja descartables.
- Envase conteniendo 1 frasco ampolla con 5 ml.



Montpellier
TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPIUTICA ARGENTINA
www.montpellier.com.ar

Julio de 2026
Volumen 112
Número 3

EDICIONES MEDICAS DEL SUR

ISSN 2953-4763



La Prensa Médica Argentina

Fundada el 10 de junio de 1914

Director:

Dr. Ariel Pablo López

Directores asociados:

Dr. Manuel L. Martí

Dr. Ricardo Losardo

Director editorial:

Claudio A. López

Asistente editorial:

Azul Mailen Real

Asistente del director:

Dr. Rodrigo J. López

Dr. Juan Antonio Mariano Mazzei - Neumonología

Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell - Cirugía

Dr. Ricardo Gelpi - Anatomía Patológica

Dr. Osvaldo González Aguilar - Cirugía de cabeza y cuello

Dr. Daniel Cione - Diagnóstico por imágenes

Dr. Luis Ernesto Sarotto (h) - Cirugía digestiva

Dr. Marcelo Corti - Infectología

Dr. Mario S. Palermo - Obstetricia

Dr. Jorge D. Lemus - Epidemiología y Salud Pública

Dr. Hernán del Sel - Ortopedia y Traumatología

Dr. Mariano Duarte - Cardiología

Dra. Graciela Manzur - Dermatología

Dra. Juliana del Sel - Dermatología

Dr. Mariano Palermo - Cirugía general, mini-invasiva y gastroenterológica

Dr. Carlos Damin - Toxicología

Dr. Juan Duarte - Neurología

Dr. Ricardo J. Losardo - Cirugía plástica

Dr. Ariel P. López - Genética y Biología Molecular

Dr. Miguel L. Podestá - Urología

Dr. Daniel H. Scorsetti - Oftalmología

Dr. Walter Adrián Desiderio - Cirugía

Dra. María de Lourdes Figuerola - Neurología

Dr. Paul Eduardo Lada - Cirugía General



Editores: EDICIONES MÉDICAS DEL SUR S.R.L.

El Premio: MAESTRO DE LA MEDICINA ARGENTINA® es marca registrada de Ediciones Médicas del Sur S.R.L.
www.prensamedica.com.ar

e-mail: ediciones@prensamedica.com.ar / edimedsur@hotmail.com

Junín 917 - 2do "D" (C1113AAA) Buenos Aires, Argentina - (54-11) 4961-9213



Montpellier

en Antibioticoterapia

Bactifren 500-750

Levofloxacin



Clarimax ClarimaxUD

claritromicina

claritromicina



ClarimaxUD 1000

claritromicina



MICROBION
CLINDAMICINA



PROFARMAT SUCRO

UltraBiotic Duo

Amoxicilina - Acido Clavulánico



Montpellier

TRADICION Y FUTURO EN LA TERAPIA ARGENTINA

www.montpellier.com.ar

Tu vida nos inspira.

Impulsando tu bienestar
y el de tu familia en
cada etapa de la vida.





La Prensa Médica Argentina

Indice de contenidos

Julio de 2026
Vol. 112 Nro. 3

- | | |
|-----|---|
| 68 | Carta al editor: Donación de órganos: una conducta social aún pendiente.
Cantarovic, Félix. |
| 69 | Medicamentos vivos. El nuevo paradigma de las terapias de células CAR-T.
Sálice, Viviana C. |
| 75 | Ataxia cerebelosa inmunomediada GAD+ post vacunación contra COVID 19: a propósito de un caso y aproximación terapéutica.
Ciarrochi, Eduardo; Ciarrochi, Juan Bautista; Ugartemendía, Leonardo Adrián. |
| 79 | Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivos.
Zirulnik, Jorge; Corti, Marcelo. |
| 85 | Electroquimioterapia: a propósito de 3 casos.
Miranda, Jélica; Michinski, Sebastián; Lertora, Raquel; Tellado, Matías; Cespedes, Néstor; Cinat, Gabriela; Maglietti, Felipe. |
| 95 | Innovaciones impulsadas por inteligencia artificial en cirugía general: del diagnóstico a la atención postoperatoria.
Vaishnavi, Gattam Sree; Sudhagar, Sajini; Siddiqua, Sumayyah; Deric Chirstopher. |
| 109 | De la epidemiología a la terapéutica: una revisión integral de la carga, los mecanismos, los riesgos y las innovaciones de la preeclampsia.
Kumar, Dabbakuti Kranthi; Balakrishnan, Mrithini Pon; Satish, Sakshi; Pushparajan, Venugopala Krithivasan. |

La Prensa Médica Argentina (ISSN: 032-745X) y los premios Maestros de la Medicina Argentina, son marcas registradas de Ediciones Médicas del Sur S.R.L.

Publicación bimensual de marzo a diciembre, más números especiales.

Para reprints de artículos de años anteriores, dirigirse a acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar

www.prensamedica.com.ar



La Prensa Médica Argentina

Contents index

July 2026
Vol. 112 Nro. 3

-
- 68 Letter to the editor: Organ donation: a social behavior still pending.
Cantarovic, Félix.
-
- 69 Living medicines. The new paradigm of CAR-T cell therapies.
Sálce, Viviana C.
-
- 75 GAD+ autoimmune cerebellar ataxia following COVID-19 vaccination: A case report and therapeutic approach.
Ciarrochi, Eduardo; Ciarrochi, Juan Bautista; Ugartemendía, Leonardo Adrián.
-
- 79 Update on the management of psychotropic drugs in HIV-positive patients.
Zirulnik, Jorge; Corti, Marcelo.
-
- 85 Electrochemotherapy: a report of 3 cases.
Miranda, Jélica; Michinski, Sebastián; Lertora, Raquel; Tellado, Matías; Cespedes, Néstor; Cinat, Gabriela; Maglietti, Felipe.
-
- 95 Artificial intelligence powered innovations in general surgery: from diagnosis to postoperative care.
Vaishnavi, Gattam Sree; Sudhagar, Sajini; Siddiq, Sumayyah; Deric Chirstopher.
-
- 109 From epidemiology to therapeutics: a holistic review of preeclampsia's burden, mechanisms, risks, and innovations.
Kumar, Dabbakuti Kranthi; Balakrishnan, Mrithini Pon; Satish, Sakshi; Pushparajan, Venugopala Krithivasan.
-

La Prensa Médica Argentina (ISSN: 032-745X) and the Maestros de la Medicina Argentina awards, are registered trademarks of Ediciones Médicas del Sur S.R.L.

Published bimonthly from March to December, plus special issues.

For reprints of articles from previous years, please contact acabiblio@biblioteca.anm.edu.ar

www.prensamedica.com.ar

Organ donation: a social behavior still pending.

Donación de órganos: una conducta social aún pendiente.

Sr. director de La Prensa Médica Argentina
Dr. Ariel Pablo López

La Medicina constituye una ilustre ciencia que otorga al médico, una sublime alternativa: la posibilidad de poder luchar contra la muerte.

Desde mediados del siglo XX, el trasplante de órganos ha logrado, gracias al progreso médico-quirúrgico y a los avances terapéuticos, principalmente mediante nuevos fármacos inmunosupresores, una mejora significativa en los resultados clínicos y las tasas de supervivencia.

Lamentablemente, la persistencia de la escasez de órganos, debido a la actitud social indefinida hacia la donación, se refleja en la tenacidad invariable de las largas listas de espera y las significativas tasas de mortalidad diaria de esos pacientes, esperanzados en la obtención del órgano salvador, que le brinde la Sociedad por una definición de principios humanitarios.

Un análisis de las premisas esenciales de los programas de educación médico-social, debería principalmente destacar el amplio valor de la sentencia: «el trasplante de órganos, es un don social».

Considerar la negación de órganos para trasplante, como un equivalente legal al abandono de personas, no ha sido enunciado como una alternativa que no se aleja de la realidad. Mejorando la educación social global, al sugerir que el morir esperando la donación de un órgano, podría equivaler en la práctica, a un abandono de personas, y contribuir así a promover el positivo comportamiento social, hacia la donación de órganos.

Sin embargo, la negativa a la donación, principalmente en el caso de donante fallecido, supone la muerte de pacientes en la etapa final de insuficiencia orgánica vital, como el corazón, el hígado o el pulmón. La mortalidad regular de estos pacientes en listas de espera, revela claramente que preservar o salvar la vida de cientos de pacientes mediante la donación de órganos, es una preocupación social aún pendiente. La medicina es una ciencia profundamente humanitaria. Su misión es proteger y preservar el bienestar de nuestros semejantes. El trasplante de órganos, cumple al respecto una máxima misión al convertir el fin de la vida, en el caso del donante fallecido, en una alternativa de esperanza de varios pacientes en las inexorables listas de espera.

Actualmente la profesión médica en todos sus aspectos, deberá asumir una responsabilidad de inexorable necesidad, agregar en el bagaje de su saber, el imprescindible deber de conocer y poder transmitir a la sociedad la importancia de la donación de órganos, como una prueba de la más generosa y pura humanidad.

Félix Cantarovich¹

¹ Creador y Director Nacional de CUCAI, hoy INCUCAI (Buenos Aires, Argentina), desde 1978 a 1990. Profesor Distinguido, Facultad de Ciencias Médicas, Pontificia Universidad Católica, Argentina. Fellow de la Royal Society of Medicine.

Corresponding author (autor responsable): Dr. Félix Cantarovich: felix.cantarovich@orange.fr

Living medicines. The new paradigm of CAR-T cell therapies.

Medicamentos vivos. El nuevo paradigma de las terapias de células CAR-T.

Sálice, Viviana C.

Corresponding author (autor responsable): Dra. Viviana C. Sálice: vivianasalice@gmail.com

Citation: SÁLICE, VC. Living medicines. The new paradigm of CAR-T cell therapies.
Pren Med Argent, 112(3), 69-74, 2026.

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapies have transformed the treatment of hematological malignancies, firmly establishing themselves within the category of “living drugs”. Unlike conventional drugs, their autologous nature and ex vivo manufacturing present regulatory and logistical challenges that have forced a redefinition of the concept of a “pharmaceutical product.” Furthermore, there is a need to analyze the current ecosystem of cell therapies, including regulatory approval mechanisms, international nonproprietary name (INN), global distribution logistics, new funding models, and economic sustainability.

Keywords: CAR T-cells, advanced therapy medicinal products, living drugs, cell therapy, gene therapy, genetic engineering, immunotherapy, neoplasms.

Introducción

El surgimiento de los denominados Medicamentos de Terapia Avanzada (ATMP o MTAs), que incluyen a las terapias génicas y terapias celulares como las células CAR-T, representa un cambio de paradigma a nivel terapéutico, económico, industrial y legal.

Las células CAR-T autólogas son una forma de inmunoterapia contra neoplasias hematológicas que utiliza receptores sintéticos de células T (TCR) para redirigir a los linfocitos del paciente a fin de que reconozcan y eliminen células cancerosas que expresan una diana específica. [1]

A nivel técnico, las terapias con células CAR-T redefinen el concepto de fármaco al convertir al propio sistema inmune del paciente en un “medicamento vivo”, mediante ingeniería genética avanzada, lo que conlleva una complejidad de manufactura y logística distinta a la utilizada en los medicamentos clásicos. Adicionalmente, otro factor como la variabilidad biológica se suma para desafiar los marcos regulatorios, que deben mudar desde la evaluación de compuestos químicos estables hacia la supervisión de procesos celulares personalizados y variables.

Por otra parte, desde la perspectiva económica, el modelo de las terapias CAR-T tensiona la sostenibilidad de los sistemas de salud debido a sus elevados costos de producción y precios de mercado, impulsando además el debate sobre modelos de pago alternativos como el basado en resultados. [2]

De modo similar, en el ámbito legal, el cual no será objeto de análisis en este artículo, emergen interrogantes complejos sobre la propiedad intelectual de material biológico autólogo y la responsabilidad civil ante efectos adversos sistémicos, obligando además a una reconfiguración de la bioética y el derecho sanitario moderno.

Análisis

Entender las terapias CAR-T, en contraposición al paradigma tradicional de la droga como “molécula única” (compuestos químicos de bajo peso molecular o small molecules), requiere un cambio en la lógica médica y comercial que ha imperado durante el último siglo.

Mientras que la farmacología clásica se basa en la administración de una entidad química estática, cuya dosis y pureza son fácilmente estandarizables en un laboratorio, las células CAR-T representan el concepto de “medicamento vivo”, entendido como un sistema biológico autónomo con capacidad de expansión y persistencia en el organismo. Esta transición altera todos los niveles de análisis:

1. De la manufactura industrial a la ingeniería personalizada

El paradigma conocido, aplicable a medicamentos de mo-

lécua única, en el cual se puede realizar la producción masiva en lotes idénticos, no es aplicable a las CAR-T autólogas.

A diferencia de lo que ocurre con la producción de un comprimido de un activo de molécula única, en el caso de las células CAR-T autólogas no existen dos lotes de células iguales, ya que dependen del estado de las células T originales de cada individuo. Es evidente entonces que es la variabilidad biológica el factor que obliga a las agencias regulatorias a pasar de aprobar un producto a validar un proceso.

Por otra parte, aparece la logística “vena a vena” (“Veinto-Vein”) que implica que el proceso no empieza en una fábrica, sino en la vena del paciente; los linfocitos extraídos por aféresis y posteriormente congelados viajan a un laboratorio para ser genéticamente modificados y luego, a su regreso, son devueltos al paciente por la vía de administración endovenosa. [3]

La fabricación de células CAR-T implica múltiples materiales biológicos y procedimientos complejos de varios pasos, que son fuente de variabilidad entre lotes de producto. Por lo tanto, el control y las pruebas adecuadas durante el proceso de fabricación, así como la liberación del lote son cruciales para garantizar la seguridad, la calidad y la consistencia entre lotes de células CAR-T. [4]

En el modelo de fabricación “Hub-and-Spoke” (Eje y Radios) utilizado para las células CAR-T, los Hubs son unos pocos centros de manufactura masivos a nivel mundial, donde los linfocitos T son modificados genéticamente, es decir se les inserta el CAR (receptor de antígeno quimérico), se los expande y se los vuelve a congelar. Por otro lado, están los hospitales autorizados en diferentes países que actúan como los “Spokes”, los cuales recolectan las células del paciente, las congelan, las remiten para su modificación y posteriormente las reciben como el producto final. [5]

En este contexto los fármacos se convierten en una intervención biotecnológica dinámica que desdibuja la línea entre el paciente y el medicamento.

2. Marco regulatorio para la evaluación y autorización previo a la comercialización. Clasificación como productos de origen biológico dentro de las agencias regulatorias.

En general, el desarrollo de un producto como las células CAR-T autólogas debe seguir los mismos principios generales que otros medicamentos. No obstante, dadas sus características particulares existe un marco regulatorio específico en las distintas agencias de regulación internacionales, que a la fecha no se encuentra completamente armonizado. [6]

Las diferencias existentes en el marco regulatorio de las terapias celulares y génicas (TCG) entre la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) afectan tanto el diseño de los ensayos clínicos, los plazos de aprobación, los requisitos de datos y la vigilancia postcomercialización. Como consecuencia, la obtención de la aprobación regulatoria por parte de las empresas biofarmacéuticas en ambos mercados resulta compleja.

La falta de armonización se observa aún en criterios básicos tales como la forma de clasificar los productos de origen biológico, como las células CAR-T.

La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) y AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) han clasificado a productos comerciales identificados con marcas como Yescarta, Zolgensma y Holoclar como Medicamentos para Terapias Avanzadas (ATMP o MTAs); nomenclatura que también fue adoptada por la ANMAT en Argentina. [7]

Los denominados Medicamentos para Terapias Avanzadas (MTAs) comprenden: a) los medicamentos de terapia génica, b) de terapia celular somática, c) los productos de ingeniería tisular y d) los MTAs combinados.

En EE.UU. en cambio, la subclasificación de productos biológicos denominados CGTs (terapia celular y génica), abarca dos grupos principales de productos: la terapia génica y la terapia celular. [6]

La literatura indica que, tanto en la UE como en EE.UU., para clasificar un producto basado en células o tejidos como terapia avanzada, debe garantizarse que el procesamiento de las células implique una manipulación que altere sus características biológicas, aunque el término «manipulación» en EE.UU. hace una diferencia entre células y tejidos “estructurales” y “no estructurales”. [6]

En el caso particular de los MTAs celulares (Medicamentos para Terapias Avanzadas) se advierte además que existen otros factores relevantes como la heterogeneidad en cuanto al origen y tipo de las células utilizadas. Las células pueden ser humanas o animales, células madre autorrenovables, células progenitoras más comprometidas o células terminalmente diferenciadas que ejercen una función fisiológica específica. En consecuencia, en virtud del efecto terapéutico previsto, los MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas) celulares podrán ser categorizados como medicamento de terapia celular somática o de producto de ingeniería tisular, lo cual evidencia la complejidad del producto. [8]

Por otra parte, las células también pueden modificarse genéticamente con un genotipo/ fenotipo recién establecido para el efecto terapéutico previsto, como en el caso de las células CAR-T, en cuyo caso prevalece la definición de terapia génica. [8]

Desde la perspectiva de la preparación de un medicamento, las células CAR-T, es decir las células modificadas genéticamente ex vivo, constituyen el principio activo del fármaco, mientras que la población celular inicial, los vectores virales o no virales y cualquier otro ácido nucleico o proteína utilizados en la modificación genética de las células se consideran materiales de partida. [8]

Para las células CART autólogas, adicionalmente a los criterios de aprobación que requieren asegurar la identidad, pureza y potencia del material de partida para la elaboración del producto a través del Control del Proceso (CMC), también existen requisitos de seguridad específica, en los cuales se vigilan riesgos únicos de estas terapias como el Síndrome de Liberación de Citocinas (CRS), la Neurotoxicidad y la Persistencia de las células modificadas en el cuerpo del paciente.

Otro desafío importante para la medicina moderna es la distribución global de terapias CAR-T, teniendo en cuenta

la complejidad de su logística. A diferencia de un fármaco que se envía de una fábrica a una farmacia, aquí el proceso es un viaje circular de ida y vuelta: el “Vein-to-Vein” (de vena a vena), que requiere una cadena de custodia muy estricta y regulada con seguimiento estrecho para garantizar que las células extraídas sean infundidas en el “paciente correcto”.

Por último, estos productos además al cruzar fronteras deben cumplir también con las regulaciones de Aduanas para importar/exportar material biológico humano.

3. Identidad del producto

Los productos como los MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas) deben contar con sistemas de caracterización y denominación precisos, los cuales permitan distinguir claramente, por ejemplo, las terapias basadas en células que se han sometido a un proceso regulatorio de las que no lo han hecho. Esto permite resguardar la seguridad del paciente y la farmacovigilancia.

A diferencia de las pequeñas moléculas, los MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas), y en particular las sustancias de terapia celular y terapia génica celular, no pueden definirse mediante la nomenclatura química como la IUPAC, que es el sistema estandarizado para nombrar compuestos químicos. En su lugar, se publican sus características como un párrafo de definición textual que las describe inequívocamente.

Entre dichas características, los expertos en DCI (denominación común internacional), que son quienes seleccionan un nombre único para cada principio activo, enfatizaron que se deben proporcionar los pasos clave del proceso de fabricación de dichos medicamentos, por ejemplo, las células CAR-T, ya que junto al material de partida son partes integrales la sustancia activa, las células vivas. [9]

Dichos expertos coincidieron, además, en que es importante evaluar la pureza de la sustancia y describir la proporción de todas las principales poblaciones celulares que contribuyen al producto final. La política del Programa DCI establece que incluso el cambio más pequeño en una sustancia, incluidos aquellos que afectan la estructura del vector usado para modificar los linfocitos T, justifica una nueva DCI.

Actualmente, el esquema armonizado de nomenclatura DCI para las terapias con células CAR-T es el de dos palabras: la primera palabra describe el componente génico, con el injeto -cabta- para la expresión celular de anticuerpos y la activación de células T, y la segunda palabra describe el componente celular, el sufijo “-leucel” para identificar que el producto final son leucocitos modificados (ej. Axicabtagene ciloleucel). En solicitudes alogénicas se coloca un prefijo aleatorio y las células autólogas el prefijo auto. En el año 2016, se asignaron las tres primeras DCI (denominación común internacional) de linfocitos T CAR: axicabtagene ciloleucel, tisagenlecleucel y vadacabtagene lereleucel. [9]

4. Modelos de financiación y sostenibilidad

En cuanto al aspecto económico, se destaca que los MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas), son productos

que requieren altas inversiones para su desarrollo y producción, a lo cual se le debe sumar a la hora de estimar su costo la incertidumbre sobre su eficacia y el valor terapéutico real de los mismos. El elevado precio de las terapias CAR-T hace que los sistemas de salud pública y las aseguradoras tengan que rever las formas de pago habituales. [10,11] Algunos países como el Reino Unido, Italia, Suiza, Francia y Australia están usando formas de pago alternativas como los Acuerdos de Acceso Administrado (AAA) o Acuerdos de Riesgo Compartido (Managed Entry Agreements) [12]

La Organización Mundial de la Salud define a los Acuerdos de Acceso Administrado como acuerdos entre un fabricante y un pagador que permiten acceder a tecnologías de salud bajo ciertas condiciones específicas. Los principales Acuerdos de Acceso Administrado son los financieros y los basados en los resultados clínicos (Outcomes-Based), o una combinación de ambos. [12]

El primero de los casos mencionados, los Acuerdos de Acceso Administrado de tipo financiero tienen como objetivo contener los costos y facilitar la asequibilidad de un producto, independientemente de su resultado de salud del paciente. En los mismos el fabricante está incluido en la financiación del producto, por ejemplo, aplicando un descuento.

En el segundo caso, los acuerdos basados en resultados tienden a vincular los esquemas de reembolso/pagos al efecto del medicamento en los pacientes. [13] El Modelo de Pago por Resultados es el más común para el caso de las CAR-T. [14]; en los mismos el gobierno y la farmacéutica firman un contrato donde el pago total depende de la evolución del paciente.

De acuerdo a los resultados clínicos, el fabricante ofrece descuentos, reembolsos o ajustes de precio si el medicamento no cumple con el objetivo de resultados acordado o en otros casos existe una cobertura de desarrollo de evidencia, es decir, el medicamento se reembolsa si se recopilan datos adicionales en el contexto de la atención clínica para aclarar mejor su efecto. [13]

La mayoría de los acuerdos celebrados son financieros, principalmente descuentos fijos, pero parece haber una creciente implementación de AAA (Acuerdos de Acceso Administrado) basados en los resultados según datos de una encuesta realizada en Europa central y del sudeste. [13] Otro ejemplo en el mismo sentido es el del Ministerio de Salud de Argentina, que firmó un acuerdo basado en resultados que promueve el acceso a la terapia génica a niños con Atrofia Muscular Espinal (AME) [10]

También existen otros modelos para realizar los pagos [15], por ejemplo, los basados en el uso de la evidencia del mundo real, (Real-World Evidence o RWE), en los cuales los gobiernos utilizan registros nacionales (como VALTERMED en España) para renegociar precios anualmente basándose en la efectividad real frente a los ensayos clínicos. En el mundo real sucede que los pacientes en los hospitales suelen estar más graves que en los ensayos clínicos iniciales, los cuales se llevan a cabo con pacientes “perfectos”, sin otras enfermedades y con edades controladas, lo cual conlleva a que los resultados obtenidos en dichos ensayos tengan cierto grado de incertidumbre.

El Modelo de Suscripción, (Netflix-like model) propone

pagar una cuota fija anual a la farmacéutica a cambio de acceso ilimitado para todos los ciudadanos que lo necesiten. [10] Esto da previsibilidad al presupuesto del Estado y asegura ingresos constantes a la empresa. [11]

Otra opción es el caso de los Fondos de Garantía y Amortización, en los cuales se considera que como el beneficio de una terapia génica es potencialmente para toda la vida, entonces el pago se trata como una inversión de capital. La amortización se refiere a un mecanismo para cubrir un alto costo inicial mediante pagos menores a lo largo del tiempo. Este modelo ya se utiliza, por ejemplo, para equipos médicos en Estados Unidos, en el mismo los pagadores suelen cubrir el costo del equipo en cuotas, a lo largo del horizonte temporal de utilización. [13]

Dado que los efectos a largo plazo de las terapias avanzadas son inciertos, existen sólidos argumentos para establecer pagos futuros que dependan de los resultados sanitarios reales y los ahorros obtenidos. [16] Esta perspectiva traslada el riesgo de los resultados del pagador al productor y enfoca los incentivos del productor para diseñar una tecnología sanitaria con un perfil de beneficio-riesgo optimizado a largo plazo. En consonancia con esto, se han propuesto esquemas de amortización o arrendamiento financiero para las terapias avanzadas, donde los sistemas de pago por adelantado se sustituyen por varios pagos divididos a lo largo de la duración prevista del beneficio proporcionado por la tecnología sanitaria.

Como consecuencia, según indica la literatura, las metodologías de fijación de precios basadas en el valor han ido ganando terreno para afrontar los retos específicos de los MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas).

El marco de fijación de precios y reembolsos debe garantizar el equilibrio entre el fomento de la innovación y la maximización de la relación calidad-precio para los pagadores, mediante la atribución de un precio justo a las nuevas tecnologías sanitarias. [16]

Como contrapartida, existe un modelo en el cual se ha logrado una reducción de costos de hasta el 80% frente al modelo industrial. Esto fue a través de la Exención Hospitalaria que forma parte del reglamento de la UE, usada en el caso ARI-0001 en el Hospital Clínic de Barcelona, el cual ha demostrado que el sector público fue capaz de fabricar células CAR-T autólogas a un costo 4 o 5 veces menor que la industria privada. [14]

Con respecto a la norma de exención hospitalaria, ésta establece que debe aplicarse individualmente en cada Estado miembro de la UE. Por otra parte, es importante destacar que el Reglamento sobre MTAs (Medicamentos para Terapias Avanzadas) de la UE incluye una autorización para el uso en determinadas circunstancias de MTAs no aprobados. [16]

5. Prospectiva técnica

a) El salto al modelo alogénico

Aunque el modelo autólogo, representado por Yescarta™, es el estándar de oro actual, existen aún dificultades para su manufactura dada la complejidad de su logística y su poco escalabilidad. Frente a este panorama, la industria está pivotando hacia terapias alogénicas, “Off-the-shelf”

(fuera de la plataforma), utilizando células de donantes sanos editadas con la herramienta de edición génica CRISPR (Repeticiones Palindrómicas Cortas Agrupadas Regularmente Interespaciadas).

Las expectativas con respecto a la transición hacia terapias alogénicas se relacionan con la posibilidad de eliminar la espera en la fabricación y los riesgos logísticos. Este modelo permite fabricar cientos de dosis a partir de un solo donante, congelarlas y enviarlas a cualquier hospital del mundo cuando se necesiten. Se espera por otra parte, escalar el tratamiento a enfermedades autoinmunes masivas como el lupus o la esclerosis y los tumores sólidos, objetivos que aún no pudieron lograrse con el modelo autólogo. La terapia alogénica presenta desafíos en cuanto a los efectos secundarios indeseables que pueden surgir tras la aplicación de la misma, tales como el rechazo injerto contra huésped (GvHD), en el cual las células del donante podrían atacar el cuerpo del paciente al reconocerlo como “extraño”, o el rechazo del huésped, donde el sistema inmune del paciente podría destruir las células CAR-T antes de que maten al cáncer. [17]

A la fecha existe un ensayo clínico en fase II en curso con Cemacabtagene Ansegedleucel (cema-cel), llevado a cabo por la empresa Allogene Therapeutics, el cual podría llevar a la primera aprobación de un CAR-T alogénico. [18]

Si Allogene u otras empresas similares logran demostrar que sus células duran lo suficiente en el cuerpo humano, es decir que tienen una persistencia adecuada, sin causar GvHD, entonces el modelo de negocio de las células CAR-T cambiará radicalmente.

Novartis, por su parte también, está explorando otra alternativa en la plataforma T-Charge™, la cual representa un paso intermedio entre lo autólogo y lo alogénico, que podría reducir el tiempo de fabricación a menos de 2 días. En la plataforma T-Charge™, las células T preservan la pluripotencia, su capacidad de autorrenovarse y madurar, lo que da como resultado un producto con mayor potencial proliferativo y menor cantidad de células T agotadas. Además, la expansión de las células CAR-T se produce principalmente dentro del cuerpo del paciente (in vivo), eliminando la necesidad de un tiempo de cultivo prolongado fuera del cuerpo (ex vivo). [19]

b) El futuro: CAR-T “in vivo”

Actualmente existen estudios que demuestran que es posible generar células CAR-T, in vivo, es decir directamente en el organismo, abriendo el camino a mejores tratamientos para el cáncer y enfermedades autoinmunes.

En esta novedosa tecnología se transfieren selectivamente genes CAR a las células T del paciente que se hallan en su cuerpo mediante sistemas de administración dirigidos, como vectores virales diseñados, nanopartículas lipídicas y nanotransportadores poliméricos. Para la ingeniería de células T el sistema de administración génica in vivo debe cumplir varios requisitos específicos, como la precisión en la focalización de las células T, la edición génica eficaz y una toxicidad mínima. [20]

Entre los desafíos de la terapia con células CAR-T generadas in vivo, se encuentran los problemas de seguridad en la administración de genes, la persistencia y la función de

las células CAR-T y el microambiente inmunosupresor en tumores sólidos.

Estudios preclínicos y ensayos clínicos iniciales han demostrado que la terapia con células CAR-T generadas in vivo es prometedora. Entre las expectativas futuras se espera que la misma se convierta en una estrategia clave en la inmunoterapia tumoral, ofreciendo mejores opciones terapéuticas a los pacientes con cáncer. [20]

Algunos experimentos preclínicos demostraron que el sistema de nanopartículas lipídicas dirigidas permite modificar de forma preferencial a las células T CD8+, tanto en ratones como en modelos de ratón humanizados y en primates no humanos. Una vez reprogramadas in vivo estas células expresaron el receptor CAR de forma transitoria y conservaron todas las funciones necesarias para ejercer su acción terapéutica tales como el reconocimiento del antígeno, la proliferación, secreción de citoquinas y eliminación específica de células B o células tumorales, según el modelo utilizado. [21]

Conclusiones

Conforme todo lo analizado en este trabajo se concluye que las células CAR-T autólogas constituyen un tipo de fármaco no tradicional, con características que no se ajustan a los estándares convencionales actuales.

El ecosistema de las células CAR-T autólogas está en una fase de madurez donde la tecnología ya no es el único reto; a ello se le suma la equidad en el acceso y la sostenibilidad financiera. Los modelos de sostenibilidad y financiamiento aún generan debates, debido a los altos costos y a la incertidumbre en los resultados.

A la luz de la información existente se evidencia además que el éxito de una terapia CAR-T en el mercado actual no depende únicamente de su eficacia antitumoral, sino de su integración en una infraestructura legal y logística compleja, mientras que la clave estratégica reside en el equilibrio entre la innovación industrial y la sostenibilidad pública. Es probable que en la medicina de la próxima década coexistan distintos paradigmas, por ejemplo, un modelo autólogo y local frente a otro alogénico y masivo. Sumado además a que la edición genética CRISPR, permitirá transformar a estos tratamientos de “procedimientos artesanales costosos” a “productos industriales de alta disponibilidad”, desplazando el foco de la fabricación hacia la seguridad genómica a largo plazo.

Por otra parte, se hace evidente también la necesidad de armonizar a nivel global distintos aspectos relacionados con medicamentos de terapia avanzada (ATMP) tales como la clasificación, la definición, la reglamentación y los marcos regulatorios de la materia viva modificada genéticamente, temas que serán objeto de próximos trabajos.

Agradecimiento

Al Dr. Ricardo Losardo, doctor en medicina (UBA), magíster en salud pública (USAL) y ex Director del Hospital Municipal de Oncología “María Curie” (GCBA), por la lectura y los aportes realizados.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

Nota de la autora: como parte de mi trayectoria profesional cuento con una larga experiencia en el análisis de patentes farmacéuticas y en la enseñanza de la asignatura Biología celular a nivel universitario, también he trabajado en el ámbito asistencial y de investigación científica. Por otra parte, dejo constancia que ninguno de los conceptos y opiniones vertidos en el presente artículo tienen vinculación con las instituciones en las cuales desarrollo mi actividad profesional, los mismos son de estricta índole personal.

Bibliografía

- [1] Chintalapati S, et al. Living drugs: A wonderful evolution for therapeutic applications, Cell Biomaterials 1, 100193, November 25, 2025 DOI: 10.1016/j.celbio.2025.100193
- [2] CGT (Cell and Gene Therapy Access) Model, <https://www.cms.gov/priorities/innovation/innovation-models/cgt> consultado 23/01/2026.
- [3] Lopes A, et al. Cost analysis of vein-to-vein CAR T-cell therapy: automated manufacturing and supply chain, June 2020 Cell and Gene Therapy Insights 6(3):487-510 DOI:10.18609/cgti.2020.058
- [4] U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research January 2024, Considerations for the Development of Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cell Products, <https://www.fda.gov/media/156896/download> consultado 12/03/2026.
- [5] Saleh S, et al. A practical approach for adoption of a hub and spoke model for cell and gene therapies in low- and middle-income countries: framework and case studies. Gene Ther 31, 1–11 (2024), <https://doi.org/10.1038/>

s41434-023-00425-x

[6] Iglesias-Lopez, et al. Regulatory Framework for Advanced Therapy Medicinal Products in Europe and United States, *Front Pharmacol*. 2019 Aug 30;10:921. doi:10.3389/fphar.2019.00921

[7] ANMAT en Argentina. Disposición 179/2018 (DI-2018-179-APN-ANMAT#MSYDS)

[8] EMA, Guideline on quality, non-clinical and clinical requirements for investigational advanced therapy medicinal products in clinical trials Adopted Reference Number: EMA/CAT/22473/2025 Legal effective date: 01/07/2025]

[9] Loizides U, et al. The harmonization of World Health Organization International Nonproprietary Names definitions for cell and cell-based gene therapy substances: when a name is not enough, *Cytotherapy, Review*, 2021; 23(5):357-366.

[10] Ossandon H, et al. Challenges for gene therapy in the financial sustainability of health systems: a scoping review, *Orphanet J Rare Dis*. 2024 Jun 24;19(1):243. doi: 10.1186/s13023-024-03249-z

[11] Borchardt M, et al. Pros and Cons of Various Reimbursement Models for Cell and Gene Therapies, 16 de diciembre 2024, <https://www.cgltlive.com/view/pros-cons-reimbursement-models-cell-gene-therapies> consultado 23/01/2026.

[12] Vokinger, K. Do Managed Entry Agreements Contribute to Lower Pharmaceutical Spending?, *JAMA Health Forum*, Vol. 4, No. 12 Published Online: December 28, 2023 (4) 2023;4(12):e234610. doi:10.1001/jamahealthforum.2023.4610

[13] Vogler S. Policy Brief 30. Ensuring access to medicines: how to redesign pricing, reimbursement and procurement?, European Observatory on Health Systems and Policies ISBN: 1997-8073, 2018 <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/0f08d281-0add-49bb-9ee0-b31571667af6/content> visitado 2/3/2026

[14] Trias E, et al. The hospital exemption pathway for the approval of advanced therapy medicinal products: an underused opportunity? The case of the CAR-T ARI-0001,

Bone Marrow Transplantation, 2022; 57(2):156-159.

[15] Borchardt M, et al. Pros and Cons of Various Reimbursement Models for Cell and Gene Therapies, Feature|Articles |December 16, 2024, <https://www.cgltlive.com/view/pros-cons-reimbursement-models-cell-gene-therapies-CAR-T-platform-with-first-in-human-data-at-ASH-2021>, <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-t-chargetm-next-generation-car-t-platform-first-human-data-ash-2021>, consultado 11/3/2026.

[16] Gonçalves E. Value-based pricing for advanced therapy medicinal products: emerging affordability solutions, *Eur J Health Econ*. 2022 Mar;23(2):155-163. doi: 10.1007/s10198-021-01276-2. Epub 2021 Jun 9.

[17] Li Y, et al. Review Emerging trends in clinical allogeneic CAR cell therapy, *Med* 6, 100677, August 8, 2025 <https://doi.org/10.1016/j.medj.2025.100677>

[18] Burke J, et al. First-Line Consolidation With Cemacabtagene Ansegedleucel (Cema-Cel) in Patients With Large B-Cell Lymphoma and Minimal Residual Disease After Response to Standard Therapy: The Pivotal, Randomized, Open-Label Phase 2 ALPHA3 Study, Presentado en the 67th American Society of Hematology Annual Meeting and Exposition; December 6-9, 2025; Orlando, Florida, and online, <https://allogene.com/pipeline/#allocart-pipeline>, consultado 16/03/2026.

[19] Novartis announces T-Charge™, next-generation CAR-T platform with first-in-human data at ASH 2021, <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-announces-t-chargetm-next-generation-car-t-platform-first-human-data-ash-2021>, consultado 11/3/2026.

[20] Huang Y, et al. In vivo CAR-T cell therapy: New breakthroughs for cell-based tumor immunotherapy, *Hum Vaccin Immunother*, 2025 Dec;21(1):2558403. doi: 10.1080/21645515.2025.2558403. Epub 2025 Sep 11.

[21] Tolosa A. CAR-T in vivo: cómo producir linfocitos modificados para inmunoterapia dentro del propio organismo, *Genotipia*, julio 8, 2025, https://genotipia.com/genetica_medica_news/car-t-in-vivo/ consultado 16/03/2026.

Cita: SÁLICE, VC. Medicamentos vivos. El nuevo paradigma de las terapias de células CAR-T.

Pren Med Argent, 112(3), 69-74, 2026.

Resumen

Las terapias de células T con receptores de antígenos quiméricos (CAR-T) han transformado el tratamiento de las neoplasias hematológicas, estableciéndose firmemente dentro de la categoría de los “medicamentos vivos” [1] A diferencia de los fármacos convencionales, su naturaleza autóloga y su fabricación ex vivo presentan desafíos regulatorios y logísticos que han forzado una redefinición del concepto de “producto farmacéutico”. Asimismo, surge la necesidad de analizar el ecosistema actual de las terapias celulares, incluyendo los mecanismos de aprobación regulatoria, la nomenclatura internacional (DCI), la logística global de distribución, los nuevos modelos de financiación y sustentabilidad económica.

Palabras clave: Células CAR-T, medicamentos de terapias avanzadas, medicamentos vivos, terapia celular, terapia génica, ingeniería genética, inmunoterapia, neoplasias.

GAD+ autoimmune cerebellar ataxia following COVID-19 vaccination: A case report and therapeutic approach.

Ataxia cerebelosa inmunomediada GAD+ post vacunación contra COVID 19: a propósito de un caso y aproximación terapéutica.

Ciarrochi, Eduardo¹; Ciarrochi, Juan Bautista¹; Ugartemendía, Leonardo Adrián¹.

¹Los autores se desempeñan en forma privada.

Corresponding author (autor responsable): Eduardo Ciarrochi: doctorciarrochi@hotmail.com.

Citation: CIARROCHI, E; CIARROCHI, JB; UGARTEMENDÍA, LA. GAD+ autoimmune cerebellar ataxia following COVID-19 vaccination: A case report and therapeutic approach. *Pren Med Argent*, 112(3), 75-78, 2026.

Abstract

Cerebellar ataxias are a heterogeneous group of disorders involving motor dysfunction, emotional symptoms, and cognitive impairment. Their etiologies range from paraneoplastic syndromes to autoimmune medical conditions. One of the initial presentations of immune-mediated cerebellar ataxia (IMCA) reported is acute cerebellitis following vaccination against COVID 19. The cerebellum is one of the regions of the central nervous system (CNS) that is most vulnerable to autoimmune injury. On the other hand, it also possesses a unique capacity for compensation and repair, known as cerebellar reserve. We present the case of a 48-year-old male who developed right upper limb ataxia in October 2021. Autoantibody testing was positive for anti-GAD antibodies. He was treated according to an immunotherapy-based protocol for autoimmune cerebellitis. Despite this treatment, his condition progressively worsened, resulting in gait instability, clumsiness, disabling tremor, dysarthria, swallowing difficulties and a significant loss of autonomy. He showed severe impairment on the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA) and a significant decline in activities of daily living (ADLs). Combined stem cell and exosome therapy is a novel approach for the treatment of IMCA. By leveraging the immunomodulatory and neuromodulatory properties of these therapies, meaningful clinical improvements were achieved in this patient. These findings present this therapy as a promising approach to treat this condition.

Keywords: Cerebellar ataxia, exosomes, immune-mediated cerebellar ataxia (IMCA), immunomodulation, stem cells.

Introducción

Las ataxias cerebelosas comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por trastornos motores, afectivos y de las funciones cognitivas superiores. [1] Sus etiologías son diversas, comprendiendo desde entidades paraneoplásicas hasta procesos autoinmunes. En este último, el mecanismo fisiopatológico principal es la presencia de autoanticuerpos dirigidos hacia estructuras de la superficie celular como así también intracelular. [2] Uno de los principales anticuerpos es el anti GAD, dirigido hacia una enzima principal de la síntesis del neurotransmisor GABA. [3] Esto conlleva a un desbalance a nivel de la neurotransmisión, incrementando los niveles de glutamato y disminuyendo los de GABA. Es mediante este mecanismo, que se produce la atrofia cerebelar y muerte neuronal debido al exceso de glutamato, proceso llamado excitotoxicidad. [3] Una de las formas de presentación inicial observada de la ataxia cerebelosa inmunomediada (ACIM) es la cerebeli-

tis aguda post vacunación contra COVID 19. [4] Reportes de complicaciones neurológicas asociadas a la vacunación contra COVID 19, tales como síndrome de Guillain Barré, parálisis de Bell, eventos desmielinizantes o miasténicos han sido informados. [5] Los mecanismos por los cuales la vacuna podría inducir la autoinmunidad pueden ser desde mimetismo molecular entre antígenos vacunales y autoantígenos hasta la activación policlonal de linfocitos B, lo cual promueve la formación de citoquinas y linfocitos T autoreactivos. [6]

El cerebelo es una de las áreas más vulnerables del sistema nervioso central (SNC) respecto a procesos autoinmunes. Por otra parte, el cerebelo está dotado de una capacidad de compensar y reparar el daño infringido por diversas patologías, propiedad única en el SNC. Esta característica es conocida como reserva cerebelar. [7] Es esta premisa, la que alienta a realizar tratamientos precoces y precisos

basados en la inmunomodulación y neuromodulación.

Caso clínico

Paciente de 48 años sin antecedentes médicos de importancia presentó en octubre del año 2021 cuadro de ataxia a predominio de miembro superior derecho. Como antecedente temporal inmediato al inicio de los síntomas, se encuentra la vacunación contra COVID 19, 40 días previos al inicio del cuadro. Evolucionó con inestabilidad en la marcha y aumento de la base de sustentación por lo cual se decidió su internación.

Ante la sospecha de una cerebelitis aguda se decidió realizar un algoritmo diagnóstico para encontrar la posible etiología. Se solicitó resonancia magnética de cerebro (RM), punción lumbar y panel filmarray para encefalitis. La punción lumbar arrojó un líquido a predominio de mononucleares con hiper celularidad. La RM fue informada como normal. El estudio de autoanticuerpos arrojó positividad para anti GAD y anti GM1. Luego del resultado negativo en panel filmarray para encefalitis, la etiología infecciosa fue descartada y el tratamiento con Ampicilina/sulbactam y Aciclovir fue suspendido. Debido a la presencia de autoanticuerpos, se instauró un algoritmo terapéutico basado en distintas estrategias dirigidas al diagnóstico de cerebelitis aguda autoinmune.

Primeramente, se comenzó con pulsos de Metilprednisolona durante 10 días, debido a intercurencia por pancreatitis medicamentosa, el fármaco debió ser suspendido. Seguido a esto, comenzó con ciclos de plasmáferesis, los cuales debieron ser suspendidos por pedido del paciente ya que no eran bien tolerados. Por último, se dio inmunoglobulina endovenosa consiguiendo una mejoría clínica temporal hasta febrero de 2022, donde reinicia con torpeza, inestabilidad en la marcha y parestesias en ambos miembros superiores. Durante este año, su sintomatología fue en aumento, agregándose temblor cefálico incapacitante. Evolucionó hacia una severa disartria con dificultad para deglutir, temblor incapacitante y no pudiendo mantenerse sentado ni parado por sus propios medios.

En el año 2024, el paciente asistió con nuestro equipo para realizar tratamiento con células madre y exosomas. En el primer contacto con el paciente, impresionó sumamente comprometido en algunos aspectos de la escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA). Su marcha era débil y no podía caminar más de 10 metros a pesar de la ayuda de elementos o una persona acompañante, como así también le dificultaba mantenerse de pie debido al temblor generalizado que padecía. Por otro lado, le era difícil mantenerse sentado, presentando balanceo y caída de la cabeza hacia atrás por pobre sostén cefálico. Por momentos su discurso se hacía difícil de entender debido a pobre articulación de la palabra y presencia de babeo. Su taxia se vio comprometida tanto en miembros superiores como inferiores presentando dismetría y temblor al realizar movimientos de coordinación. A todo esto, se sumaba la incapacidad de realizar movimientos rápidos alternantes (adiadococinesia). El paciente, presentaba compromiso de su autonomía, con incapacidad de trabajar o realizar las actividades de la vida diaria (ADL) tales como vestirse, alimentarse, trasladarse, entre otras.

Luego de comenzado el tratamiento de células madre y exosomas desde julio hasta diciembre de ese año, el paciente presentó una mejoría objetivada tanto por el equipo como sus familiares. Su motricidad gruesa como fina mejoraron, su deglución y articulación de la palabra se fortalecieron. El paciente comenzó a realizar ejercicios para recuperar su marcha, pudiendo realizar más de 10 metros con apoyo. Esto, fortaleció su musculatura axial permitiéndole sentarse sin apoyo y pudiendo mantener la postura sin caída de la cabeza hacia atrás. Algo de suma importancia es que el paciente pudo recuperar autonomía para algunas actividades de la vida diaria, pudiendo alimentarse por sí mismo, vestirse y pudo reincorporarse al trabajo, algo totalmente impensado en su momento. A pesar de estas mejorías, se pierde el seguimiento clínico constante del paciente debido a distancia geográfica con nuestro medio hasta diciembre de 2025 en donde asiste nuevamente para reiniciar tratamiento.

Comentarios

El uso de células madre y exosomas en la ACIM se base en dos pilares principales: inmunomodulación y neuromodulación. Las células madre son células indiferenciadas con capacidad de autorrenovación y diferenciación hacia diversos tipos de tejidos. Mantienen una estrecha interacción con el sistema inmunológico, pudiendo actuar sobre el microambiente inflamatorio presente en diversas patologías. [8] A su vez, secretan una amplia variedad de biomoléculas activas como proteínas, ácidos nucleicos, exosomas y microvesículas que en conjunto se liberan mediante estructuras conocidas como secretomas. [9] Este complejo, complementa la capacidad regenerativa y terapéutica de las células madre. [9] A través de mecanismos celulares (acción sobre linfocitos Treg, macrófagos) y humores (exosomas, secretomas), las células madre ejercen una acción inmunomoduladora capaz de regular la inflamación y favorecer la reparación tisular. [8]

Por otro lado, en algunos pacientes las terapias clásicas contra la patología autoinmune tales como corticoides, plasmáferesis o inmunoglobulina endovenosa fallan o son mal toleradas. [10] Este, fue el caso del paciente previo al tratamiento con células madre y exosomas. Las células madre autólogas destacan como una nueva terapia en estos procesos gracias a sus propiedades inmunomodulatorias, baja inmunogenicidad y su capacidad regenerativa. [10]

La ACIM se caracteriza por la presencia de un ambiente de neurotoxicidad caracterizado por la acumulación de radicales libre del oxígeno y disfunción mitocondrial. Un mecanismo fundamental que se logró objetivar en estudios, es la transferencia de mitocondrias desde las células madre hacia las células de un tejido dañado. [11] Esto, aumentó la cantidad de ATP presente en las células dañadas, potenciando su perfil bioenergético y su capacidad funcional. [11] Este mecanismo, resulta clave en la regeneración funcional de los tejidos dañados.

Destacamos el reciente interés que ha surgido hacia la fascia superficial como un importante nicho y reservorio de células madre. Se destaca como un ambiente biológicamente activo capaz de regular la supervivencia de las

células madre, modular el sistema inmune y con gran potencial regenerativo. [12] En su estructura, se encuentra una alta densidad de fibroblastos, los cuales secretan múltiples factores bioactivos, entre los que se destaca la familia del Factor de crecimiento de fibroblastos (FGFs). [13] Estos factores, mantienen una interacción con una enzima llamada telomerasa sobre la cual inducen la expresión de su subunidad TERT (transcriptasa inversa de la telomerasa), promoviendo la supervivencia y diferenciación de precursores neuronales, células madre adultas y células nerviosas. En ellas, modula la excitotoxicidad, mecanismo patológico que perpetúa grandes daños a nivel del tejido nervioso. [14]

Estos fundamentos a nivel celular, inmunológico y funcional ayudan a comprender como la terapia con células madre puede posicionarse como una estrategia terapéutica para la ACIM.

A continuación, se mostrarán los avances correspondientes al año 2025. El paciente se presenta con notorios avances tanto en la SARA como las ADL. Su mejoría funcional se ve principalmente en puntos tales como: mantener la postura, capacidad de discurso y ausencia de temblor. Por otro lado, su autonomía se vio favorecida pudiendo cambiarse, comer por sí mismo y reincorporarse a su trabajo. Se realizó nuevamente el procedimiento de extracción de células madre, finalizado con éxito. Luego de ello, se aplicó concentrado de células madre durante 3 días consecutivos en el paciente. Al egreso, nos encontramos ante un paciente con una notoria mejoría, la cual es acompañada de los progresos previos descriptos más arriba.

A lo largo del seguimiento clínico en este año 2026, el paciente impresiona con tono y trófismo muscular normal, presentando fuerza muscular 5/5 en miembros superiores e inferiores. El paciente puede realizar la prueba talón a espinilla con éxito en ambos miembros inferiores, algo anteriormente impensado. Su temblor incapacitante ha desaparecido, pudiendo mantener una buena postura sentado y logrando tomar un vaso de agua sin derramar. Acompañando esto, su deglución ha mejorado, pudiendo alimentarse por sus propios medios y con buena dinámica al tragar. Sobre esto, el paciente refiere que luego de casi tres años, ha vuelto a tomar mate por sus propios medios, algo que tiene gran valor para él. Su discurso es bien articulado y la presencia de babeo ha desaparecido.

El fortalecimiento de miembros inferiores y de su musculatura axial, también le han permitido poder mantenerse de pie por más tiempo, intensificando sus ejercicios para recuperar su marcha. Ha recuperado parte de su autonomía reincorporándose al trabajo en su jornada completa y cumpliendo un rol vital y protagónico en el mismo. En la continuación del tratamiento con el paciente, se pondrá énfasis en consolidar su marcha para lograr una mayor mejoría funcional y calidad de vida.

Estos cambios a su vez, han sido objetivados tanto por el paciente como familiares, los cuales evidencian la evolución positiva del paciente luego de iniciado el tratamiento.

En conjunto, se observó una mejoría clínica y funcional, permitiéndole al paciente realizar tareas previamente impensadas tales como mantener la postura, realizar ejercicios de coordinación, articular correctamente las palabras,

alimentarse por sus propios medios y mejorando un síntoma sumamente incapacitante como es el temblor. Sumado a esto, presenta mayor autonomía, la cual le permitió reincorporarse a su trabajo y lograr realizar tareas cotidianas por sí solo. Estos avances son sumamente prometedores dado el carácter incapacitante que posee la ACIM.

Conclusión

Las ataxias cerebelosas son patologías complejas con clínica y etiología heterogénea. Dentro de ellas, destacamos la ACIM como causa de discapacidad y pérdida de autonomía en la ADL.

Las células madre poseen propiedades inmunomodulatorias, pudiendo promover un perfil antiinflamatorio a nivel tanto celular como humoral. Por otro lado, elementos tales como los fibroblastos, FGF, telomerasa, exosomas y secretomas tienen una función vital en la proliferación celular, desarrollo neuronal y neurogénesis. Esto impulsa aún más la cualidad única del cerebelo en cuanto a la regeneración tisular.

El paciente presentó grandes avances objetivados mediante la SARA Y ADL, promoviendo su autonomía en labores de su vida diaria como son: vestirse, alimentarse, transportarse y trabajar. Su mejoría clínica se vio objetivada mediante parámetros como la coordinación, ausencia de temblor, deglución, discurso y pruebas motoras tales como la fuerza muscular o la prueba talón a espinilla, las cuales se vieron mejoradas.

Las terapia combinada con células madre y exosomas representa una terapia novedosa para la ACIM, pudiendo promover mediante la inmunomodulación y neuromodulación avances clínicos que la posicionan como un tratamiento prometedor para esta patología.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/

los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

Referencias

- [1] Mitoma, H., Manto, M., & Gandini, J. (2019). Recent advances in the treatment of cerebellar disorders. *Brain Sciences*, 10(1), 11. [https://doi.org/10.3390/brainsci10010011]
- [2] Cai, Y., Hua, Z., Chen, Y., Chen, X., Liu, N., Liu, T., Zhou, Q., Li, J., & Di, W. (2025). Clinical features of autoimmune cerebellar ataxia related to neuronal antibodies. *Frontiers in Immunology*, 16, 1497695. [https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1497695]
- [3] Mitoma, H., Manto, M., & Hampe, C. S. (2018). Time is cerebellum. *Cerebellum*, 17(4), 387–391. [https://doi.org/10.1007/s12311-018-0925-6]
- [4] Tabatabaee, S., Akhoundi, F. H., Khobeydeh, A., Tabatabaei, S. M., & Haghi Ashtiani, B. (2023). Acute cerebellitis following COVID-19 vaccination: A case report. *Clinical Case Reports*, 11(10), e8050. [https://doi.org/10.1002/ccr3.8050]
- [5] Patone, M., Handunnetthi, L., Saatci, D., et al. (2021). Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection. *Nature Medicine*, 27(12), 2144–2153. [https://doi.org/10.1038/s41591-021-01556-7]
- [6] Khan, E., Shrestha, A. K., Colantonio, M. A., Liberio, R. N., & Sriwastava, S. (2022). Acute transverse myelitis following SARS-CoV-2 vaccination: A case report and review of literature. *Journal of Neurology*, 269(3), 1121–1132. [https://doi.org/10.1007/s00415-021-10785-2]
- [7] Mitoma, H., Manto, M., & Hadjivassiliou, M. (2021). Immune-mediated cerebellar ataxias: Clinical diagnosis and

- treatment based on immunological and physiological mechanisms. *Journal of Movement Disorders*, 14(1), 10–28. [https://doi.org/10.14802/jmd.20040]
- [8] Shi, Y., Wang, Y., Li, Q., Liu, K., Hou, J., Shao, C., et al. (2018). Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases. *Nature Reviews Nephrology*, 14, 1–15. [https://doi.org/10.1038/s41581-018-0023-5]
 - [9] Karimian, A., Khoshnazar, S. M., Kazemi, T., et al. (2024). Role of secretomes in cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Cell Tissue Bank*, 25, 411–426. [https://doi.org/10.1007/s10561-023-10073-5]
 - [10] Mohammedsleh, Z. M. (2022). The use of patient-specific stem cells in different autoimmune diseases. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(5), 3338–3346. [https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.02.009]
 - [11] Islam, M. N., Das, S. R., Emin, M. T., Wei, M., Sun, L., Westphalen, K., Rowlands, D. J., Quadri, S. K., Bhattacharya, S., & Bhattacharya, J. (2012). Mitochondrial transfer from bone-marrow-derived stromal cells to pulmonary alveoli protects against acute lung injury. *Nature medicine*, 18(5), 759–765. [https://doi.org/10.1038/nm.2736]
 - [12] Pirri, C., Pirri, N., Petrelli, L., De Caro, R., & Stecco, C. (2025). Redefining fascia: A mechanobiological hub and stem cell reservoir in regeneration—a systematic review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26, 10166. [https://doi.org/10.3390/ijms262010166]
 - [13] Yun, Y. R., Won, J. E., Jeon, E., Lee, S., Kang, W., Jo, H., et al. (2010). Fibroblast growth factors: Biology, function, and application for tissue regeneration. *Journal of Tissue Engineering*, 2010, 218142. [https://doi.org/10.4061/2010/218142]
 - [14] Liu, M. Y., Nemes, A., & Zhou, Q. G. (2018). The emerging roles for telomerase in the central nervous system. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 160. [https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00160]

Cita: CIARROCHI, E; CIARROCHI, JB; UGARTEMENDÍA, LA. Ataxia cerebelosa inmunomediada GAD+ post vacunación contra COVID 19: a propósito de un caso y aproximación terapéutica.

Pren Med Argent, 112(3), 75-78, 2026.

Resumen

Las ataxias cerebelosas comprenden un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por trastornos motores, afectivos y de las funciones cognitivas superiores. Sus etiologías son diversas comprendiendo desde entidades paraneoplásicas hasta procesos autoinmunes. Una de las formas de presentación inicial observada de la ataxia cerebelosa inmunomediada (ACIM) es la cerebelitis aguda post vacunación contra COVID 19. El cerebelo es una de las áreas más vulnerables del sistema nervioso central (SNC) respecto a procesos autoinmunes. Por otra parte, el cerebelo exhibe una capacidad de compensar y reparar el daño infringido por diversas patologías, característica conocida como reserva cerebelar. Presentamos el caso de un paciente de 48 años que en octubre del año 2021 inició con un cuadro de ataxia a predominio de miembro superior derecho. Su estudio de autoanticuerpos arrojó positividad para anti GAD. Se instauró algoritmo terapéutico basado en distintas terapias dirigidas al diagnóstico de cerebelitis aguda autoinmune. El paciente evolucionó desfavorablemente presentando inestabilidad en la marcha, torpeza, temblor incapacitante, disartria, dificultades deglutorias y pérdida de su autonomía diaria. Se presentó un paciente profundamente comprometido en parámetros de la escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA) y en la escala ADL (Actividades de la Vida Diaria). La terapia combinada con células madre y exosomas representa una terapia novedosa para la ACIM, pudiendo promover mediante la inmunomodulación y neuromodulación, avances clínicos significativos en el paciente. Mostrando así a esta terapia como una estrategia prometedora para esta patología.

Palabras claves: Ataxias cerebelosas, ataxia cerebelosa inmunomediada(ACIM), células madre, exosomas, inmunomodulación.

Update on the management of psychotropic drugs in HIV-positive patients.

Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivos.

Zirulnik, Jorge¹; Corti, Marcelo².

¹Ex - psiquiatra de la Sección Infectología, Hospital General de Agudos J.A. Fernández GCABA. Ex - Coordinador de EPID-Equipo de Psicopatología de la Inmunodeficiencia de la Fundación PROSAM.

²Ex - Jefe de División "B", VIH/sida, Hospital de Infecciosas F. J. Muñiz, GCABA. Ex - Profesor Regular Titular, Departamento de Medicina, Orientación Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA. Profesor Emérito, Facultad de Medicina, USAL. Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Corresponding author (autor responsable): Marcelo Corti, drmarcelocorti@gmail.com.

Citation: ZIRULNIK, J; CORTI, M. Update on the management of psychotropic drugs in HIV-positive patients. *Pren Med Argent*, 112(3), 79-84, 2026.

Abstract

Here we make a revision about the adequate use of psychopharmacological drugs in HIV/AIDS patients. We revised the clinical use of psychotropic drugs in this setting. In this spectrum, the most frequent clinical pictures are the depression, the anxiety disorders, psychosis, delirium and the cognitive and behavioral neuropsychiatric symptoms associated with the HIV/AIDS neurocognitive disorder/dementia and the substance abuse. Also, we analyzed the most important pharmacological interactions between psychotropic drugs and antiretrovirals. The medical education and the interdisciplinary work are the basic topics to an adequate clinical management of this kind of patients.

Keywords: Psychopharmacological drugs, Antiretroviral drugs, HIV, AIDS.

Introducción

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia el síndrome de inmunodeficiencia adquirida constituyen un grupo más vulnerable a los desórdenes psiquiátricos en comparación con la población general. El diagnóstico temprano de esos trastornos, con el consiguiente potencial uso de psicofármacos, puede tornarse dificultoso en aquellos enfermos VIH positivos con marcado deterioro neurocognitivo, enfermedades mentales graves, deterioro considerable de la calidad de vida o pérdida de la adherencia al tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). [1]

En el presente artículo se efectúa una actualización sobre el manejo de psicofármacos en pacientes con enfermedad VIH/sida, sobre la base de una aproximación dimensional, más que nosológica. Para considerar el sustrato de aplicación de los psicofármacos elegidos se clasificó a los desórdenes neurocognitivos de esta población de la siguiente forma: depresión, ansiedad, psicosis-delirium, manía, trastornos del sueño, complejo de síntomas psiquiátricos asociados al deterioro neurocognitivo y demencia por VIH

asociados al deterioro neurocognitivo y demencia por VIH y abuso de sustancias.

Antes de ingresar en cada una de las dimensiones enumeradas, debe quedar establecido que el manejo de los psicofármacos en estos pacientes requiere de cierta experiencia brindada por el trabajo interdisciplinario con los otros profesionales involucrados, fundamentalmente infectólogos, neurólogos y psicólogos. Incursionar en un campo psicofarmacológico de frontera como es el escenario VIH/SIDA, en el que se presentan pacientes sumamente complejos, implica enfrentarse con una frecuente superposición de comorbilidades como ansiedad vinculada con la enfermedad, infecciones oportunistas o tumores del SNC, hepatitis C, abuso de alcohol o uso de sustancias, toxicidad neuropsiquiátrica de los fármacos antirretrovirales (efavirenz, dolutegravir), así como tener conocimiento de las potenciales interacciones farmacológicas entre los psicotrópicos y los fármacos antirretrovirales. [1,2]

Depresión

Los antidepresivos (AD) son los psicofármacos usados con mayor frecuencia en pacientes VIH positivos. [3,4] Vitiello et al. [3] en un estudio sobre prevalencia de uso de psicofármacos en estos pacientes en los EEUU, y que incluyó 2864 pacientes, demostraron que los antidepresivos fueron las drogas psicotrópicas más usadas (20.9%), seguidos de los ansiolíticos (16.7%), los neurolépticos (4.7%) y los psicoestimulantes (3%).

Desde el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA) con el tricíclico imipramina, realizado en la era pre-TARGA, por Rabkin et al. [5], en New York, otros AD también fueron ensayados en pacientes VIH positivos, en estudios abiertos o con diseño de ECA. Entre estos se incluyen la fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram, y escitalopram como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Mirtazapina y bupropión han sido utilizados en el grupo de los AD serotoninérgicos atípicos, o dopaminérgicos. Todos han mostrado una eficacia similar, con respuesta superior al 50%. En realidad, su diferente aplicación radica sobre todo en el perfil de seguridad (efectos adversos); o en las diferentes interacciones farmacológicas que cada uno tiene en relación a las drogas antirretrovirales (ARV), involucrando al sistema de metabolización común para ambos, como es el sistema enzimático citocromo P-450 hepático (CYP), en especial en sus senderos enzimáticos 2D6 y 3A4-12. Un ejemplo práctico de esta cuestión, es la serie presentada por De Silva et al. [13], en la que cinco pacientes VIH seropositivos, que recibían fluoxetina a la dosis de 40mg/día desarrollaron un síndrome serotoninérgico asociado a las interacciones farmacológicas entre ese ISRS y los antirretrovirales del grupo de los inhibidores de la proteasa (IP) o de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR). Entre los IP, el ritonavir, hoy utilizado en niveles de booster, es un potente inhibidor del sistema enzimático citocromo P-450, con gran afectación 2D6 y 3A4, vías utilizadas por la fluoxetina y otros ISRS para metabolizarse (Ver tabla 1).

ISRS/ nuevos AD	Inhibición CYP	Efecto sobre los niveles plasmáticos de ARV	Efecto sobre los niveles plasmáticos de AD
Fluoxetina/ Norfluoxetina	Fuerte CYP 2D6 Débil CYP 3A4	Incrementan	Ninguno
Paroxetina	Fuerte CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Sertralina	Débil CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Citalopram	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Trazodone	Desconocido	Ninguno	Incrementan
Venlafaxina	Débil	Desconocido	Desconocido
Desvenlafaxina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Mirtazapina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Escitalopram	No claro	Desconocido	Desconocido

Tabla 1: Interacción teórica entre AD/ CYP/ ARV.
Modificado de Yanofski, J; Croarkin, P. [14]

En el consenso de la Organization of AIDS Psychiatrists (OAP) sobre el uso de psicofármacos, dado a conocer en 2010, los AD de primera línea –es decir los más votados por los 159 psiquiatras consultados fueron el citalopram

y su derivado, el enantiómero escitalopram. Ambos se toleran bien, sobre todo en uso prolongado. También la desvenlafaxina, metabolito activo de la venlafaxina, aparece con un futuro prometedor en el contexto VIH/SIDA, por su muy débil impacto sobre el CYP y por su titulación simple en un paso. Tanto la mirtazapina como el trazodone son útiles en los cuadros de depresión e insomnio, ambos con perfil de interacciones farmacológicas aceptables con los ARV. [15]

Ansiedad

En los pacientes VIH positivos son frecuentes los cuadros de ansiedad asociados al desajuste que provoca el cambio en el status serológico de reciente conocimiento, al deterioro inmunológico con la eventual aparición de una enfermedad oportunista o a la necesidad de comenzar con el tratamiento ARV; todos estos son eventos comunes en la vida de la persona que vive con VIH. La prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada es mayor en sujetos VIH positivos que en la población general. En algunas series también resulta prevalente el trastorno por estrés postraumático.

Son escasos los estudios clínicos que han evaluado el uso de fármacos ansiolíticos en el contexto de la infección por VIH. Dos tercios de las medicaciones prescritas para la ansiedad en estos pacientes pertenecen a la familia de las benzodiacepinas. Se suele preferir el uso de aquellas de vida media intermedia como el lorazepam o el clonazepam; el alprazolam se descarta por su potencial interacción tóxica con los ARV, en especial con aquellos que se metabolizan por el CYP3A4. También son de uso frecuente los AD-ansiolíticos como escitalopram, trazodone o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), como la venlafaxina o su metabolito activo la desvenlafaxina, o la duloxetine. Los AD-ansiolíticos no inducen tolerancia, ni producen dependencia como las benzodiacepinas, pero su costo es mucho más elevado en los cursos prolongados de tratamiento. [13-17]

Psicosis-delirium

Las psicosis en los pacientes VIH positivos, se clasifican en primarias que incluyen la esquizofrenia y el trastorno esquizo-afectivo, y secundarias, asociadas con la infección por el retrovirus. Lamentablemente, el uso de antipsicóticos (APS) en este contexto no ha sido tan bien estudiado como el que implica a los AD. A la falta de una evidencia clínica bien documentada, se agrega la mayor tendencia de los sujetos seropositivos para el VIH al desarrollo de efectos extrapiramidales, debido a una menor oferta dopaminérgica secundaria al compromiso del SNC por el propio retrovirus (daño de los ganglios de la base en la encefalopatía subaguda). También debe considerarse como una barrera al uso de APS, al igual que en el caso de los AD, sus interacciones farmacológicas con los ARV, debido a su metabolismo común a través del sistema citocromo P-450 y la potencial tendencia que presentan casi todos ellos a inducir hiperglucemia, hipercolesterolemia y aumento de peso, complicaciones que se agrupan bajo el nombre de síndrome metabólico. [18,19]

Los modernos APS de segunda generación, como la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol, parecen representar un significativo avance sobre los de primera generación como la clorpromazina y el haloperidol, en el tratamiento de las psicosis en pacientes VIH positivos, tanto primarias como de aparición new onset, debido a una marcada menor incidencia de fenómenos extrapiramidales. La paliperidona, metabolito de salida hepático de la risperidona, resulta un neuroléptico de segunda generación de prometedor futuro, debido a su muy débil metabolismo por el CYP.

La clozapina, fármaco de gran efectividad antipsicótica y sin inducción "parkinsonoide", ha demostrado ser eficaz en estos pacientes en un estudio piloto realizado en nuestro país. Su uso extendido se compromete por su potencial toxicidad hematológica (agranulocitosis), y su capacidad para causar convulsiones, ortostatismo y aumento de peso. [15,17-20]

El haloperidol tiene vigencia en el tratamiento de los cuadros de delirium, de aparición frecuente en los pacientes con enfermedad VIH/SIDA hospitalizados. Fue el antipsicótico más elegido en la encuesta de la OAP para el tratamiento de este síndrome. Su uso se vería limitado por el efecto "parkinsonoide" que tiene, sobre todo en estos enfermos con una oferta dopaminérgica disminuida. Podría ser reemplazado por la risperidona, la olanzapina o la ziprasidona inyectables, o la quetiapina, tanto en monoterapia, como en asociación con lorazepam, en administración parenteral. [11,16]

Manía

Los cuadros de manía en los pacientes con enfermedad VIH/sida son prevalentes y pueden acompañarse de mayor actividad sexual, incremento en la impulsividad o en el consumo de sustancias de abuso, con el consiguiente riesgo de incremento de la transmisión del retrovirus que eso conlleva. Pueden producirse en el contexto de una enfermedad bipolar coexistente; o bien de manera secundaria al uso de ARV, asentarse en el daño del SNC producido por el mismo retrovirus o por agentes oportunistas. En ocasiones puede ser una manifestación prodrómica neuropsiquiátrica de la criptococosis meníngea. [15]

Entre los fármacos antimaníacos clásicos se incluyen el litio, el ácido valproico y la carbamazepina. El litio corre con la ventaja de su gran efectividad para los cuadros maníacos agudos, así como para el tratamiento de largo plazo; y en el contexto de la infección por VIH, por su perfil libre de interacciones con los ARV debido a su falta de metabolismo hepático. Su uso estaría limitado por su estrecha ventana terapéutica, y por causar eventos adversos que con frecuencia se superponen con síntomas atribuibles al VIH, como náuseas, vómitos, diarrea, temblores, disfunción tiroidea y trastornos renales en las dosis terapéuticas. [15,18,22]

El ácido valproico no parece tener un perfil de interacciones farmacológicas significativas con los ARV. El uso de este fármaco en pacientes VIH positivos se ha vinculado con aumento de la replicación viral, pero los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora son controversiales, y no se ha visto un impacto clínico significativo en

las mediciones de la carga viral o en los niveles de linfocitos T CD4+ en aquellos pacientes que lo reciben. De todos modos, en una exhaustiva revisión de psicofarmacología y VIH publicada en el año 2008 [20], se sugiere el monitoreo cercano de la carga viral y el nivel de CD4 de los pacientes que lo reciben. Podría agregarse, según nuestro criterio, que el ácido valproico debería evitarse en los pacientes VIH positivos con trastorno bipolar que no realizan tratamiento antirretroviral. [18,23-26]

La carbamazepina mantiene complejas interacciones farmacológicas bidireccionales con los ARV, a nivel del sistema citocromo hepático. Por un lado, el fármaco es un potente inductor de la vía 3A4, incrementando el metabolismo de los IP y de los INNTR. Por otro, el ritonavir- usado en los regímenes de terapia ARV como potenciador de los IP- es un potente inhibidor de esa misma vía, incrementando la posibilidad de toxicidad inducida por la carbamazepina. De ese modo, el uso de esta droga se encuentra restringido en los pacientes VIH positivos. Requiere dosajes repetidos de sus niveles plasmáticos y monitoreo clínico estrecho para la detección de eventos adversos. [27,28]

Otro estabilizador en uso es el anticonvulsivo lamotrigina. Fue ensayado con éxito en pacientes VIH positivos para el tratamiento del dolor neuropático en 92 pacientes que recibían ARV. Interacciona con ritonavir; con el consiguiente descenso de los niveles de lamotrigina; su dosis debe ser cuidadosamente ajustada en los pacientes que reciben ese IP como booster. [29-30]

Desórdenes del sueño

Los clínicos recurren con mucha frecuencia a las benzodiazepinas para tratar los trastornos del sueño. Los pacientes VIH positivos no son una excepción a esta conducta terapéutica. Alprazolam, midazolam y triazolam dependen para su metabolismo del complejo CYP-3A4. Potentes inhibidores de esa vía como el ritonavir, pueden disminuir el clearance de esas drogas hipnóticas y provocar hipersedación, hasta llegar a la muerte en algunos casos. Clonazepam y lorazepam pueden indicarse con los cuidados de su uso. [4]

Agentes hipnóticos no benzodiazepínicos como eszopiclona, zolpidem y zaleplón pueden usarse sin riesgo de caer en la dependencia o en sedación diurna; aunque la eszopiclona y el zaleplón también se metabolizan por el sistema enzimático citocromo 3A4, con los inconvenientes mencionados. [4]

Como alternativa a estos fármacos puede ser útil el uso de AD-hipnóticos como el trazodone o la mirtazapina, aunque con un estricto control de las interacciones farmacológicas con los ARV. El primero se procesa por el sistema CYP-2D6/3A4, complicando su perfil de seguridad por las interacciones con el ritonavir y los INNTR. El segundo ha sido ensayado con éxito en pacientes VIH positivos y también se metaboliza por el CYP. La agomelatina no se ha ensayado aún en el contexto de la problemática de los pacientes VIH positivos. [4,7,18,31]

Síntomas psiquiátricos asociados con el deterioro cognitivo y la demencia por VIH

La invasión del SNC por el VIH conduce a una encefalopatía específica, en la era previa a la TARGA conocida como encefalopatía por VIH, y luego en el año 1986 como complejo sida-demencia. Ambas entidades son consideradas enfermedades marcadoras de sida. En la actualidad una nueva nosología consensuada la divide en tres formas clínicas: deterioro cognitivo asintomático; deterioro cognitivo leve a moderado asociado al VIH y demencia asociada al VIH1. Los síntomas psiquiátricos emergentes de las dos últimas condiciones pueden agruparse en cognitivos y no cognitivos/conductuales. Entre los primeros sobresalen el déficit atencional, problemas con la memoria reciente, dificultades en la concentración y retardo psicomotor. Los no cognitivos más relevantes son: apatía, fatiga, irritabilidad/agresividad, agitación o psicosis – conocida como HIV new onset psicosis y manía. [15]

Para el deterioro neurocognitivo, el tratamiento ARV resulta la mejor opción terapéutica. Desde la introducción de los regímenes de TARGA en 1996 –hoy en día también denominados como cART (combined antiretroviral therapy, por su sigla en inglés) se observó un 50% de declinación en la incidencia de demencia asociada al sida, en un estudio multicéntrico de cohorte realizado por el grupo de Sacktor. [32] En la era de la TARGA, la incidencia de demencia por VIH se redujo de 21.2 casos/1000 personas/año antes de su comienzo, a 10.5 casos/1000/ año luego de su implementación y difusión. [32] Distintos ARV han mostrado eficacia en el tratamiento de la encefalopatía por VIH. El grupo de Letendre ha realizado esfuerzos por mejorar la performance del tratamiento ARV dentro del cerebro, con el diseño de un puntaje de penetración en el mismo para cada una de las drogas antirretrovirales. Esto ha dado lugar a una nueva perspectiva (neuro-cART) basada en la aplicación del llamado CPE (CNS penetration effectiveness, por su sigla en inglés). [18,30-33]

El inhibidor no competitivo del NMDA, memantina, aprobado por la FDA para su uso en enfermedad de Alzheimer o demencia vascular de grado moderado a grave, ha mostrado ser eficaz y seguro en los pacientes con deterioro cognitivo por VIH. Con su aplicación en el largo plazo, puede esperarse una cierta prevención/estabilización de la injuria neuronal inducida por la presencia del virus en el cerebro; esto se ha objetivado en las evoluciones neuropsicológicas y en las curvas que muestra la resonancia magnética espectroscópica de los pacientes VIH positivos con daño neurocognitivo. [34,35]

El ácido valproico se ha sugerido también como fármaco adyuvante en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con el VIH, aunque su uso queda supeditado a las condiciones enumeradas más arriba. [26,36]

Síntomas no cognitivos/conductuales como la apatía y la fatiga, pueden responder al uso de psicoestimulantes como el metilfenidato, la dextroanfetamina o la pemolina, más que a los AD. Los tres han sido ensayados en pacientes VIH positivos con buena respuesta. Frente a su elección, deben considerarse: eventos adversos, potencial abuso y su metabolismo por el CYP hepático. [37-39]

Los síntomas neuropsiquiátricos conductuales expansivos asociados con la demencia por VIH, pueden tratarse eficazmente con neurolépticos atípicos o de segunda generación como la risperidona o la quetiapina. Estos son los

elegidos en primera línea por los psiquiatras de la OAP. La manía secundaria, puede manejarse con quetiapina, valproato, risperidona, olanzapina o aripiprazol, según las mismas recomendaciones de la OAP. Para el uso de estos fármacos, valen las mismas consideraciones descritas líneas arriba. [12]

El uso de dolutegravir, un inhibidor de la integrasa (INI) de última generación, en pacientes mayores de 60 años, puede asociarse con un incremento de las concentraciones plasmáticas de este fármaco ARV, y generar trastornos del sueño. [40]

Abuso de sustancias

Es muy frecuente la existencia de comorbilidades adictivas en los pacientes con infección VIH. Muchos de ellos, a su vez, se encuentran coinfectados con el virus de la hepatitis C, con el consiguiente daño hepático y también la afectación neurológica por este virus. Aunque el alcohol es activo sobre el CYP, la ingestión aguda inhibe las vías 2D6 Y 2C19, el consumo crónico induce 2E1 y 3 A4, no se han registrado interacciones clínicamente significativas. El abacavir se metaboliza por la vía de la alcohol deshidrogenasa, pero la interacción no ha mostrado ser clínicamente significativa. Los dos problemas principales del abuso de alcohol en pacientes seropositivos para el VIH son la toxicidad hepática, en especial en los pacientes coinfectados con el virus C o esteatosis hepática (NASH, por sus siglas en inglés), y la pérdida de la adherencia al tratamiento ARV que puede implicar. Muchos de estos pacientes, discontinúan las drogas ARV los fines de semana “para poder beber libremente”. [4,38-41]

No hay evidencias certeras que muestren interacciones significativas entre el consumo de heroína o cocaína y los ARV. El metabolismo primario del tetrahidrocannabinol es a través del sistema enzimático 3A44. [42-44]

Conclusiones

El diseño de estrategias terapéuticas incluyendo psicofármacos en pacientes con infección por VIH resulta fascinante y complejo a la vez. La eventual combinación de abuso de sustancias, hepatitis C, enfermedad mental grave, coexistencia de drogas ARV, u otras comorbilidades, convierten el escenario de estos pacientes en un entramado de consideraciones para psiquiatras, neurólogos e infectólogos que se enfrentan con esta problemática. Resulta imprescindible entonces, la educación médico-psiquiátrica continua de los profesionales intervinientes, dentro de un marco multidisciplinario de asistencia de esta clase de pacientes.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all

authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

Referencias

- [1] Cohen, M. A., Goforth, H. W., Lux, J. Z., & Cozza, K. L. (2010). Handbook of AIDS Psychiatry (pp. 113–200). Oxford University Press.
- [2] Fernandez, F., & Ruiz, P. (2006). Psychiatric Aspects of HIV/AIDS (pp. 39–47). Lippincott Williams & Wilkins.
- [3] Vitiello, B., Burnam, M. A., Bing, E. G., Beckman, R., & Shapiro, M. F. (2003). Use of psychiatric medications among HIV-infected patients in the United States. *American Journal of Psychiatry*, 160(3), 547–554.
- [4] Thompson, A., Silverman, B., Dzen, L., & Treisman, G. (2006). Psychotropic medications and HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 42(9), 1305–1310.
- [5] Rabkin, J. G., Rabkin, R., Harrison, W., & Wagner, G. (1994). Effect of imipramine on mood and immune status in depressed patients with HIV illness. *American Journal of Psychiatry*, 151(4), 516–523.
- [6] Caballero, J., & Nahata, M. C. (2005). Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(1), 141–145.
- [7] Elliot, A. J., & Roy-Byrne, P. P. (2000). Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 20(3), 265–267.
- [8] Currier, M. B., Molina, G., & Kato, M. (2003). A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. *Psychosomatics*, 44(2), 120–125.
- [9] Tseng, A. L., & Foisy, M. (1999). Significant interactions with new antiretrovirals and psychiatric drugs. *Annals of Pharmacotherapy*, 33(4), 461–473.
- [10] Gallego, L., Barreiro, P., & López Ibor, J. J. (2012). Psychopharmacological treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Reviews*, 14(2), 101–111.
- [11] Hill, L., & Lee, K. C. (2013). Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: Focus on antidepressants and antipsychotics. *Annals of Pharmacotherapy*, 47(1), 75–89.
- [12] Hemeryck, A., & Belpaire, F. M. (2002). Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interaction: An update. *Current Drug Metabolism*, 3(1), 13–37.
- [13] De Silva, K. E., Le Flore, D. B., Martson, B. J., & Rimland, D. (2001). Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS*, 15(10), 1281–1285.
- [14] Yanofski, J., & Croarkin, P. (2008). Choosing antidepressants for HIV/AIDS patients: Insights on safety and side effects. *Psychiatry (Edgmont)*, 5(6), 61–66.
- [15] Freudenreich, O., Goforth, H. W., Cozza, K. L., Mimiaga, M. J., Safren, S. A., Bachmann, G., et al. (2010). Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: An HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics*, 51(6), 480–488.
- [16] Sewell, M. C., Goggin, K. J., Rabkin, J. G., Ferrando, S. J., McElhiney, M. C., & Evans, S. (2000). Anxiety syndromes and symptoms among men with AIDS. *Psychosomatics*, 41(4), 294–300.
- [17] Owe-Larsson, B., Säll, L., Salamon, E., & Allgulander, C. (2009). HIV infection and psychiatric illness. *African Journal of Psychiatry*, 12(2), 125–128.
- [18] De Wit, S., Cremers, L., Hirsch, D., Zulian, C., Clumeck, N., & Kormoss, N. (1999). Efficacy and safety of trazodone versus clorazepato in the treatment of HIV-positive subjects with adjustment disorders: A pilot study. *Journal of International Medical Research*, 27(5), 223–232.
- [19] Morrison, M. F., Petito, J. M., Ten Have, T., Gettes, D. R., Chiappini, M. S., Weber, A. L., et al. (2002). Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *American Journal of Psychiatry*, 159(5), 789–796.
- [20] Repetto, M. J., & Petito, J. M. (2008). Psychopharmacology in HIV patients. *Psychosomatic Medicine*, 70(4), 585–592.
- [21] Hriso, E., Khun, T., Masdeu, J. C., & Grundman, M. (1991). Extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking agents in patients with AIDS encephalopathy. *American Journal of Psychiatry*, 148(11), 1558–1561.
- [22] Dolder, C. R., Patterson, T. L., & Jeste, D. V. (2004). HIV, psychosis and aging: Past, present and future. *AIDS*, 18(Suppl 1), S35–S42.
- [23] Lera, G., & Zirulnik, J. (1999). Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Movement Disorders*, 14(1), 128–131.
- [24] Parenti, D. M., Simon, G. L., Scheib, G. L., Meyer, W. A. III, Szein, M. B., Paxton, H., et al. (1988). Effect of lithium carbonate in HIV-infected patients with immune dysfunction. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1(2), 119–124.
- [25] Maggi, J. D., & Halman, M. H. (2001). The effect of divalproex sodium on viral load: A retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Canadian Journal of Psychiatry*, 46(4), 359–362.
- [26] Ances, B. M., Letendre, S., Buzzell, M., Marquie-Beck, J., Lazaretto, D., Marcotte, T. D., et al. (2006). Valproic acid does not affect markers of human immunodeficiency virus disease progression. *Journal of Neurovirology*, 12(5), 403–406.

- [27] Pérez Martínez, D., Siaz Díaz, R., & Toledo Heras, M. (2000). Protease inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clinical Neuropharmacology*, 23(4), 216–218.
- [28] Hugen, P. W., Burger, D. M., Brinkman, K., ter Hofstede, H. J., Schuuman, R., Koofmans, P. P., et al. (2000). Carbamazepine–indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Annals of Pharmacotherapy*, 34(4), 465–470.
- [29] Simpson, D. M., McArthur, J. C., Olney, R., Clifford, D., So, Y., Ross, D., et al. (2003). Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology*, 60(9), 1508–1514.
- [30] van der Lee, M. J., Dawood, L., ter Hofstede, H. J., de Graaff-Teulen, M. J., van Ewijk-Beneken Kolner, E. W., Caliskan-Yassen, N., et al. (2006). Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 80(2), 159–168.
- [31] Greenblatt, D. J., von Moltke, L. L., Harmatz, J. S., Fogelman, S. M., Chen, G., Graf, J. A., et al. (2003). Short-term exposure to low dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *Journal of Clinical Pharmacology*, 43(4), 414–422.
- [32] Sacktor, N., Lyles, R. H., Skolasky, R., Kleeberger, C., Selnes, O. A., Miller, E. N., et al. (2001). HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS cohort study, 1990–1998. *Neurology*, 56(2), 257–260.
- [33] Letendre, S., Marquie-Beck, J., Caparelli, E., Best, B., Clifford, D., Collier, A. C., et al. (2008). Validation of the CNS penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into central nervous system. *Archives of Neurology*, 65(1), 65–70.
- [34] Schifitto, G., Navia, B. A., Yiannoutsos, C. T., Marra, C. M., Chang, L., Ernst, T., et al. (2007). Memantine and HIV-associated cognitive impairment: A neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS*, 21(14), 1877–1886.
- [35] Zhao, Y., Navia, B. A., Marra, C. M., Singer, E. J., Chang, L., Berger, J., et al. (2010). Memantine for AIDS dementia complex: Open-label report of ACTG 301. *HIV Clinical Trials*, 11(2), 59–67.
- [36] Schifitto, G., Peterson, D. R., Zhong, J., Ni, H., Crutten, K., Gaugh, M., et al. (2006). Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated cognitive impairment: A first report. *Neurology*, 66(6), 919–921.
- [37] Fernandez, F., Levy, J. K., Samley, H. R., Pirozzolo, F. J., Lachar, D., Crowley, J., et al. (1995). Effects of methylphenidate in HIV-related depression: A comparative trial with desipramine. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 25(1), 53–67.
- [38] Wagner, G. J., Rabkin, J. G., & Rabkin, R. (2000). Dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: A double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 61(6), 436–440.
- [39] Breitbart, W., Rosenfeld, B., Kaim, M., & Funesti-Esch, J. (2001). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus. *Archives of Internal Medicine*, 161(3), 411–419.
- [40] Elliot, E. R., Wang, X., Singh, S., Simmons, B., Vera, J. H., Miller, R. F., et al. (2019). Increased dolutegravir peak concentrations in people living with human immunodeficiency virus aged 60 and over, and analysis of sleep quality and cognition. *Clinical Infectious Diseases*, 68(1), 87–95.
- [41] Wynn, G., Gozza, K., Zapor, M., Wortmann, G., & Armstrong, S. (2005). Antiretrovirals, part III: Antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics*, 46(1), 79–87.
- [42] Kresina, T. F., Flexner, C. W., Sinclair, J., Correia, M. A., Stapleton, J. T., Adeniyi-Jones, S., Cargill, V., et al. (2002). Alcohol use and HIV pharmacotherapy. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 18(9), 757–770.
- [43] Lowry, F. (2012). HIV positive drinkers choose alcohol over ART. *Medscape Medical News*. Retrieved from www.medscape.com
- [44] Antoniou, T., & Tseng, A. L. (2002). Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals of Pharmacotherapy*, 36(9), 1598–1613.

Cita: ZIRULNIK, J; CORTI, M. Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivos. *Pren Med Argent*, 112(3), 79-84, 2026.

Resumen

En este artículo se realiza una revisión sobre el tema del manejo racional de los psicofármacos en los pacientes con diagnóstico de enfermedad VIH/SIDA. Para establecer el sustrato clínico sobre el que se suelen aplicar los psicotrópicos en este escenario, se utilizó una aproximación dimensional. En el espectro estudiado, aparecen las manifestaciones clínicas prevalentes, como la depresión, los estados de ansiedad, psicosis, delirium, y los síntomas neuropsiquiátricos cognitivos y conductuales asociados con la encefalopatía/demencia por VIH, o el abuso de sustancias. Se analizan las barreras más frecuentes para el uso de los psicofármacos, como la escasa evidencia de primer grado que respalde la aplicación de los mismos; o las interacciones droga/droga con los fármacos antirretrovirales más utilizados. La educación psicofarmacológica continua y el trabajo interdisciplinario, son las actividades imprescindibles para la asistencia responsable de estos pacientes.

Palabras clave: Psicofármacos, drogas antirretrovirales, VIH, SIDA.

Electrochemotherapy: a report of 3 cases.

Electroquimioterapia: a propósito de 3 casos.

Miranda, Jéssica¹; Michinski, Sebastián²; Lertora, Raquel³; Tellado, Matías⁴; Cespedes, Néstor⁵; Cinat, Gabriela⁶; Maglietti, Felipe¹.

¹Instituto Barceló de Investigación Traslacional (InBIT), Instituto Universitario de Ciencias de la Salud Fundación Barceló-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

²Instituto de Física Interdisciplinaria y Aplicada (INFINA)-CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

³Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Petrona V de Cordero, San Fernando, Buenos Aires, Argentina.

⁴VetOncología Clínica Oncológica Veterinaria, Buenos Aires, Argentina.

⁵Hospital J.R. Vidal, Corrientes, Corrientes, Argentina.

⁶Unidad de Investigación en Oncología, Sanatorio Finochietto-Universidad de Buenos Aires-Fundación CIDEA, Buenos Aires, Argentina.

Citation: MIRANDA, J; MICHINSKI, S; LERTORA, R; TELLADO, M; CESPEDES, N; CINAT, G; MAGLIETTI, F. Electrochemotherapy: a report of 3 cases. *Pren Med Argent*, 112(1), 85-94, 2026.

Abstract

Electrochemotherapy (ECT) is a locoregional antitumor treatment that combines the systemic or intratumoral administration of cytotoxic agents with the application of high-intensity electric pulses, inducing transient and reversible increases in cell membrane permeability, a phenomenon known as electroporation. This process markedly enhances intracellular drug uptake, amplifying antitumor efficacy while preserving the structural integrity of surrounding healthy tissue. Since its introduction into clinical practice, ECT has emerged as a safe and effective therapeutic option for cutaneous, subcutaneous, and mucosal tumors, particularly in patients who are not candidates for standard therapies or who have experienced treatment failure with conventional modalities. This article reviews the biological rationale, clinical indications, and current evidence supporting the use of ECT in oncology, with emphasis on its mechanism of action, safety profile, and potential for integration within multimodal treatment strategies. In addition, we present three representative clinical cases illustrating its application across the most commonly treated tumor histologies. The first case involves a patient with a high-risk cutaneous squamous cell carcinoma of the nasofacial sulcus; the second, a patient with a locally advanced basal cell carcinoma of the auricular helix; and the third, a patient with a nodular mucosal melanoma of the hard palate with locoregional tumor implants refractory to multiple prior lines of therapy. In all three cases, standard first-line treatments, including surgery, radiotherapy, and systemic therapy; were either contraindicated, declined by the patient, or had previously failed. ECT was performed using intravenous bleomycin under neuroleptoanalgesia, following standardized international protocols. The procedure was well tolerated in all cases, resulting in a complete response in the first two cases and a partial response in the third. The available evidence, encompassing prospective clinical trials, meta-analyses, and international consensus guidelines such as the ESOPE, supports the effectiveness of ECT across multiple tumor histologies and anatomical sites. Its selective cytotoxicity toward proliferating cells, minimal systemic toxicity, preservation of tissue architecture, and emerging immunomodulatory properties make it a clinically valuable tool within the modern oncologic Research article. La prensa médica argentina. <https://prensamedica.com.ar/armamentarium>. ECT represents a meaningful therapeutic alternative for carefully selected patients, offering relevant improvements in locoregional disease control, symptom palliation, and quality of life.

Keywords: Electroporation, squamous cell carcinoma, basal cell carcinoma, melanoma, skin cancer, bleomycin, cancer

Introducción

La electroporación es el fenómeno por el cual cualquier célula expuesta a un campo eléctrico suficientemente intenso desarrolla poros en su membrana celular. Estos po-

ros pueden ser temporales y reversibles, preservando la viabilidad celular. Este mecanismo permite la introducción de agentes terapéuticos en la célula para lograr un efecto

terapéutico. La electroquimioterapia (ECT) aprovecha estos poros para facilitar la captación intracelular de bleomicina, un agente antineoplásico, aumentando considerablemente su eficacia. [1,2]

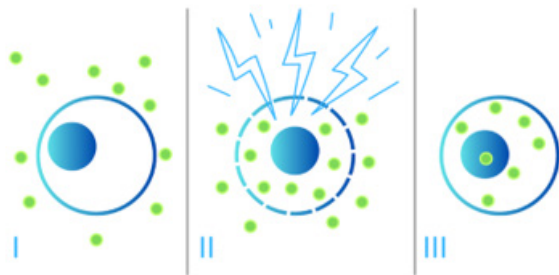


Figura 1: en I, el fármaco se encuentra en el espacio intersticial. En II, se aplican los pulsos eléctricos, aumentando la permeabilidad de la membrana celular y permitiendo la entrada del fármaco. En III, el fármaco queda atrapado dentro de la célula y se transloca al núcleo celular para ejercer su efecto.

A nivel mundial, la ECT se utiliza de forma rutinaria en Europa desde 2006 para el tratamiento de tumores primarios o metastásicos (cutáneos, subcutáneos o mucosos) de cualquier histología. [3,4] En Argentina, la ECT está en uso desde 2020, convirtiéndose en el primer país de América Latina en adoptar esta terapia.

Si bien la ECT ha demostrado eficacia en una amplia variedad de indicaciones, su papel dentro del arsenal oncológico debe comprenderse con claridad. Generalmente se reserva para pacientes que no son candidatos a terapias de primera línea, como cirugía, radioterapia o inmunoterapia, así como para casos en los que los tratamientos estándar están contraindicados, son técnicamente inviables o rechazados por el paciente. Además, la ECT puede servir como opción de rescate eficaz en casos donde los tratamientos previos no han logrado una respuesta adecuada.

Según los Procedimientos Operativos Estándar Actualizados para la Electroquimioterapia, las indicaciones son:

1. Metástasis cutáneas de cualquier histología que presenten sangrado, ulceración, secreción, mal olor o dolor.
2. Progresión de metástasis cutáneas en las que se anticipa el desarrollo de los síntomas anteriores.
3. Cáncer de piel primario, incluidos tumores recurrentes en los que otras modalidades terapéuticas han fracasado o no son factibles.
4. Pacientes en tratamiento sistémico cuyas metástasis cutáneas no responden adecuadamente a pesar de una buena respuesta en órganos internos.
5. Pacientes que prefieren la ECT sobre otras alternativas terapéuticas. [4]

La capacidad de tratar tumores de cualquier histología con resultados favorables se explica por el hecho de que el campo eléctrico es un fenómeno físico que induce la permeabilización de la membrana tanto en células normales como tumorales, independientemente del linaje celular. La electroporación es un proceso atérmico y no involucra

radiación.

Los poros permiten la entrada de bleomicina (administrada de forma local o intravenosa), que resulta particularmente adecuada para esta técnica debido a su baja permeabilidad intrínseca a la membrana celular. En consecuencia, solo ingresa a las células expuestas a un campo eléctrico adecuado, lo que explica la baja incidencia de efectos adversos. La electroporación aumenta su efecto citotóxico en más de 1.000 veces. [1]

La bleomicina actúa principalmente como una endonucleasa que corta el ADN. Las células con ADN fragmentado pueden permanecer viables hasta que intentan entrar en el ciclo de replicación, momento en el que sufren muerte mitótica. Este mecanismo confiere selectividad hacia las células en proliferación, permitiendo el tratamiento de tumores y márgenes mientras se preservan las células quiescentes y se previene la ulceración o daño tisular. Los colgajos quirúrgicos también pueden tratarse sin comprometer su viabilidad. [5,6]

Adicionalmente, la electroporación induce un espasmo vascular transitorio conocido como "vascular-lock", que atrapa el fármaco dentro del tumor y reduce significativamente el flujo sanguíneo local, controlando de forma inmediata la hemorragia en lesiones sangrantes. [7]

Los datos de estudios multicéntricos y de registros muestran altas tasas de respuesta objetiva en todas las histologías, con una respuesta global de aproximadamente el 96% en el carcinoma basocelular (CBC) (respuesta completa (RC) $\approx$ 81–85%), del 80–83% en el carcinoma espinocelular (CEC) (RC $\approx$ 60–66%), y del 78–82% en el melanoma metastásico (RC $\approx$ 48–64%). [8–11]

En el CBC, especialmente en lesiones pequeñas, primarias, de cabeza y cuello, la ECT logra un excelente control local a largo plazo, con una supervivida libre de enfermedad local al año del 89% y hasta el 92% a los 5 años; las recurrencias son poco frecuentes y pueden ser rescatadas mediante la repetición de la ECT. [8,12–14]

Para el CEC, la ECT proporciona altas tasas de control local y paliación significativa de los síntomas, con una supervivida libre de progresión local al año de aproximadamente el 80% en tumores primarios, aunque con menor durabilidad en casos de enfermedad de gran extensión o localmente avanzada, donde el tamaño tumoral >3 cm y los tratamientos previos reducen la respuesta. [8,11,15]

En metástasis cutáneas de melanoma, los análisis agrupados reportan tasas de respuesta global de alrededor del 78–81%, control local al año cercano al 80% y supervivida global al año del 67–89%, posicionando a la ECT como una opción paliativa eficaz y de baja toxicidad que puede integrarse con terapias sistémicas. [9,16,17]

En todos los tipos tumorales, las respuestas se evalúan típicamente a las 4–8 semanas postratamiento, las lesiones más pequeñas y sin tratamiento previo responden mejor, y la bleomicina intravenosa proporciona mejores resultados en tumores de gran tamaño. Los efectos secundarios son principalmente dolor local transitorio, eritema o ulceración, siendo rara la toxicidad grave. [8–10,16] En general, la ECT ofrece altas tasas de respuesta local con una excelente duración de la respuesta en CBC, CEC y melanoma, particularmente para lesiones pequeñas, superficiales o anatómicamente desafiantes en pacientes no aptos para

tratamientos más invasivos.

Casos clínicos

Caso N° 1

Paciente de 78 años que se presentó con un CEC localizado en el surco nasofacial izquierdo, en estrecha proximidad a la región del canto medial del ojo izquierdo. El paciente tenía un importante antecedente tabáquico de más de 20 cigarrillos por día durante más de 30 años (>30 paquetes-año).

La lesión era exofítica y ulcerada, con medidas de $2,0 \times 1,9 \times 0,5$ cm. La afectación de nodos o ganglios linfáticos regionales fue descartada mediante examen clínico e imágenes. El examen histopatológico confirmó un CEC. Según las Guías de Práctica Clínica NCCN para el Cáncer de Piel Espinocelular, Versión 1.2024, la lesión fue estratificada como CEC de alto riesgo en base a los siguientes criterios presentes: localización en la zona H facial y tamaño tumoral ≥ 2 cm.

La escisión quirúrgica con márgenes amplios fue rechazada por el paciente. Posteriormente se propuso radioterapia; sin embargo, el paciente se negó debido a preocupaciones sobre complicaciones oculares, particularmente el riesgo de daño a las estructuras adyacentes del ojo izquierdo, incluido el sistema lagrimal y la córnea. Cabe destacar que el cemiplimab, la opción sistémica aprobada para el CEC localmente avanzado o irresecable, no estaba disponible en nuestro país y, además, está reservado para casos donde la cirugía curativa o la radioterapia no son factibles. En vista de estas limitaciones, se ofreció la ECT como estrategia de tratamiento locoregional.



Figura 2: el paciente antes de la ECT, presentando un CEC en el surco nasofacial próximo al canto medial del ojo izquierdo.

Caso N° 2

Paciente de 86 años con importante antecedente de múltiples CBC cutáneos, previamente tratados mediante escisión quirúrgica, cirugía micrográfica de Mohs e injertos cutáneos en diversos sitios, fue derivado para evaluación

de una nueva lesión.

El paciente presentó una lesión ulcerada de larga data en el hélix auricular izquierdo, con una evolución estimada de aproximadamente 10 años y medidas de $2,9 \times 1,2$ cm. El examen histopatológico confirmó el diagnóstico de CBC.

Según las Guías de Práctica Clínica NCCN para el Cáncer de Piel de Células Basales, Versión 1.2023, la lesión fue clasificada como CBC de alto riesgo basándose en los siguientes criterios de la tabla de estratificación de riesgo BCC-B: localización en la zona H (que constituye alto riesgo independientemente del tamaño), tamaño ≥ 6 mm, bordes mal definidos asociados a lesión ulcerada de larga evolución, entorno de enfermedad recurrente, fracaso de tratamiento previo; la afectación de ganglios linfáticos regionales fue descartada clínicamente.

Según estas guías, el manejo de elección para el CBC de alto riesgo es la cirugía micrográfica de Mohs o la resección con evaluación de márgenes periféricos y profundos en plano; sin embargo, dado el grado de enfermedad en esta etapa, el procedimiento requerido habría necesitado una auriclectomía total, con significativas consecuencias funcionales y cosméticas, incluida la pérdida permanente del pabellón auricular externo. El paciente rechazó esta opción. Posteriormente se propuso radioterapia como tratamiento alternativo no quirúrgico; sin embargo, el paciente también se negó, citando preocupaciones sobre los efectos secundarios regionales relacionados con la radiación, incluida la fibrosis cutánea, la condrorradionecrosis y el deterioro de la cicatrización en la región periauricular.

En el contexto de una lesión refractaria a los abordajes quirúrgicos y de radiación convencionales, se evaluó la administración de un inhibidor de la vía Hedgehog recomendado para el CBC localmente avanzado en pacientes donde la cirugía o la radioterapia no son factibles o resultarían en una limitación funcional significativa como opción terapéutica sistémica. Sin embargo, esta opción fue descartada en última instancia porque el paciente no tenía acceso a estos medicamentos de alto costo.



Figura 3: a la izquierda. Aspecto clínico del CBC en el hélix.

Dado el rechazo del paciente a ambas modalidades de tratamiento estándar, la falta de disponibilidad de terapia sistémica dirigida, la edad avanzada, la naturaleza localmente avanzada de la lesión y la prioridad de preservar la calidad de vida, se seleccionó la ECT como enfoque terapéutico, ofreciendo control tumoral locorregional con un favorable perfil de tolerabilidad.

Caso N° 3

Paciente de 65 años con antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 se presentó en julio de 2021, derivado del Servicio de Estomatología, con una historia de 6 meses de dolor progresivo en la región del paladar duro. El examen clínico reveló dentición en condición general aceptable y una placa negro-violácea irregular de 6 cm con áreas ulceradas y sangrado activo en la mucosa del paladar duro.

El examen histopatológico de la biopsia confirmó un melanoma mucoso nodular (1,5 cm) con las siguientes características patológicas de alto riesgo: espesor de 5 mm, índice mitótico de 30-40 por mm², ulceración, invasión linfovascular positiva, necrosis y hemorragia, márgenes quirúrgicos positivos y estado BRAF negativo en los estudios moleculares.

El estudio de estadificación inicial incluyó: TC de tórax, abdomen y pelvis (agosto 2021): sin evidencia de metástasis a distancia. RMN cerebral: ganglios linfáticos laterocervicales bilaterales de 10 mm. PET-TC: captación confinada al paladar duro.

El caso fue evaluado por la Unidad de Oncología de Cabeza y Cuello del Instituto Roffo, y se decidió un enfoque de tratamiento combinado. En noviembre de 2021, el paciente inició ipilimumab más nivolumab (bloqueo de los puntos de control inmunitario anti-CTLA-4 y anti-PD-1 respectivamente, 4 ciclos), combinado con radioterapia de intensidad modulada (IMRT, 6.000 cGy), administrada desde enero hasta abril de 2022, con buena tolerabilidad. El paciente continuó posteriormente con nivolumab de mantenimiento (480 mg cada 28 días) con monitorización regular por imágenes y laboratorio, completando 12 meses de terapia de mantenimiento con buena tolerabilidad.

En abril de 2024, la vigilancia reveló nuevas adenopatías cervicales y sangrado intermitente leve desde el paladar duro, compatible con recurrencia locorregional de la enfermedad. Se inició quimioterapia de segunda línea con carboplatino más paclitaxel durante 6 ciclos, con toxicidad esperada relacionada con la quimioterapia y una respuesta tumoral inferior al 25% según los criterios de respuesta estándar. Ante la hemorragia persistente relacionada con el tumor a pesar de la terapia sistémica, se realizó re-irradiación del paladar duro con IMRT (5.000 cGy) entre octubre y noviembre de 2024.

La TC de control (enero 2025) demostró nódulos pulmonares sospechosos de 7 mm, sin otra evidencia de enfermedad metastásica en los sitios restantes, lo que requirió seguimiento por imágenes.

En mayo de 2025, el examen clínico reveló nuevos implantes tumorales en el labio superior y ambas comisuras labiales, representando progresión adicional de la enfermedad. Dada la historia de múltiples líneas de tratamiento

previas, la dosis de radiación acumulada ya administrada en la región, la respuesta limitada a la quimioterapia basada en platino, los hallazgos pulmonares sospechosos y la prioridad de lograr control local de la enfermedad preservando la función oral y la calidad de vida, el paciente fue derivado para ECT como estrategia terapéutica locorregional de rescate dirigida a los implantes tumorales.



Figura 4: presentación clínica del paciente con melanoma nodular que compromete el labio superior y las comisuras labiales.

Procedimiento terapéutico

Los procedimientos se realizaron de la siguiente manera:

1. El paciente es admitido al quirófano.
2. Se realiza neuroleptoanalgesia.
3. Se inyectó lidocaína sin epinefrina en el lecho tumoral y alrededor de las lesiones.
4. Se administró bleomicina (Bleocris 15, LKM, San Isidro, Buenos Aires, Argentina) por vía intravenosa en bolo a una dosis de 15.000 UI/m² de superficie corporal, dosis total: 30.000 UI. [18]
5. Transcurridos 8 minutos, para permitir una distribución adecuada del fármaco, se aplican pulsos eléctricos mediante electrodos de aguja [19] (OncoPore 100, BIOTEX SRL, Buenos Aires, Argentina) aplicados en el tumor y los márgenes (los márgenes son idénticos a los márgenes de resección quirúrgica). En el caso 1, se utilizó un electrodo de 6 agujas para tratar la lesión y los márgenes, y un electrodo de placas para tratar los párpados superior e inferior. En el caso 2, se utilizó un electrodo de placas para tratar el hélix y un electrodo de 6 agujas para los márgenes. En el caso 3, se utilizaron electrodos de 6 agujas para todas las lesiones externas y el electrodo digital para las lesiones dentro de la boca.

En todos los casos, el tiempo total de tratamiento fue inferior a 60 minutos, incluyendo la preparación del paciente, el procedimiento anestésico y el traslado a la sala de recuperación. Todos los pacientes fueron dados de alta a

su domicilio dentro de las dos horas posteriores al procedimiento.

La respuesta al tratamiento se observa típicamente en las semanas siguientes, generalmente entre 4 y 6 semanas, dependiendo de la tasa de replicación tumoral.

La respuesta se evaluó mediante los criterios RECIST; los efectos adversos se clasificaron según los criterios CTCAE.



Figura 5: diferentes electrodos del OncoPore 100, utilizados en ECT. De izquierda a derecha: electrodo de placas, electrodo de 6 agujas, electrodo digital montado en un mango en forma de L y electrodo tipo lápiz.

En todos los casos, el tiempo total de tratamiento fue inferior a 60 minutos, incluyendo la preparación del paciente, el procedimiento anestésico y el traslado a la sala de recuperación. Todos los pacientes fueron dados de alta a su domicilio dentro de las dos horas posteriores al procedimiento.

La respuesta al tratamiento se observa típicamente en las semanas siguientes, generalmente entre 4 y 6 semanas, dependiendo de la tasa de replicación tumoral.

La respuesta se evaluó mediante los criterios RECIST; los efectos adversos se clasificaron según los criterios CTCAE.

Resultados

En el caso N° 1 (CEC del surco nasofacial; Figura 2), el paciente experimentó edema leve, dolor y eritema, clasificados como grado 1 según los criterios CTCAE, que no requirieron tratamiento adicional. La lesión mostró una reducción progresiva de tamaño tras la primera sesión de ECT. A los ocho meses de seguimiento, se detectó una pequeña área de tejido tumoral residual (Figura 6), por lo que se realizó una segunda sesión de ECT. Dos meses después del segundo tratamiento, se logró una respuesta completa, sin evidencia de enfermedad residual (Figura 7). El paciente continúa libre de enfermedad por más de 700 días y hasta el momento de la redacción de este trabajo.

En el caso N° 2 (CBC en el hélix; Figura 3), el paciente desarrolló solo edema leve y eritema, también clasificados como grado 1 CTCAE, sin necesidad de intervención adicional. Una sola sesión de ECT fue suficiente, y se observó

una respuesta completa a los cinco meses de seguimiento, sin evidencia clínica ni por imágenes de enfermedad residual (Figura 8). El paciente permanece libre de enfermedad por más de 980 días y hasta el momento de la redacción de este trabajo.

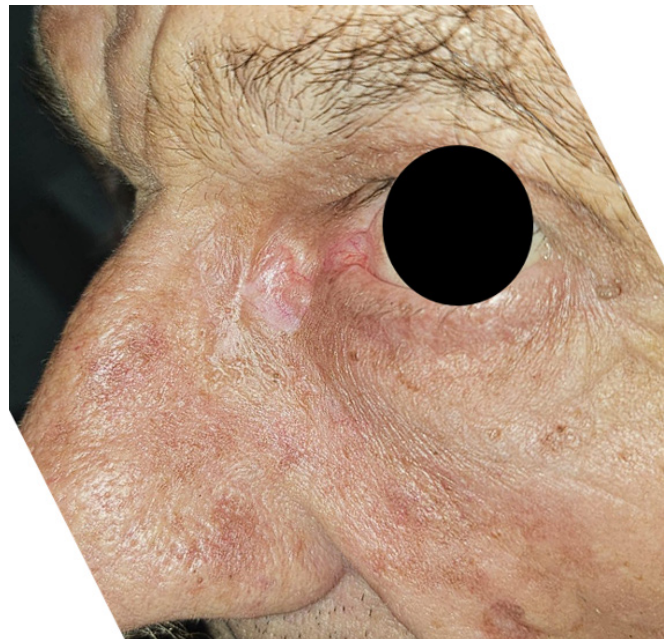


Figura 6: el paciente ocho meses después de la primera sesión de ECT, mostrando tejido tumoral residual en la nariz.

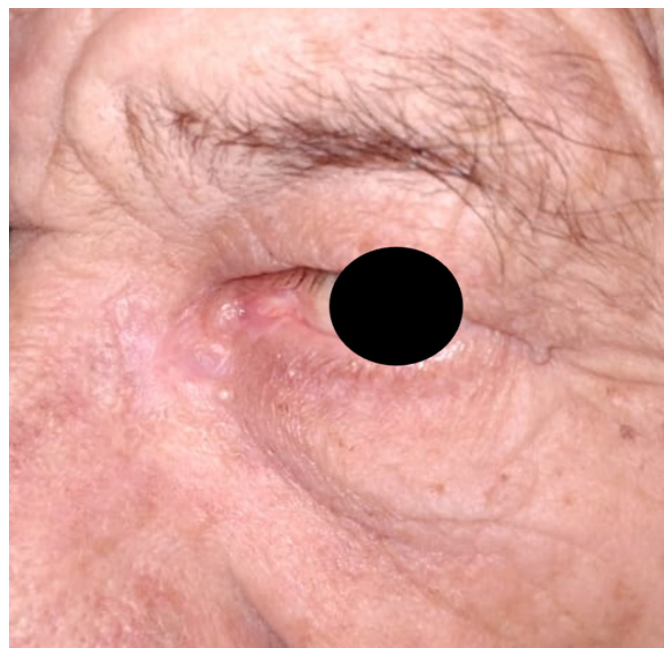


Figura 7: se obtuvo una respuesta completa dos meses después de la segunda sesión de ECT.

En el caso N° 2 (CBC en el hélix; Figura 3), el paciente desarrolló solo edema leve y eritema, también clasificados como grado 1 CTCAE, sin necesidad de intervención adicional. Una sola sesión de ECT fue suficiente, y se observó una respuesta completa a los cinco meses de seguimiento, sin evidencia clínica ni por imágenes de enfermedad resi-

dual (Figura 8). El paciente permanece libre de enfermedad por más de 980 días y hasta el momento de la redacción de este trabajo.



Figura 8: se obtuvo una respuesta completa cinco meses después de una sesión de ECT.

En el caso N° 3 (melanoma mucoso del paladar duro; Figura 4), se realizó ECT para el control local de los implantes tumorales en el labio superior y las comisuras bucales. El procedimiento fue bien tolerado, sin eventos adversos inesperados más allá de cambios inflamatorios locales leves, clasificados como grado 1, y dolor grado 2 que requirió AINEs para su control, según los criterios CTCAE. Se logró una respuesta parcial tras una única sesión de ECT (Figura 9). Sin embargo, el seguimiento posterior demostró progresión sistémica de la enfermedad, con el desarrollo de metástasis pulmonares, óseas y del sistema nervioso cen-



Figura 9: se logró una respuesta parcial tras una única sesión de ECT. Cabe destacar que el labio superior estaba extensamente infiltrado por células tumorales; la muerte celular tumoral subsiguiente resultó en un defecto tisular.

tral. Se inició tratamiento paliativo y el paciente falleció en octubre de 2025, 125 días después del tratamiento.

Discusión

El primer ensayo clínico de ECT se realizó en 1993 en el Institut Gustave Roussy (Francia) en pacientes con nódulos de permeación de CEC de cabeza y cuello. El estudio demostró la seguridad del procedimiento y logró una respuesta completa en el 57% de los nódulos tratados. [20] Ensayos posteriores confirmaron su eficacia en melanoma, CBC, adenocarcinoma y sarcoma de Kaposi, con tasas de respuesta objetiva (respuestas completas + parciales) que oscilaron entre el 72% y el 100%. [21] Tras la publicación de procedimientos estandarizados en 2006, la ECT fue ampliamente adoptada en Europa debido a su alta eficacia y baja toxicidad. [3,4]

En 2013, el Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) declaró que existe evidencia suficiente para respaldar el uso de la ECT como tratamiento paliativo para metástasis cutáneas de tumores no cutáneos y melanoma, sin consideraciones de seguridad relevantes. [22,23]

Múltiples revisiones sistemáticas y metanálisis avalan su alta eficacia en diferentes tipos tumorales. En melanoma, un ensayo clínico prospectivo reportó una tasa de respuesta objetiva del 78%, incluyendo un 58% de respuestas completas. [10,24–26]

Esta alta tasa de respuesta se atribuye en gran medida al papel del sistema inmunitario. Tanto los pulsos de electroporación como la administración de bleomicina ejercen efectos inmunoestimuladores locales mediados por la exposición de calreticulina, la liberación de ATP y la liberación de HMGB-1. La ECT muestra eficacia reducida en pacientes inmunocomprometidos e induce principalmente una respuesta inmunitaria local, más que sistémica, lo que impulsó a las nuevas líneas de investigación en curso para extender este efecto de forma sistémica. [27]

En América Latina, y particularmente en Argentina, la ECT fue introducida gracias al trabajo pionero del Dr. Guillermo Marshall en 2009. Su investigación fue inspirada por el Dr. Roberto Pradier, quien conoció este enfoque terapéutico por primera vez durante un congreso en Italia. En ese momento, el Dr. Marshall se desempeñaba como Director del Laboratorio de Sistemas Complejos de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Buenos Aires. Juntos, el Dr. Pradier y el Dr. Marshall supervisaron la primera tesis doctoral de la región sobre ECT, elaborada por uno de los colaboradores de este artículo.

El grupo de investigación fue muy activo y, en colaboración con el Dr. Tellado, trató con éxito a miles de pacientes veterinarios. [28–30] Un hito importante se alcanzó en 2020, cuando BIOTEX SRL fabricó el primer electroporador de grado médico en Argentina. Este dispositivo recibió la aprobación de la ANMAT, el organismo regulador nacional, lo que permitió el tratamiento de pacientes humanos y estableció formalmente la ECT como opción terapéutica en el país. [31]

El avance continuó en 2022, con el desarrollo de nuevas guías veterinarias para ECT en colaboración con el Dr. Mir, el descubridor original de esta tecnología. [32] Desde en-

tonces, numerosas publicaciones han impulsado el campo, explorando aplicaciones en inmunoterapia, diseñando nuevos electrodos y acelerando la innovación clínica y tecnológica en los últimos años. [30,33,34]

Se presentaron los resultados preliminares de nuestro equipo en el tratamiento en CEC de cabeza y cuello, obteniendo un 71,4% de respuestas completas y un 14,3% de respuestas parciales, lo que significa una tasa de respuesta objetiva del 85,7%. Estos resultados coinciden con los obtenidos en Europa. [35]

Relación con otras terapias

Uno de los aspectos más relevantes de la ECT es su versatilidad dentro del arsenal oncológico. Al ser un tratamiento altamente selectivo dirigido a células en replicación, no daña el tejido sano y puede combinarse de forma segura con otras terapias sin aumentar los efectos adversos y, en algunos casos, potenciando su eficacia.

La ECT puede utilizarse para:

- Tratar márgenes quirúrgicos positivos o inciertos cuando la resección completa no es factible.
- Ampliar los márgenes de seguridad hacia áreas que no pueden resecarse quirúrgicamente o cuya resección comprometería significativamente la estética o la calidad de vida.
- Actuar como modalidad citorreductora para mejorar la tasa de éxito de la cirugía posterior.
- Combinarse con inmunoterapias antes o después de su administración, potenciando la efectividad terapéutica mediante la liberación de antígenos tumorales.
- Tratar áreas previamente irradiadas con recurrencias radiorresistentes.
- Tratar eficazmente lesiones quimiorresistentes, ya que el campo eléctrico fuerza la entrada del fármaco en las células independientemente de los transportadores o mecanismos clásicos de resistencia.

Es importante señalar que estos usos se obtienen de modelos preclínicos o reportes de casos, y requieren estudios adicionales. [36,37]

Inmunoterapias y su relación con la ECT

El melanoma ha estado a la vanguardia de la revolución en inmunoterapia. La combinación de nivolumab (anti-PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) logra tasas de sobrevida global a 5 años de aproximadamente el 52% en enfermedad avanzada, un resultado histórico en comparación con los parámetros de referencia históricos de la quimioterapia. [38] La monoterapia con anti-PD-1 con pembrolizumab o nivolumab demuestra igualmente una eficacia sólida, con tasas de sobrevida global a 5 años del 34–44%. [38] En el melanoma con mutación BRAF, la terapia dirigida con inhibidores de BRAF/MEK (por ejemplo, dabrafenib más trametinib) ofrece un enfoque alternativo o complementario. El paciente del caso N° 3 ilustra la particular complejidad del melanoma mucoso, un subtipo poco frecuente caracterizado por una biología distinta, menor capacidad de

respuesta a la inmunoterapia y un pronóstico general más desfavorable. Un análisis agrupado de melanoma mucoso tratado con agentes anti-PD-1 reportó tasas de respuesta objetiva de aproximadamente el 19–24%, sustancialmente más bajas que las observadas en el melanoma cutáneo. [39] En este contexto, la ECT para el control locoregional de la enfermedad representa una estrategia adyuvante racional para pacientes con enfermedad sintomática o progresiva a pesar de la inmunoterapia sistémica, coherente con el enfoque de tratamiento secuencial descrito en el caso N° 3.

Dadas sus propiedades inmunoestimuladoras, la ECT ha sido investigada activamente en combinación con inhibidores de puntos de control inmunitario. Cuando se combina con ipilimumab, la ECT ha demostrado tasas de respuesta sistémica que van del 20% al 60%. [40] Un ensayo reciente que evaluó la ECT combinada con pembrolizumab reportó mejoras significativas en múltiples criterios evaluados: las tasas de respuesta local aumentaron del 39% al 78%, la sobrevida libre de progresión local del 51% al 86%, la sobrevida libre de progresión al año del 39% al 64%, y la sobrevida global al año del 64% al 88%. [41]

Fundamentalmente, los datos de seguimiento a 10 años del CheckMate 067 muestran que, entre los pacientes con melanoma localmente avanzado o metastásico que estaban vivos y libres de progresión a los 3 años, la sobrevida específica por melanoma a los 10 años fue del 96% con nivolumab más ipilimumab, del 97% con nivolumab y del 88% con ipilimumab. [42] En el grupo de nivolumab más ipilimumab, la sobrevida específica por melanoma a los 10 años fue del 87% entre los pacientes que lograron una magnitud de respuesta (definida como la reducción porcentual máxima de la carga tumoral respecto al valor basal) de al menos el 80%, en comparación con el 72% entre aquellos con una magnitud de respuesta del 50% a menos del 80%. Las tasas correspondientes en el grupo de nivolumab fueron del 88% y 75%, respectivamente, y en el grupo de ipilimumab del 80% y 40%. Estos hallazgos resaltan la fuerte correlación entre la magnitud de respuesta y la sobrevida a largo plazo. La ECT puede, por lo tanto, contribuir significativamente a este objetivo. La evidencia emergente que apoya la inmunoterapia neoadyuvante administrada uno a dos meses antes de la cirugía. [43,44] resalta además un posible papel para la ECT en este contexto también.

En el caso del CEC avanzado, los inhibidores de puntos de control inmunitario han transformado su manejo. El cemiplimab (anti-PD-1) fue el primer agente en recibir aprobación regulatoria para el CEC localmente avanzado o metastásico basándose en el ensayo pivotal EMPOWER-CSCC 1, que demostró una tasa de respuesta objetiva cercana al 50% tanto para la enfermedad localmente avanzada como para la metastásica, en su mayoría duradera. [45] El pembrolizumab (anti-PD-1) también ha demostrado actividad significativa en este contexto, con tasas de respuesta objetiva de aproximadamente el 35% en el ensayo KEYNOTE-629. [46] Estos agentes se consideran ahora el estándar de atención para pacientes con CEC irresecable o metastásico que no son candidatos a cirugía o radioterapia curativa.

Los efectos inmunoestimuladores de la ECT, en particular

la exposición de calreticulina y la muerte celular inmunogénica, pueden actuar sinérgicamente con estos inhibidores de puntos de control, proporcionando una justificación biológica para enfoques combinados en pacientes con enfermedad locorregional refractaria a los tratamientos estándar. Para los casos en que la inmunoterapia no sea tolerada, la ECT puede proporcionar tasas de respuesta local muy altas con efectos secundarios mínimos.

El CBC localmente avanzado ha sido históricamente difícil de tratar dada la eficacia limitada de la quimioterapia convencional. Los inhibidores de la vía de señalización Hedgehog, como el vismodegib y sonidegib representaron un primer avance para el CBC localmente avanzado o metastásico, con tasas de respuesta objetiva de aproximadamente el 30–48%, pero limitados por toxicidad significativa y resistencia adquirida. [47] Más recientemente, el cemiplimab recibió aprobación para el CBC localmente avanzado que progresa a los inhibidores de la vía Hedgehog o para pacientes que son intolerantes a ellos, basándose en los resultados del ensayo EMPOWER-BCC 1. Este estudio demostró una tasa de respuesta objetiva del 31%, en su mayoría duraderas. [48] Para los pacientes que han progresado con estos agentes o que los rechazan por toxicidad, la ECT puede considerarse como una opción de tratamiento local complementaria, particularmente para lesiones superficiales. Dado que el CBC típicamente presenta una baja carga mutacional tumoral y un microambiente relativamente inmunosupresor, la muerte celular inmunogénica inducida por la ECT podría potencialmente mejorar la eficacia de los inhibidores de puntos de control al ampliar el repertorio de antígenos tumorales y facilitar la infiltración inmunitaria.

Conclusiones

La ECT es un nuevo tratamiento breve, con efectos adversos mínimos. Está específicamente indicada cuando las opciones terapéuticas estándar no son posibles o no están disponibles. En estos escenarios, la ECT proporciona un paso de tratamiento adicional esencial que puede mejorar sustancialmente el control local de la enfermedad y la calidad de vida.

Su capacidad de integrarse con inmunoterapia, radioterapia y agentes sistémicos la posiciona además como una herramienta versátil y complementaria dentro del arsenal oncológico moderno.

Agradecimientos

Al Dr. Guillermo Marshall por su invaluable orientación, su apoyo incondicional y su liderazgo ejemplar, que fueron fundamentales para introducir la ECT en Argentina tanto para la medicina humana como para la veterinaria.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due

authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

Referencias

- [1] Mir, L. M., & Orlowski, S. (s.f.). The basis of electrochemotherapy. En *Electrochemotherapy, electrogenetherapy, and transdermal drug delivery* (pp. 99–117). <http://dx.doi.org/10.1385/1-59259-080-2:99>
- [2] Sersa, G., & Miklavcic, D. (2008, diciembre 15). Electrochemotherapy of tumours. *Journal of Visualized Experiments*, (22). <http://dx.doi.org/10.3791/1038>
- [3] Gehl, J., Sersa, G., Garbay, J., Soden, D., Rudolf, Z., Marty, M., et al. (2006, junio 20). Results of the ESOP study. *Journal of Clinical Oncology*, 24(18_suppl), 8047–8047. http://dx.doi.org/10.1200/jco.2006.24.18_suppl.8047
- [4] Gehl, J., Sersa, G., Matthiessen, L. W., Muir, J., Soden, D., Occhini, A., et al. (2018, julio). Updated SOPs for electrochemotherapy. *Acta Oncologica*, 57(7), 874–882. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2018.1454602>
- [5] Cilio, A. M. (2023, agosto 1). Actualización bibliográfica. *Dermatología Argentina*, 29(2), 91–91. <https://doi.org/10.47196/da.v29i2.2456>
- [6] Condello, M., D'Avack, G., Spugnini, E. P., & Meschini, S. (2022, septiembre 5). Electrochemotherapy in drug-resistant tumors. *Cancers (Basel)*, 14(17), 4341. <http://dx.doi.org/10.3390/cancers14174341>
- [7] Miklavčič, D. (2017). *Handbook of electroporation*. Springer. https://books.google.com/books/about/Handbook_of_Electroporation.html?hl=&id=E8u4jwEACAAJ
- [8] Tan, Y. T. N., & Oh, C. C. (2025, mayo 24). Electrochemotherapy in keratinocyte carcinomas. *Cancers (Basel)*, 17(11). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers17111766>
- [9] Clover, A. J. P., de Terlizzi, F., Bertino, G., Curatolo, P., Odili, J., Campana, L. G., et al. (2020, octubre). Electrochemotherapy outcomes in cutaneous malignancy. *European Journal of Cancer*, 138, 30–40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.06.020>
- [10] Petrelli, F., Ghidini, A., Simioni, A., & Campana, L. G.

- (2022, mayo). Electrochemotherapy in metastatic melanoma. **Acta Oncologica**, 61(5), 533–544. <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2021.2006776>
- [11] Bertino, G., Groselj, A., Campana, L. G., Kunte, C., Schepler, H., Gehl, J., et al. (2022, septiembre 20). Electrochemotherapy in squamous cell carcinoma. **Frontiers in Oncology**, 12, 951662. <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.951662>
- [12] Groselj, A., Bertino, G., Minuti, M., Clover, A. J. P., Lonkvist, C. K., Kis, E., et al. (2025, junio 21). Electrochemotherapy for basal cell carcinoma. **Radiology and Oncology**, 59(2), 233–243. <https://reference-global.com/article/10.2478/raon-2025-0040>
- [13] Bertino, G., Muir, T., Odili, J., Groselj, A., Marconato, R., Curatolo, P., et al. (2022, julio 28). Basal cell carcinoma treatment with electrochemotherapy. **Current Oncology**, 29(8), 5324–5337. <http://dx.doi.org/10.3390/curroncol29080423>
- [14] Campana, L. G., Marconato, R., Valpione, S., Galuppo, S., Alaibac, M., Rossi, C. R., et al. (2017, mayo 31). Basal cell carcinoma: 10-year ECT experience. **Journal of Translational Medicine**, 15(1), 122. <http://dx.doi.org/10.1186/s12967-017-1225-5>
- [15] Wu, Z., Tao, C., Yang, L., Yan, Y., Pan, L., Zhang, L. (2024, octubre). Electrochemotherapy in superficial SCC. **Clinical and Translational Oncology**, 26(10), 2608–2617. <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-024-03522-4>
- [16] Campana, L. G., Testori, A., Curatolo, P., Quaglino, P., Mocellin, S., Framarini, M., et al. (2016, diciembre). Multi-institutional ECT study. **European Journal of Surgical Oncology**, 42(12), 1914–1923. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.399>
- [17] Ferioli, M., Lancellotta, V., Perrone, A. M., Arcelli, A., Galuppi, A., Strigari, L., et al. (2022, julio 22). Electrochemotherapy in melanoma metastases. **Clinical & Experimental Metastasis**, 39(5), 743–755. <https://link.springer.com/article/10.1007/s10585-022-10180-9>
- [18] Maglietti, F., Tellado, M., Olaiz, N., Michinski, S., & Marshall, G. (2016, marzo 1). Combined bleomycin administration in ECT. **Radiology and Oncology**, 50(1), 58–63. <http://dx.doi.org/10.1515/raon-2016-0015>
- [19] Suárez, C., Soba, A., Maglietti, F., Olaiz, N., & Marshall, G. (2014, diciembre 1). Additional pulses in electroporation. **PLOS One**, 9(12), e113413. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0113413>
- [20] Belehraddek, M., Dörmge, C., Lubowski, B., Orłowski, S., Belehraddek, J. Jr., & Mir, L. M. (1993, diciembre 15). Electrochemotherapy: Phase I-II trial. **Cancer**, 72(12), 3694–3700. [http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19931215\)72:12<3694::aid-cnrc2820721222>3.0.co;2-2](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19931215)72:12<3694::aid-cnrc2820721222>3.0.co;2-2)
- [21] Heller, R., Gilbert, R., & Jaroszeski, M. J. (1999, enero 4). Clinical applications of electrochemotherapy. **Advanced Drug Delivery Reviews**, 35(1), 119–129. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(98\)00067-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(98)00067-2)
- [22] NICE. (s.f.). Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. <http://guidance.nice.org.uk/ipg446>
- [23] NICE. (s.f.). Electrochemotherapy for metastases in the skin from tumours of non-skin origin and melanoma. <http://guidance.nice.org.uk/ipg446>
- [24] Mali, B., Jarm, T., Snoj, M., Sersa, G., & Miklavcic, D. (2013, enero). Antitumor effectiveness of electrochemotherapy: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, 39(1), 4–16. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2012.08.016>
- [25] Jafari, S. M. (s.f.). Application of electrochemotherapy in malignant tumours: A systematic review and meta-analysis.
- [26] Morley, J., Grocott, P., Purcell, E., & Murrells, T. (2019, diciembre). Electrochemotherapy for palliative management of cutaneous metastases: A systematic review and meta-analysis. **European Journal of Surgical Oncology**, 45(12), 2257–2267. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2019.07.003>
- [27] Ferioli, M., Perrone, A. M., De Iaco, P., Zamfir, A. A., Ravagnini, G., Buwenge, M., et al. (2024, octubre 21). Immunomodulation induced by electrochemotherapy: Narrative review. **Current Oncology**, 31(10), 6433–6444. <https://doi.org/10.3390/curroncol31100478>
- [28] Tellado, M. N., Maglietti, F. H., Michinski, S. D., Marshall, G. R., & Signori, E. (2020, marzo 7). Electrochemotherapy in canine oral malignant melanoma. **Radiology and Oncology**, 54(1), 68–78. <https://doi.org/10.2478/raon-2020-0014>
- [29] Maglietti, F., Tellado, M., Olaiz, N., Michinski, S., & Marshall, G. (2017, diciembre). Minimally invasive ECT for nasal duct tumors in dogs. **Radiology and Oncology**, 51(4), 422–430. <https://doi.org/10.1515/raon-2017-0043>
- [30] Tellado, M., De Robertis, M., Montagna, D., Giovannini, D., Salgado, S., Michinski, S., et al. (2023, mayo 27). Electrochemotherapy plus IL-2+IL-12 gene electrotransfer in canine melanoma. **Vaccines (Basel)**, 11(6), 1033. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061033>
- [31] Maglietti, F. H., Tellado, M., Franco Ramallo, G., Sol Martínez, N., Campastri, A., Cilio, A., et al. (2024, enero 1). Electroquimioterapia en América Latina: revisión. **Mundo Saude**, 48. <https://doi.org/10.15343/0104-7809.202448e15462023P>
- [32] Tellado, M., Mir, L. M., & Maglietti, F. (2022, julio 27). Veterinary guidelines for electrochemotherapy. **Frontiers in Veterinary Science**, 9, 868989. <https://doi.org/10.3389/fvets.2022.868989>
- [33] Tellado, M., Michinski, S., Impellizeri, J., Marshall, G., Signori, E., & Maglietti, F. (2022, junio 21). Thin-needle electrode ECT in feline carcinoma. **Cancer Drug Resistance**, 5(3), 595–611. <http://dx.doi.org/10.20517/cdr.2022.24>
- [34] Maglietti, F., Tellado, M., & Impellizeri, J. (2021). Electrodes for anatomical access in electroporation. En **Electroporation in Veterinary Oncology Practice** (pp. 307–319). Springer. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-030-80668-2_13
- [35] Maglietti, F. H., Michinski, S. D., Evans, L. A., & Lertora, R. (2025, abril 21). Abstract 4707: Electrochemotherapy in head and neck SCC. **Cancer Research**, 85(8_Suppl_1), 4707–4707. https://aacrjournals.org/cancerres/article/85/8_Supplement_1/4707/756942
- [36] Tellado, M. N., Portillo, F., Guillen, V., Diaz, M., Sabela, T., Impellizeri, J. J., et al. (2025, mayo 28). Feline injection-site sarcoma treated with ECT. **Bioelectricity**. <https://doi.org/10.1089/bioe.2025.0004>
- [37] Russano, F., Brugnolo, D., Del Fiore, P., Rastrelli, M.,

Dall'Olmo, L., & Mocellin, S. (2025, septiembre 25). Electrochemotherapy in breast carcinoma metastases. **Bio-medicines**, 13(10), 2345. <http://dx.doi.org/10.3390/bio-medicines13102345>

[38] Larkin, J., Chiarion-Sileni, V., Gonzalez, R., Grob, J. J., Rutkowski, P., Lao, C. D., et al. (2019, octubre 17). Five-year survival with nivolumab + ipilimumab. **New England Journal of Medicine**, 381(16), 1535–1546. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>

[39] Shoushtari, A. N., Munhoz, R. R., Kuk, D., Ott, P. A., Johnson, D. B., Tsai, K. K., et al. (2016, noviembre 15). Anti-PD-1 agents in acral/mucosal melanoma. **Cancer**, 122(21), 3354–3362. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.30259>

[40] Goggins, C. A., & Khachemoune, A. (2019, agosto). Electrochemotherapy + immunotherapy in melanoma. **International Journal of Dermatology**, 58(8), 865–870. <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14314>

[41] Campana, L. G., Peric, B., Mascherini, M., Spina, R.,

Kunte, C., Kis, E., et al. (2021, agosto 25). Pembrolizumab + ECT in melanoma. **Cancers (Basel)**, 13(17). <http://dx.doi.org/10.3390/cancers13174289>

[42] Wolchok, J. D., Chiarion-Sileni, V., Rutkowski, P., Cowey, C. L., Schadendorf, D., Wagstaff, J., et al. (2025, enero 2). Ten-year outcomes with nivolumab + ipilimumab. **New England Journal of Medicine**, 392(1), 11–22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2407417>

[43] Nelson, A., Krabbe, E., Björkström, K., Huibers, A., Jovanovic, B., Blank, C. U., et al. (2025, agosto 11). Neoadjuvant immunotherapy in resectable melanoma. **British Journal of Surgery**, 112(Suppl_11). <https://academic.oup.com/bjs/article/doi/10.1093/bjs/znaf149.041/8227474>

[44] Kounalakis, N., McCain, C., Gill, H., Peters, T., Lohmann, C., Davidson, B. S., et al. (2025, junio). Neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma. **Journal of Clinical Oncology**, 43(16_suppl). <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2025.43.16.C>

Cita: MIRANDA, J; MICHINSKI, S; LERTORA, R; TELLADO, M; CESPEDES, N; CINAT, G; MAGLIETTI, F.
Electroquimioterapia: a propósito de 3 casos. *Pren Med Argent*, 112(1), 85-94, 2026.

Resumen

La electroquimioterapia (ECT) es un tratamiento antitumoral locorregional que combina la administración sistémica o intratumoral de agentes citotóxicos con la aplicación de pulsos eléctricos de alta intensidad, induciendo incrementos transitorios y reversibles en la permeabilidad de la membrana celular, fenómeno conocido como electroporación. Este proceso aumenta notablemente la captación intracelular del fármaco, amplificando la eficacia antitumoral mientras preserva la integridad estructural del tejido sano circundante. Desde su incorporación a la práctica clínica, la ECT se ha consolidado como una nueva opción terapéutica para tumores cutáneos, subcutáneos y mucosos, particularmente en pacientes que no son candidatos a terapias estándar o que no han tenido éxito con modalidades convencionales. Este artículo revisa el fundamento biológico, las indicaciones clínicas y la evidencia actual que respalda el uso de la ECT en oncología, con énfasis en su mecanismo de acción, perfil de seguridad y potencial de integración en estrategias de tratamiento multimodal. Además, se presentan tres casos clínicos representativos que ilustran su aplicación en las histologías tumorales más frecuentemente tratadas. El primer caso corresponde a un paciente con carcinoma espinocelular de alto riesgo en el surco nasofacial; el segundo, a un paciente con carcinoma basocelular localmente avanzado del hélix auricular; y el tercero, a un paciente con melanoma mucoso nodular del paladar duro con implantes tumorales locorregionales refractarios a múltiples líneas de tratamiento. En los tres casos, los tratamientos de primera línea (incluyendo cirugía, radioterapia y terapia sistémica) estaban contraindicados, fueron rechazados por el paciente o habían fracasado previamente. La ECT se realizó con bleomicina intravenosa bajo neuroleptoanalgesia, siguiendo las guías internacionales vigentes. El procedimiento fue bien tolerado en todos los casos, con respuesta completa en los primeros dos casos y respuesta parcial en el tercero. La evidencia disponible, que abarca ensayos clínicos prospectivos, metanálisis y guías de consenso internacional como las ESOPE, respalda la eficacia de la ECT en múltiples histologías tumorales y sitios anatómicos. Su citotoxicidad selectiva hacia células en proliferación, su mínima toxicidad sistémica, la preservación de la arquitectura tisular y sus propiedades inmunomoduladoras emergentes la posicionan como una herramienta clínicamente valiosa dentro del arsenal oncológico moderno. La ECT representa una alternativa terapéutica relevante para pacientes cuidadosamente seleccionados, ofreciendo mejoras significativas en el control locorregional de la enfermedad, la paliación de síntomas y la calidad de vida.

Palabras clave: Electroporación, carcinoma espinocelular, carcinoma basocelular, melanoma, cáncer de piel, bleomicina, cáncer.

Artificial intelligence powered innovations in general surgery: from diagnosis to postoperative care.

Innovaciones impulsadas por inteligencia artificial en cirugía general: del diagnóstico a la atención postoperatoria.

Vaishnavi, Gattem Sree¹; Sudhagar, Sajini²; Siddiqua, Sumayyah³; Deric Chirstopher².

¹Bhaskar Medical College, Hyderabad, Telangana, India

²Davao Medical School Foundation Inc, Davao, Philippines

³Kempegowda Institute of Medical Science, Bangalore, Karnataka, India

Corresponding author (autor responsable): Gattem Sree Vaishnavi and Deric Chirstopher, Bhaskar Medical College, Hyderabad, Telangana, India and Davao Medical School Foundation Inc, Davao, Philippines.

Citation: VAISHNAVI, GS; SUDHAGAR, S; SIDDIQA, S; CHIRSTOPHER, D. Artificial intelligence powered innovations in general surgery: from diagnosis to postoperative care. *Pren Med Argent*, 112(1), 95-108, 2026.

Abstract

The integration of artificial intelligence (AI) into general surgery has emerged as a pivotal advancement, yet a comprehensive synthesis of its applications, challenges, and future potential remains essential. This review addresses the growing need to evaluate AI's role in enhancing surgical precision, optimizing patient outcomes, and navigating ethical and technical hurdles. By consolidating current evidence, this work aims to guide clinicians, researchers, and policymakers in harnessing AI's transformative potential while mitigating risks. The rapid evolution of AI technologies necessitates an updated appraisal to inform their safe and effective adoption in surgical practice. This review highlights AI's multifaceted contributions, including improved diagnostic accuracy through machine learning, enhanced intraoperative guidance via computer vision, and predictive analytics for postoperative care. Case studies demonstrate AI's efficacy in reducing surgical errors by 18% and operative times by 30 min in complex procedures, while meta-analyses reveal its superior performance in complication prediction compared to traditional methods. Ethical considerations, such as data privacy and algorithmic bias, are critically examined alongside challenges like dataset limitations and workflow integration. The review also underscores AI's role in surgical education, where AI-driven simulations and real-time feedback systems elevate training standards. Collectively, these insights illustrate AI's capacity to revolutionize surgical care across the clinical continuum. Future research should prioritize largescale, multicenter trials to validate AI models across diverse populations and surgical specialties. Innovations in explainable AI and adaptive learning systems could further bridge the gap between technology and clinical utility. By addressing these frontiers, the surgical community can unlock AI's full potential, paving the way for intelligent, equitable, and patient-centered surgical care.

Keywords: artificial intelligence, clinical outcomes, ethical considerations, general surgery, machine learning, postoperative care, robotic-assisted surgery, surgical innovation

Introduction

The integration of AI into general surgery has garnered increasing attention, spanning from diagnostic processes to postoperative management. [1-3] Early adaptations during the COVID-19 pandemic exemplify how AI and innovative surgical approaches can optimize patient care under challenging circumstances. [4-6] Romanzi et al. [7] highlighted the necessity of modifying surgical strategies for fragile and COVID-19 suspected patients, advocating for local anesthesia as an alternative to general anesthesia

to reduce morbidity and mortality risks. Building on this, Romanzi et al. [8] demonstrated the feasibility of awake major abdominal surgeries under neuraxial anesthesia, which not only minimized the need for postoperative intensive monitoring but also exemplified how tailored anesthetic techniques can enhance surgical safety during pandemic conditions.

Beyond anesthesia management, AI's role in diagnostic and intraoperative applications is increasingly evident [9-

11] Corban et al. [12] reviewed the burgeoning interest among orthopedic surgeons in AI applications for anterior cruciate ligament injuries, emphasizing AI's potential in improving diagnostic accuracy and treatment planning. Similarly, Familiari et al. [13] discussed AI's expanding role in rotator cuff tear management, covering predictive modeling, diagnosis, intraoperative assistance, and postoperative rehabilitation, illustrating AI's comprehensive influence across the clinical course. Preoperative optimization strategies, such as prehabilitation, also intersect with AI advancements [14-16] Falandry et al. [17] described prehabilitation as a multimodal approach aimed at reducing surgical morbidity through physical, nutritional, and psychological interventions. Although not explicitly AI-focused, such programs could benefit from AI-driven personalization and monitoring, enhancing preoperative preparation. Postoperative care and outcome prediction are critical areas where AI demonstrates significant promise. Sridharet al. [18] investigated postoperative outcomes in patients recovering from COVID-19 who underwent elective surgery, underscoring the Beyond anesthesia management, AI's role in diagnostic and intraoperative applications is increasingly evident [9-11] Corban et al. [12] reviewed the burgeoning interest among orthopedic surgeons in AI applications for anterior cruciate ligament injuries, emphasizing AI's potential in improving diagnostic accuracy and treatment planning. Similarly, Familiari et al. [13] discussed AI's expanding role in rotator cuff tear management, covering predictive modeling, diagnosis, intraoperative assistance, and postoperative rehabilitation, illustrating AI's comprehensive influence across the clinical course.

Preoperative optimization strategies, such as prehabilitation, also intersect with AI advancements [14-16] Falandry et al. [17] described prehabilitation as a multimodal approach aimed at reducing surgical morbidity through physical, nutritional, and psychological interventions. Although not explicitly AI-focused, such programs could benefit from AI-driven personalization and monitoring, enhancing preoperative preparation. Postoperative care and outcome prediction are critical areas where AI demonstrates significant promise. Sridharet al. [18] investigated postoperative outcomes in patients recovering from COVID-19 who underwent elective surgery, underscoring the importance of tailored postoperative management in this vulnerable group. AI can potentially augment such assessments by analyzing electronic medical records to predict complications and optimize recovery pathways.

Further, Simon et al. [19] examined anesthesia-related postoperative outcomes and transfer rates in cancer surgeries, highlighting the importance of monitoring adverse events. AI-driven predictive analytics could enhance early detection of complications, thereby improving patient safety. Tariq et al. [20] and Shah et al. [21] explored AI's broader potential in orthopedic and surgical care, emphasizing value-based healthcare and industry trends, respectively. These studies suggest that AI solutions are increasingly designed to improve efficiency, outcomes, and cost-effectiveness in surgical practice. Finally, Leivaditis et al. [22] provided a comprehensive review of AI applications in thoracic surgery, including diagnostics, intraope-

rative guidance, and postoperative management, illustrating the technology's capacity to bridge innovation with clinical practice. Although focused on thoracic surgery, the principles and advancements discussed are highly relevant to the broader field of general surgery, indicating a trajectory toward more intelligent, data-driven surgical care.

In summary, current literature underscores AI's multifaceted role in transforming general surgery—from optimizing anesthesia techniques during pandemic conditions to enhancing diagnostic accuracy, intraoperative guidance, and postoperative outcomes. These innovations promise to improve patient safety, surgical efficacy, and healthcare value, paving the way for a new era of intelligent surgical care. [23-25] This review explores the multifaceted applications of AI in general surgery, highlighting its potential to improve surgical outcomes, streamline processes, and address challenges faced by healthcare professionals.

Role of AI

The integration of AI in general surgery is transforming the field by enhancing precision, efficiency, and patient outcomes. [26- 28] AI applications in surgery range from preoperative planning to intraoperative assistance and postoperative care, offering significant improvements in diagnostic accuracy, complication prediction, and surgical efficiency (Table 1). Despite these advancements, challenges such as ethical concerns, data privacy, and the need for diverse datasets remain. The following sections explore the various roles AI plays in general surgery, supported by evidence from recent studies.

Preoperative applications

AI technologies are increasingly being utilized to enhance diagnostic accuracy in surgical settings. For instance, machine learning algorithms can analyze vast amounts of imaging data to assist in the early detection of conditions requiring surgical intervention. [29- 31] A systematic review by Corban et al. [12] demonstrated that AI applications in the management of anterior cruciate ligament injuries included predictive modeling and diagnostic assistance, showcasing the technology's potential to improve preoperative assessments. Similarly, Chen et al. [32] highlighted AI's role in cancer diagnosis, where deep learning models can classify and grade tumors, thereby facilitating timely surgical decisions:

- AI has shown high accuracy in preoperative patient data analysis, with sensitivities reaching 89% for predicting surgical outcomes and complications. [33]
- Predictive analytics powered by AI aids in surgical planning by forecasting potential complications and personalizing treatment plans based on patient-specific data. [34]
- AI models have consistently outperformed traditional methods in predicting surgical risks and outcomes, particularly in emergency surgeries. [35]

Phase of care	AI technology	Specific applications	Key benefits	Limitations/Challenges
Preoperative	Machine learning	- Tumor detection and classification - Surgical risk stratification - Patient optimization	89% sensitivity in outcome prediction 25% better complication prediction - Reduced unnecessary biopsies	- Requires large, diverse datasets - Potential algorithmic bias - Limited external validation
	Deep learning	- Image segmentation 3D surgical planning models	- Improved tumor margin identification - Enhanced visualization of complex anatomy	- High computational costs 'Black box' decision-making
Intraoperative	Computer vision	- Real-time anatomical guidance - Instrument tracking - Tissue differentiation	95% accuracy in structure identification 18% error reduction - Shorter times	- Limited adaptability to unusual anatomy - Requires high-quality video input
	Robotic-assisted surgery (AI-enhanced)	- Motion scaling/tremor filtration - Autonomous suturing - Haptic feedback	30-min time reduction in complex cases - Improved precision in microsurgery	- High costs - Steep learning curve - Limited tactile feedback
Postoperative	Predictive analytics	- Complication prediction - Readmission risk scoring - Pain management	70% reduction in severe pain cases - Earlier detection of complications	- Data privacy concerns - Integration with EMR systems
	Wearable sensors + AI	- Continuous vital sign monitoring - Wound healing assessment	- Real-time alerts for clinical deterioration - Reduced intensive care unit transfers	- Patient compliance issues - False alarm rates
Surgical training	Virtual reality + AI tutors	- Procedure simulations - Performance analytics - Error detection	40% faster skill acquisition - Objective competency assessments	- High implementation costs - Limited validation for rare procedures
Crosscutting	Natural language processing	- Automated operative note generation - Literature synthesis for complex cases	- Reduced documentation burden - Up-to-date evidence integration	- Limited contextual understanding - Hallucination risks

Table 1: comprehensive overview of AI applications in general surgery.

Surgical training and education

The integration of AI into surgical planning and training is another significant advancement. AI systems can analyze patient data and historical surgical outcomes to recommend optimal surgical approaches. [36-38] For example, the development of AI-assisted navigation systems has shown promise in enhancing the precision of surgical procedures, particularly in complex cases such as esophageal cancer surgeries. [39] These systems can provide real-time feedback and assist surgeons in navigating critical anatomical structures, thereby reducing the risk of complications:

- AI-based coaching programs, like SmartCoach, have been developed to enhance surgical education, particularly in laparoscopic cholecystectomy. These programs have demonstrated significant improvements in surgical performance and safety, with participants showing better adherence to critical safety protocols. [40]
- In simulated surgical skills training, AI tutors have been found to provide equally or more efficient learning compared to human instructors. AI systems offer real-time feedback and objective assessments, leading to significant improvements in performance scores among medical students. [41, 42]

Intraoperative assistance

During surgery, AI technologies can offer invaluable support. AI-powered robotic systems are being employed to enhance surgical precision and reduce operative times. [43-45] The use of AI in robotic assisted surgeries has been shown to improve outcomes by providing surgeons with enhanced visualization and control. [22] Furthermore, AI can assist in real-time decision-making, helping surgeons to adapt their strategies based on intraoperative

findings:

- AI-assisted surgeries have demonstrated a reduction in intraoperative errors of 18% and a decrease in surgical time by an average of 30 min in complex cases. [46]
- Intraoperative AI applications include guidance through supervised machine learning and computer vision, achieving accuracies as high as 95%. [33]
- Robotic surgical systems augmented by AI offer enhanced precision and control, leading to reduced complications and faster recovery times for patients. [34]

Postoperative care

Postoperative management is another area where AI is making significant strides. AI-driven predictive models can identify patients at risk of complications, enabling timely interventions. [47-49] For instance, a study by McLean et al. [50] demonstrated that a smartphone delivered wound assessment tool could facilitate earlier diagnosis of surgical site infections, thereby improving patient outcomes. Additionally, AI applications in monitoring patient recovery can enhance follow-up care, ensuring that patients receive appropriate support during their recovery phase [51-53]:

- AI has been effective in predicting postoperative complications, mortality rates, and hospital stay lengths, thereby improving patient care quality. [35]
- Postoperative AI applications include high accuracy in predicting surgical site readmission rates and personalizing weight loss trajectories. [33]

While AI holds great promises for revolutionizing general surgery, its integration into clinical practice is still in

its nascent stages. The potential for AI to enhance surgical precision, efficiency, and outcomes is evident, yet the Addressing ethical concerns, ensuring data privacy, and fostering interdisciplinary collaboration are essential steps towards realizing the full potential of AI in surgery. As AI continues to evolve, it is crucial for surgeons and healthcare policymakers to work together to ensure that these transformative technologies are safe, effective, and accessible to all.

Literature review

AI has demonstrated a significant impact on clinical outcomes within general surgery, as highlighted by a systematic review of ten studies involving 12,580 patients. [46] AI significantly improved the accuracy of complication prediction, showing a 25% improvement compared to traditional methods. This enhancement is particularly valuable in complex procedures where anticipating potential issues is crucial for patient safety and outcome. AI's assistance during surgical procedures led to an 18% reduction in intraoperative errors. This suggests that AI can serve as a valuable tool to enhance precision and minimize mistakes during surgery. AI-assisted surgeries experienced an average reduction of 30 min in surgical time, specifically in complex cases where the duration decreased from 150 to 120 min. This efficiency gain can lead to better resource utilization and potentially faster patient recovery. AI has proven to be a valuable tool, especially in complex surgical procedures where high precision and accurate complication prediction are paramount. The integration of AI contributes to advancements in surgical precision, postoperative complication prediction, and intraoperative assistance. Despite these promising results, the paper emphasizes the need for further studies to validate AI models across diverse populations and healthcare settings to ensure their widespread adoption in clinical practice.

A meta-analysis by Zhang et al. [54] evaluated the diagnostic accuracy of AI algorithms, including both deep learning and nondeep learning models, for the preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma patients based on imaging data. The meta-analysis included data from 16 studies, encompassing 4,759 cases. Among these, 4 studies focused on deep learning models, 12 on non-deep learning models, and 2 compared the efficiency of both types. Most studies (15 out of 16) were single-center and retrospective, using internal validation methods. Only one study was multicentered, retrospective, and utilized external validation. All patients included in the studies had pathologically confirmed hepatocellular carcinoma and available preoperative imaging data (computed tomography, magnetic resonance imaging, or ultrasound). For deep learning models, the pooled sensitivity was 0.84 (95% confidence interval (CI): 0.75 to 0.90), specificity was 0.84 (95% CI: 0.77 to 0.89), positive likelihood ratio was 5.14 (95% CI: 3.53 to 7.48), and negative likelihood ratio was 0.2 (95% CI: 0.12 to 0.31). The area under the curve (AUC) for deep learning models was 0.90 (95% CI: 0.87 to 0.93), indicating high diagnostic accuracy. High heterogeneity was observed in sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, and negative likelihood ratio for deep

learning models. Exclusion of certain models significantly reduced heterogeneity. Deep learning models demonstrated superior performance compared to non-deep learning models in terms of accuracy, methodology, and cost-effectiveness for microvascular invasion prediction. For non-deep learning models, the pooled sensitivity was 0.77 (95% CI: 0.71 to 0.82), specificity was 0.77 (95% CI: 0.73 to 0.80), positive likelihood ratio was 3.30 (95% CI: 2.83 to 3.84), and negative likelihood ratio was 0.30 (95% CI: 0.24 to 0.38). The AUC for non-deep learning models was 0.82 (95% CI: 0.79 to 0.85), indicating moderate diagnostic value. Subgroup analyses in the non-deep learning group showed that the number of tumors was a significant source of heterogeneity. Models for multiple tumors performed better (AUC 0.88) than those for single tumors (AUC 0.79). There was no significant difference in performance between AI algorithms (LASSO and SVM) or imaging modalities (computer tomography and magnetic resonance imaging) within the non-deep learning group. While deep learning models generally showed higher performance, particularly in AUC, the difference was not always statistically significant when comparing deep learning and non-deep learning models in validation sets, possibly due to small sample sizes and notable heterogeneity. Survival analyses in several studies indicated that patients with convolutional neural network predicted microvascular invasion status had poorer survival outcomes, highlighting the strong clinical value of convolutional neural network models in identifying high-risk hepatocellular carcinoma patients preoperatively. Computed tomography or magnetic resonance imaging data from arterial and portal phases were effective for microvascular invasion prediction. Magnetic resonance imaging-based convolutional neural network models showed superior prediction performance in an external validation cohort compared to computed tomography-based models. In summary, the meta-analysis concludes that both non-deep learning and deep learning methods exhibit high diagnostic accuracy for microvascular invasion status prediction, with deep learning models generally outperforming non-deep learning models. These findings underscore the promising potential of AI in clinical decision making for hepatocellular carcinoma patients, particularly for guiding treatment strategies and assessing prognosis.

A systematic review and meta-analysis by Xue et al. [55] included 15 studies with a total of 2572 participants undergoing primary total hip arthroplasty. Of these, 1307 patients were in the AI experimental group, and 1265 patients were in the traditional methods control group. Baseline characteristics like age, body mass index, preoperative leg length discrepancy, and preoperative Harris score were not statistically different between the groups, ensuring the reliability of the predictive results. AI demonstrated superior performance in component matching accuracy compared to traditional methods. For acetabular component matching accuracy, the odds ratio (OR) was 0.26 (95% CI: 0.20 to 0.34; $p = 0.009$; $I^2 = 58\%$). For femoral components matching accuracy, the OR was 0.25 (95% CI: 0.19 to 0.32; $p = 0.66$; $I^2 = 0\%$). The overall average prediction accuracy had an OR of 0.25 (95% CI: 0.18 to 0.35; $p = 0.93$; $I^2 = 0\%$). AI significantly reduced postoperative leg length dis-

crepancy, with a mean difference of -0.49 (95% CI: -0.59 to -0.39; $p < 0.0001$; $I^2 = 77\%$). AI-assisted planning led to a notable reduction in surgical time, with a mean difference of -16.07 (95% CI: -18.00 to -14.14; $p < 0.00001$; $I^2 = 96\%$). There was a decrease in intraoperative blood loss in the AI group, indicated by a mean difference of -45.91 (95% CI: -61.03 to -30.78; $p = 0.04$; $I^2 = 61\%$). Patients in the AI group showed better functional outcomes, with a higher postoperative Harris score (mean difference of 0.83; 95% CI: 0.38 to 1.28; $p = 0.001$; $I^2 = 70\%$). Overall, the meta-analysis concluded that AI performs comparably to, or even better than, traditional methods in preoperative planning for hip arthroplasty. AI offers advantages such as reduced surgical time, less intraoperative blood loss, lower surgical risks, and decreased surgical trauma, which promotes faster postoperative recovery, shorter hospital stays, and fewer complications. Additionally, AI improves the accuracy of hip component matching prediction, reduces clinical decision-making errors, and can alleviate doctor-patient tensions while reducing medical resource waste.

A systematic review by Lam et al. [56] analyzed randomized controlled trials involving AI-assisted tools in clinical practice, revealing key findings regarding their prevalence, performance, and limitations. Out of 11,839 articles retrieved, only 39 (0.33%) were included as randomized controlled trials, indicating a scarcity of robust clinical evidence for AI-assisted tools. The publication of these randomized controlled trials has increased recently, with only one published before 2017 (in 2009) and the remaining 38 published between 2017 and mid-2021. These randomized controlled trials were conducted across 16 countries, with North America (33%) and China (31%) accounting for the majority. AI-assisted tools were implemented across 13 different clinical specialties. Gastroenterology was the most common field, accounting for 41% (16/39) of the randomized controlled trials, with 15 studies specifically on AI-assisted endoscopy. Other specialties included anesthesiology, cardiology, endocrinology, psychiatry, neurology, orthopedics, oncology, surgery, ophthalmology, respiratory medicine, family medicine, and emergency medicine. Most randomized controlled trials (77%) studied biosignal-based AI-assisted tools, while a minority focused on AI-assisted tools derived from clinical data. The majority of AI-assisted tools (87%) relied on static data input, with only a few (13%) using dynamic data. In 77% (30/39) of the randomized controlled trials, AI-assisted interventions demonstrated superior performance compared to usual clinical care. Among these 30 studies, 73% (22) involved biosignal-based AI-assisted interventions, and 27% (8) used clinical data-based AI for clinical outcome improvement. Clinically relevant outcomes were improved in 70% (21/30) of the studies that showed positive results. Specifically, 86% (18) of these improvements led to further investigations, 5% (1) resulted in a change in treatment, and 9% (2) led to reduced length of hospitalization. AI-assisted tools significantly increased adenoma detection rates during colonoscopy. For instance, one study found a 29.1% increased adenoma detection rates with AI vs 20.3% for control. Another showed a 54.8% increased adenoma detection rates with AI compared to 40.4% in the control

group. AI-assisted colonoscopy reduced adenoma miss rates, including those for sessile serrated lesions. Some studies showed AI-assisted tools improved patient outcomes such as reduced hospital length of stay and in-hospital mortality in severe sepsis prediction and improved medication adherence. AI tools improved diagnostic accuracy in areas like neonatal seizure recognition and early diagnosis of low ejection fraction. Small sample sizes and single-center designs were common limitations, affecting the generalizability of the findings. Most studies (90%) had fewer than 1000 participants, and 59% were single center. A significant proportion of studies (49%) had a high risk of bias, with missing outcome data and outcome measurements being common risk factors. Despite improvements in primary or secondary endpoints, not all were considered clinically relevant, meaning they did not consistently lead to changes in management, improved treatment, reduced hospital admissions, or reduced mortality. Long-term outcomes, such as in-hospital mortality, were rarely reported. In conclusion, while there is growing evidence supporting the utility of AI-assisted tools in clinical practice, particularly in improving diagnostic accuracy and outperforming conventional methods in specific areas like endoscopy, the current body of evidence from randomized controlled trials is limited. The small number of studies, their heterogeneity, and common methodological limitations (like small sample sizes and single-center designs) highlight the need for more rigorous and comprehensive randomized controlled trials to further establish the role of AI in medicine and ensure its clinical benefits are unequivocally demonstrated.

Case studies

The integration of AI in general surgery has shown promising advancements in enhancing surgical precision, efficiency, and patient outcomes. [57-59] AI applications in surgery range from preoperative planning to intraoperative guidance and postoperative care, significantly improving diagnostic accuracy, complication prediction, and surgical error reduction. [60-62] This section explores the various roles AI plays in general surgery, supported by case studies and research findings.

A study by Sun et al. [63] results demonstrates the effectiveness of an AI model combining various diagnostic features for the preoperative identification of benign and malignant breast masses. A total of 179 breast lesions were included in the study, comprising 101 benign and 78 malignant cases. The dataset was divided into a training set of 145 patients and an independent test set of 34 patients. The median age of patients was 50 years (range, 22 to 85 years). Most patients (68.72%) were asymptomatic, while 31.28% had palpable masses. AI models based on clinical features: 0.87. AI models based on ultrasound features: 0.81. AI models based on strain elastography features: 0.79. Sonographer's assessment: 0.75. S-detect: 0.82. The combined AI model, integrating clinical features, ultrasound features, elastography, and S-detect, achieved the best performance with an AUC of 0.89 in the test set. This combined model also showed a superior specificity of 0.92, outperforming other models. The sonographer's

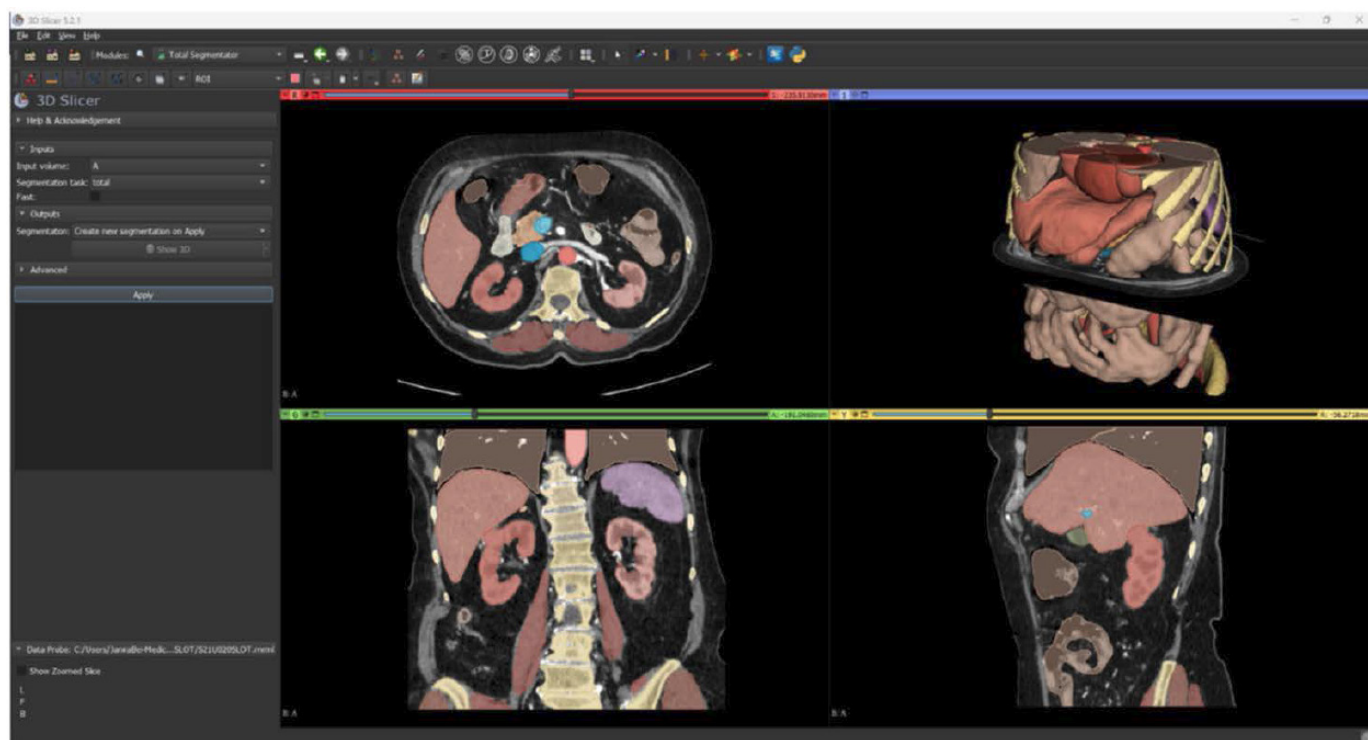


Figure 1: Result of automatic segmentation using HA3D® virtual model [64]

assessment demonstrated the best sensitivity at 0.97. The U-score (ultrasound features) showed the highest impact on the nomogram, followed by S-detect. Other factors like age at menarche, number of pregnancies, and duration of breastfeeding also significantly influenced the model. In summary, the combined AI model significantly improved the accuracy of preoperative identification of breast masses, particularly in terms of specificity, which could lead to a reduction in unnecessary biopsies. While individual components showed varying levels of performance, their integration yielded a more robust diagnostic tool.

A study by Di et al. [64] successfully demonstrated that the 3D model, developed through the integration of AI and a Computer Vision Approach, yielded accurate results. This accuracy was confirmed during nephron-sparing intervention, highlighting the potential of this approach for reconstructing hyper-accurate three-dimensional (HA3D®) models (Figure 1). The HA3D® models proved useful in both preoperative planning and intraoperative decision-making, particularly for challenging robotic nephron-sparing intervention procedures. A 54-year-old Caucasian female with a 35 x 25 mm renal lesion on the anterior surface of the upper pole underwent robotically-assisted partial nephrectomy using the Da Vinci Xi surgical system. The surgical strategy involved enucleation after selective clamping of the tumor-feeding artery. The overall operating time was 85 min, with a warm ischemia time of 14 min. No intraoperative, perioperative, or postoperative complications were recorded. Histopathological examination confirmed the lesion to be clear cell renal cell carcinoma, stage pT1aNxMx. The paper suggested that AI is making significant advancements in medical image analysis, offering substantial potential for automated and repetitive organ/tissue classification and segmentation, which in turn facilitates the creation of 3D models. In summary, the

paper successfully demonstrated the accuracy and utility of AI-based HA3D® models in surgical planning and decisionmaking for complex robotic nephron-sparing surgery, as evidenced by a positive clinical case outcome and the broader potential of AI in medical imaging.

A study by Jia et al. [65] evaluated the performance of a novel AI-based planning software for automatic pedicle screw selection and insertion accuracy, comparing it against traditional freehand surgery methods. The key results highlighted the AI model's choices for screw dimensions and its impact on placement accuracy. The AI model selected pedicle screws with an average length of 48.65 ± 5.99 mm. In contrast, freehand surgery used screws with an average length of 44.78 ± 2.99 mm. For screw diameter, the AI model chose an average of 7.39 ± 0.42 mm, while freehand surgery utilized screws averaging 6.1 ± 0.27 mm. A significant majority of AI-selected screw placements, specifically 85.1%, were classified as Gertzbein grade A. This grade indicates no cortical pedicle breach, signifying high accuracy. For freehand surgery, 64.9% of the placements achieved Gertzbein grade A. This shows that the AI-based method resulted in a higher percentage of accurate placements compared to freehand surgery. In summary, the AI planning software demonstrated a tendency to select longer and wider pedicle screws and significantly improved the accuracy of screw placement, as evidenced by a higher percentage of Gertzbein grade A outcomes, suggesting it could be a valuable tool for preoperative planning.

A study by van der Wal et al. [66] reported intraoperative use of the machine learning-derived nociception level monitor to guide fentanyl dosing resulted in significantly lower pain scores in the post-anesthesia care unit (PACU) compared to standard care. Specifically, the median PACU pain score was 1.5 points lower in the nociception level monitor group on an 11-point scale, with a 95% CI of 0.8

to 2.2 points. This reduction was observed in the first 90 min after surgery. The proportion of patients experiencing severe pain was substantially lower in the nociception level monitor group. There was a 70% reduction in the proportion of patients with severe pain in the nociception level monitor group compared to the standard care group ($p = 0.045$). The only significant factor found to be associated with increased odds for severe pain was receiving standard care as opposed to nociception level monitor treatment. Patients under standard care had an OR of 6.0 (95% CI: 1.4 to 25.9, $p = 0.017$) for experiencing severe pain, indicating a six-fold higher likelihood of severe pain compared to tho

se receiving nociception level monitor-guided dosing. This analysis pooled data from two randomized clinical trials involving 125 adult patients (55 men, 70 women, aged 21 to 86 years) undergoing elective major abdominal surgery. Sixty-one patients received nociception level monitor-guided fentanyl dosing, while 64 received standard care where fentanyl dosing was based on hemodynamic parameters. The primary endpoint was the median pain score in the first 90 min in the PACU, with scores collected at 15-min intervals using an 11-point likert scale. In summary, the application of a machine learning-based nociception level monitor for guiding opioid dosing during major

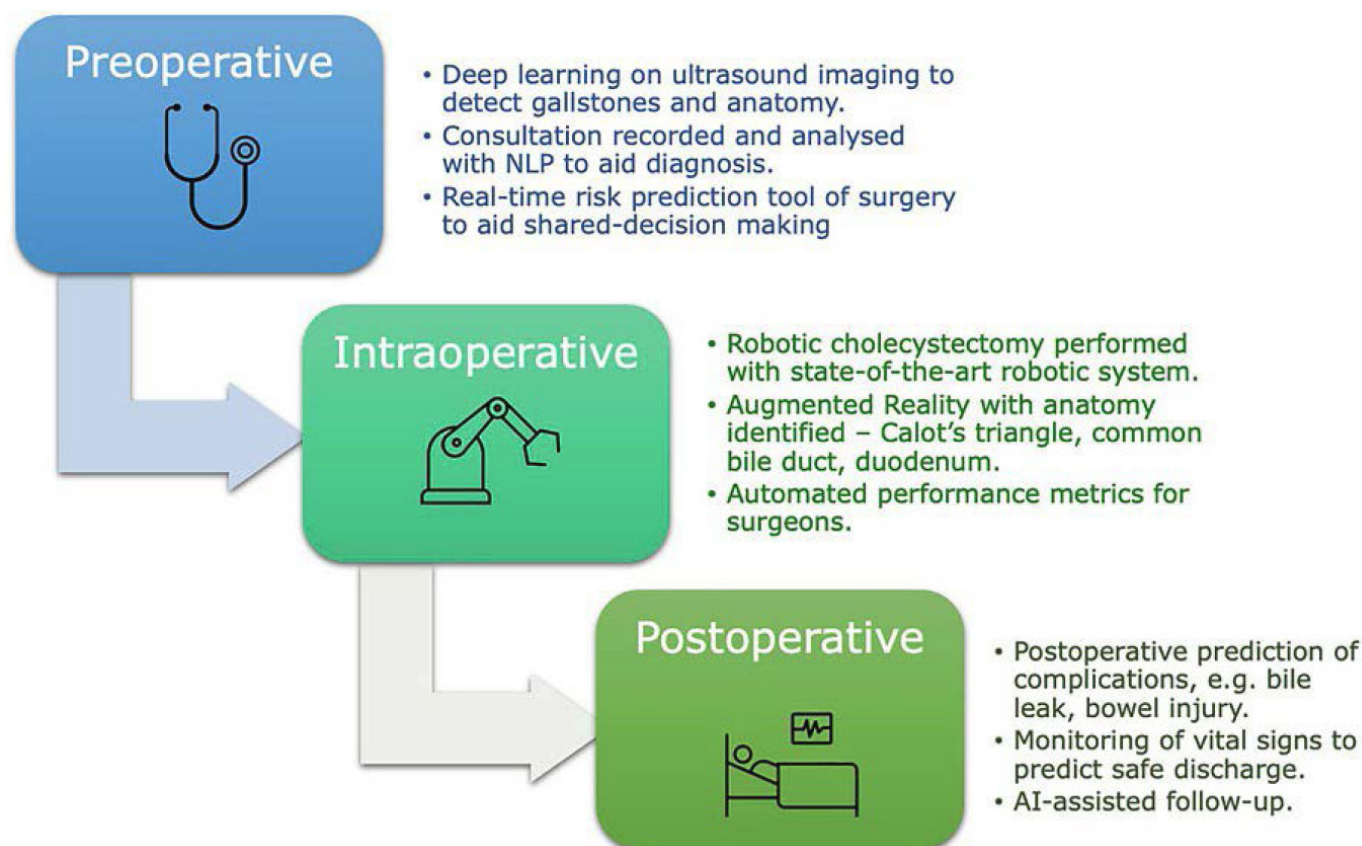


Figure 2: Example of an AI surgical pathway for a hypothetical patient with gallstone disease undergoing a cholecystectomy [68]

abdominal surgery proved effective in reducing postoperative pain intensity and the incidence of severe pain, highlighting its potential to improve patient outcomes.

A study by Madani et al. [67] evaluated the performance of AI models in identifying surgical anatomy and safe/dangerous dissection zones during laparoscopic cholecystectomy (Figure 2). The models were trained on a substantial dataset, and their performance was assessed using various metrics. The AI models were trained using 2627 randomly selected frames from 290 laparoscopic cholecystectomy videos. These videos were sourced globally from 37 countries, 136 institutions, and 153 surgeons, ensuring a diverse dataset. The AI’s ability to identify ‘Go’ zones (safe dissection areas) was evaluated with the following mean metrics: intersection-over-union: 0.53 (± 0.24). F1 score: 0.70 (± 0.28). Accuracy: 0.94 (± 0.05). Sensitivity: 0.69 (± 0.20). Specificity: 0.94 (± 0.03). For ‘No-Go’ zones

(dangerous dissection areas), the AI models achieved the following mean metrics: intersection-over-union: 0.71 (± 0.29). F1 score: 0.83 (± 0.31). Accuracy: 0.95 (± 0.06). Sensitivity: 0.80 (± 0.21). Specificity: 0.98 (± 0.05). The mean intersection-over-union for the identification of specific anatomical structures was liver: 0.86 (± 0.12), gallbladder: 0.72 (± 0.19), and hepatocystic triangle: 0.65 (± 0.22). In summary, the study demonstrated that AI models can effectively identify surgical anatomy and critical dissection zones during laparoscopic cholecystectomy, showing promising results across various performance metrics, particularly for ‘No-Go’ zones and the liver. [68]

A m2caiSeg study by Maqbool et al. [69] presents the results of a deep learning-based semantic segmentation algorithm applied to laparoscopic images, focusing on identifying tissues, organs, and surgical instruments. The evaluation was performed on an independent test set of

the proposed m2caiSeg dataset. When the model was evaluated using all labeled categories for the semantic segmentation task, it achieved an F1 score of 0.33. To assess the model's ability to distinguish various organs, all instruments were grouped into a single 'Instruments' super-class. In this configuration, the model obtained a higher F1 score of 0.57. The paper introduces a new dataset, m2cai-Seg, and a deep learning method for pixel-level identification of organs and instruments in endoscopic surgical scenes. This work is considered a foundational step towards automating surgical procedures. In summary, the paper successfully demonstrated a deep learning approach for semantic segmentation in surgical images, reporting F1 scores for different categorization strategies, and highlighting its contribution to surgical scene understanding.

A study by Li et al. [70] focused on training and testing a deep learning model designed to identify 'No-Go' landing zones during endovascular aneurysm repair. The 'No-Go' zone was specifically defined as the coverage of the lowest renal artery by the stent graft. The AI model was trained using a dataset comprising 369 images. These images were sourced from 110 different patients/videos. A portion of the training data, specifically 44 images from 18 patients/videos, was obtained from open-access sources. The model's performance was evaluated using a 10-fold cross-validation technique. The evaluation compared the AI model's output against human annotations. The mean intersection-over-union score achieved was 0.43, with a standard deviation of ± 0.29 . The mean F1 score was 0.53, with a standard deviation of ± 0.32 . The model demonstrated a mean accuracy of $0.97 (\pm 0.002)$. The mean sensitivity was $0.51 (\pm 0.34)$. The mean specificity was $0.99 (\pm 0.001)$. The mean negative predictive value was $0.99 (\pm 0.002)$. The mean positive predictive value was $0.62 (\pm 0.34)$. In summary, the study concluded that the developed AI tool can effectively identify suboptimal areas for stent deployment during endovascular aneurysm repair. Future work includes validating the model on external datasets and assessing its capability to predict optimal stent graft placement and clinical outcomes.

A study by Borna et al. [71] compared AI virtual assistants with large language models like Google BARD and ChatGPT-4 in the context of postoperative care, focusing on accuracy, knowledge gap, and appropriate response. AI virtual assistants, specifically using IBM Watson assistant, showed significantly better performance than general-purpose large language models. It achieved a mean accuracy of 0.9, which was notably higher than BARD and ChatGPT-4. AIVA also exhibited a lower knowledge gap, with a mean of 0.1, indicating its ability to provide more comprehensive and complete information compared to the large language models. Responses from AI virtual assistants received higher likert scores for appropriateness, suggesting that its information was more contextually relevant and suitable for postoperative care scenarios. While ChatGPT-4 showed some promise, its performance varied, particularly in verbal interactions, indicating inconsistencies in its ability to deliver precise information in this specialized medical context. The findings underscore the importance of tailored AI solutions for healthcare. Specialized tools like AI virtual assistants are more effective in

providing precise and contextually relevant information, where accuracy and clarity are paramount. The study highlights the necessity for further research and the development of customized AI solutions to address specific medical contexts and improve patient outcomes. In summary, the paper concludes that specialized AI tools like AI virtual assistants are more effective for delivering accurate and appropriate information in postoperative care compared to general-purpose large language models, emphasizing the need for context-specific AI development in healthcare. A study by Eissa et al. [72] investigated the effectiveness of mammography and AI in detecting and diagnosing post-operative breast changes. The key findings are mammography demonstrated a sensitivity of 91.7%, specificity of 94.4%, positive predictive value was 78.6%, negative predictive value of 98.1%, and overall accuracy was 93.9%. The AI method also had a sensitivity of 91.7%, specificity was slightly lower at 92.6%, positive predictive value was 73.3%, negative predictive value of 98%, and the accuracy was 92.4%. The calculated cutoff point for the probability of malignancy score was 51.5%. Malignant cases had a statistically significantly higher average probability of malignancy percentage ($76.5 \pm 27.3\%$) compared to benign cases ($27.1 \pm 19.7\%$). The combined use of mammography and AI significantly improved sensitivity to 100%. However, the specificity decreased to 88.9% with the combined approach. The positive predictive value for the combined method was 66.7%. The negative predictive value remained high at 100%. The overall accuracy for the combined approach was 90.9%. In summary, while both mammography and AI showed strong individual performances, their combined application notably enhanced the sensitivity of post-operative breast assessment, leading to an excellent reduction in missed cancers.

Challenges and ethical considerations

Despite the promising applications of AI in general surgery, several challenges remain (Table 2). The integration of AI technologies into clinical practice raises ethical concerns regarding data privacy, algorithmic bias, and the need for regulatory oversight. [73] As highlighted by Taher et al. [74], understanding the challenges associated with deep learning in surgery is crucial for ensuring safe and effective implementation. Moreover, the need for comprehensive training for surgical teams on AI applications is essential to maximize the benefits of these technologies. However, the adoption of AI in surgery is fraught with obstacles, including data limitations, ethical concerns, and the need for robust validation tools. These challenges must be addressed to ensure the safe and effective integration of AI into surgical practices.

Data limitations and validation

- AI systems in surgery require large, diverse, and high quality datasets to function effectively. The lack of such datasets poses a significant challenge, as AI models may not generalize well across different patient populations or surgical scenarios. [34, 75]

Category	Specific challenge	Examples/Manifestations	Potential solutions
Data limitations	- Small/datasets - Lack of diversity - Labeling inconsistencies	- Poor generalization to rare cases - Underperformance in minority populations	- Multicenter data pooling - Synthetic data generation - Standardized annotation protocols
Algorithmic bias	- Training data skew - Underserved populations - Outcome disparities	- Lower accuracy for women in cardiac AI models - Racial bias in wound assessment tools	- Bias audits - Inclusive dataset curation - Fairness-aware algorithms
Clinical validation	- Limited real-world testing - Black box opacity - Overfitting	- High accuracy in trials but failures in practice - Unexplained intraoperative AI errors	- Prospective multicenter trials - Explainable AI techniques - Continuous monitoring
Workflow integration	- EHR incompatibility - Surgeon distrust - Alert fatigue	- Disrupted workflows - Ignored AI recommendations - Excessive false alarms	- Human-centered design - Adaptive alert systems - Gradual phased integration
Ethical/Legal	- Informed consent - Liability allocation - Data privacy	- Unclear patient awareness of AI use - Legal ambiguity in AI-caused complications - HIPAA violations	- Transparent consent forms - Regulatory framework - Blockchain EMR
Economic barriers	- High implementation costs - ROI uncertainty - Reimbursement gaps	- Hospitals deferring AI adoption - Limited insurance coverage for AI-assisted procedures	- Cost-effective studies - Value-based payment models - Public-private partnerships

Table 2: challenges and ethical considerations in AI-assisted surgery.

• The validation of AI algorithms is crucial to ensure their reliability and safety in clinical settings. Rigorous testing and validation processes are necessary to prevent errors that could have serious consequences for patient safety. [76, 77]

Ethical considerations

• Ethical concerns surrounding AI in surgery include patient consent, data privacy, and algorithmic bias. Patients must be fully informed about the use of AI in their surgical care and the potential implications for their privacy and confidentiality. [76, 78]

• Algorithmic bias can lead to disparities in surgical outcomes if AI systems are trained on non-representative datasets. Ensuring fairness and equity in AI applications is essential to prevent existing healthcare inequalities. [34, 79]

Integration and workflow challenges

• Seamless integration of AI technologies into existing surgical workflows is a significant challenge. AI systems must be compatible with current surgical practices and healthcare systems to be effectively utilized. [34, 77]

• The adoption of AI in surgery also requires changes in surgical education and training. Surgeons need to be equipped with the skills to work alongside AI technologies and understand their limitations. [75, 80]

Regulatory and legal frameworks

• Establishing regulatory frameworks for AI in surgery is critical to ensure its safe and responsible use. This includes defining standards for AI as a medical device and addressing the legal implications of AI-driven surgical decisions. [33, 78]

• Public funding and reimbursement policies must also be considered to support the widespread adoption of AI technologies in surgical practice. [78]

While the challenges and ethical considerations of AI in ge-

neral surgery are significant, they are not insurmountable. Addressing these issues requires interdisciplinary collaboration among AI developers, clinicians, and policymakers. By learning from AI success stories in other medical fields, the surgical community can develop tailored AI tools that enhance surgical precision and patient care. As AI technologies continue to advance, ongoing research, continuous validation, and regulatory oversight will be essential to maximize the benefits of AI in surgery while ensuring patient safety and ethical integrity.

Future directions

The future directions of AI in general surgery are poised to revolutionize the field by enhancing precision, efficiency, and patient outcomes. [22] AI's integration into surgical practices is expected to transform preoperative planning, intraoperative guidance, and postoperative care. The potential for AI to improve surgical decisionmaking, reduce errors, and personalize patient care is immense. [81- 83] However, challenges such as data quality, security, and ethical considerations must be addressed to fully realize AI's potential in surgery. The following sections explore key areas where AI is expected to make significant advancements in general surgery.

Preoperative planning and predictive analytics

• AI can analyze patient data, including medical history and diagnostic images, to predict surgical outcomes and potential complications, allowing for personalized surgical plans. [76, 77]

• Machine learning models can simulate surgical procedures, helping surgeons refine techniques and identify potential challenges before actual surgery. [76]

• In spine surgery, AI-driven analysis of radiographic images can enhance diagnostic accuracy and guide treatment decisions. [84] Intraoperative guidance and robotics.

• AI-powered robotic systems, such as the da Vinci surgical system, enhance surgical precision by providing greater

dexterity and control, enabling minimally invasive procedures. [76]

- Computer vision and machine learning algorithms can provide real-time analysis of surgical videos and imaging, aiding surgeons in identifying critical structures and guiding precise incisions. [68, 77]
- AI has shown high accuracy in intraoperative guidance, with supervised machine learning and computer vision achieving accuracy as high as 95%. [33] Postoperative care and monitoring.
- AI algorithms can monitor patients' vital signs and recovery progress in real-time, alerting healthcare providers to deviations from expected recovery trajectories, thus enabling early intervention. [76]
- AI can analyze postoperative data to detect complications and provide outcomes analysis, facilitating personalized patient care and rehabilitation plans. [77]

While AI holds great promise for transforming general surgery, it is essential to consider the broader implications of its integration. The potential for AI to enhance surgical precision and efficiency is significant, but it also requires careful management of ethical and regulatory challenges. [85, 86] As AI technologies continue to advance, their successful integration into surgical practices will depend on addressing these challenges and ensuring that AI systems are safe, reliable, and ethically deployed. [87, 88] The future of AI in surgery is promising, with the potential to significantly improve patient outcomes and redefine surgical care.

Conclusion

The integration of AI into general surgery represents a transformative shift, offering unprecedented advancements in preoperative planning, intraoperative precision, and postoperative care. AI's ability to analyze vast datasets, predict complications, and guide surgical decisions has demonstrated significant improvements in patient outcomes, including reduced operative times, fewer errors, and enhanced recovery trajectories. From diagnostic accuracy to robotic-assisted procedures, AI technologies are proving indispensable in optimizing surgical workflows and personalizing patient care. However, the full potential of AI can only be realized through rigorous validation, interdisciplinary collaboration, and the resolution of ethical and regulatory challenges.

Looking ahead, the future of AI in general surgery is poised to redefine the standards of surgical practice. As AI continues to evolve, its applications will expand, enabling more sophisticated predictive analytics, real-time intraoperative assistance, and dynamic postoperative monitoring. Addressing data limitations, algorithmic bias, and integration barriers will be critical to ensuring equitable and widespread adoption. By fostering innovation while upholding ethical integrity, the surgical community can harness AI to achieve safer, more efficient, and patient-centered care, ul-

timately ushering in a new era of intelligent surgery.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

References

- [1] Varghese, C., Harrison, E. M., O'Grady, G., & Topol, E. J. (2024). Artificial intelligence in surgery. *Nature Medicine*, 30*(7), 1257–1268. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-02970-3>
- [2] Dabbagh, A., & Sabouri, A. S. (2025). The role of artificial intelligence in medicine with a special focus on anesthesiology and perioperative care. *Anesthesiology Clinics*, 43*(3), 389–403. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2025.04.002>
- [3] Komasaawa, N. (2024). Revitalizing postoperative pain management in enhanced recovery after surgery via inter-departmental collaboration toward precision medicine: A narrative review. *Cureus*, 16*(6), e59031. <https://doi.org/10.7759/cureus.59031>
- [4] Balasubramanian, S., Shukla, V., Islam, N., Upadhyay, A., & Duong, L. (2025). Applying artificial intelligence in healthcare: Lessons from the COVID-19 pandemic. *International Journal of Production Research*, 63*(2), 594–627. <https://doi.org/10.1080/00207543.2023.2263102>
- [5] Feizi, N., Tavakoli, M., Patel, R. V., & Atashzar, S. F. (2021). Robotics and AI for teleoperation, tele-assessment, and tele-training for surgery in the era of COVID-19: Existing challenges, and future vision. *Frontiers in Robotics and AI*, 8*, 1–9. <https://doi.org/10.3389/frobt.2021.610677>
- [6] Qadrie, Z., Maqbool, M., Dar, M. A., & Qadir, A. (2025). Navigating challenges and maximizing potential: Handling

complications and constraints in minimally invasive surgery. **Open Health*, 6*, 1–27. <https://doi.org/10.1515/ohe-2025-0059>

[7] Romanzi, A., Moroni, R., Rongoni, E., Scolaro, R., La Regina, D., et al. (2020). The management of “fragile” and suspected COVID-19 surgical patients during pandemic: An Italian single-center experience. **Minerva Chirurgica*, 75*(4), 320–327. <https://doi.org/10.23736/s0026-4733.20.08466-7>

[8] Romanzi, A., Boleso, N., Di Palma, G., La Regina, D., Mongelli, F., et al. (2021). Awake major abdominal surgeries in the COVID-19 era. **Pain Research and Management*, 2021*, 8763429. <https://doi.org/10.1155/2021/8763429>

[9] Singam, A. (2023). Revolutionizing patient care: A comprehensive review of artificial intelligence applications in anesthesia. **Cureus*, 15*(5), e49887. <https://doi.org/10.7759/cureus.49887>

[10] Hashimoto, D. A., Witkowski, E., Gao, L., Meireles, O., & Rosman, G. (2020). Artificial intelligence in anesthesiology: Current techniques, clinical applications, and limitations. **Anesthesiology*, 132*(2), 379–394. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002960>

[11] Singh, M., & Nath, G. (2022). Artificial intelligence and anesthesia: A narrative review. **Saudi Journal of Anaesthesia*, 16*(2), 86–93. <https://doi.org/10.21037/atm-21-7031>

[12] Corban, J., Lorange, J. P., Laverdiere, C., Khoury, J., Rachevsky, G., et al. (2021). Artificial intelligence in the management of anterior cruciate ligament injuries. **Orthopaedic Journal of Sports Medicine*, 9*(6), 23259671211014206. <https://doi.org/10.1177/23259671211014206>

[13] Familiari, F., Galasso, O., Massazza, F., Mercurio, M., Fox, H., et al. (2022). Artificial intelligence in the management of rotator cuff tears. **International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19*(24), 16779. <https://doi.org/10.3390/ijerph192416779>

[14] Vine, M., Joseph, K., Gibson, D., Lim, B., Chua, M., et al. (2024). Innovative approaches to preoperative care including feasibility, efficacy, and ethical implications: A narrative review. **AME Surgical Journal*, 4*, 1–15. <https://doi.org/10.21037/asj-23-41>

[15] Suriyaraj, S. P., Ganapathy, D., & Shanmugamprema, D. (2025). Prehabilitation strategies: Enhancing surgical resilience with a focus on nutritional optimization and multimodal interventions. **Advances in Nutrition*, 16*, 100392. <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2025.100392>

[16] Podder, D., Stala, O., Hirani, R., Karp, A. M., & Etienne, M. (2025). Comprehensive approaches to pain management in postoperative spinal surgery patients: Advanced strategies and future directions. **Neurology International*, 17*(6), 94. <https://doi.org/10.3390/neurolint17060094>

[17] Falandry, C., Fauvet, R., Alfonsi, P., Foulon, A., Texier, C., et al. (2022). Combining prehabilitation with enhanced recovery programs in gynecological surgery. **Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 51*(6), 102376. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2022.102376>

[18] Sridhar, R. P., Titus, D. K., Surendran, S., George, A. J., Sam, T. S., et al. (2022). Postoperative outcomes in patients undergoing elective general surgery after recovery from COVID-19 at a tertiary care centre: A one-year case series. **National Medical Journal of India*, 35*(1), 4–10. https://doi.org/10.25259/nmji_219_22

doi.org/10.25259/nmji_219_22

[19] Simon, N. B., McCready, T. M., Serafin, J., Assel, M., Jewell, E., et al. (2024). Transfers and anesthesia-related postoperative outcomes after 3361 same-day cancer surgeries at a freestanding surgery center: An observational retrospective study. **Journal of Surgical Oncology*, 129*(12), 1442–1448. <https://doi.org/10.1002/jso.27643>

[20] Tariq, A., Gill, A. Y., & Hussain, H. K. (2023). Evaluating the potential of artificial intelligence in orthopedic surgery for value-based healthcare. **International Journal of Multidisciplinary Science and Arts*, 2*(1), 27–35. <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v2i1.2394>

[21] Shah, Y. B., Krishnan, A. S., Goldberg, Z. N., Jayanti, V., Harness, E. D., et al. (2025). Transforming surgery with artificial intelligence: An early analysis of private industry trends. **Cureus*, 17*(7), e82328. <https://doi.org/10.7759/cureus.82328>

[22] Leivaditis, V., Maniatopoulos, A. A., Lausberg, H., Multa, F., Papatriantafyllou, A., et al. (2025). Artificial intelligence in thoracic surgery: A review bridging innovation and clinical practice for the next generation of surgical care. **Journal of Clinical Medicine*, 14*(8), 2729. <https://doi.org/10.3390/jcm14082729>

[23] Hussain, A. K., Kakakhel, M. M., Ashraf, M. F., Shahab, M., Ahmad, F., et al. (2023). Innovative approaches to safe surgery: A narrative synthesis of best practices. **Cureus*, 15*(5), e49723. <https://doi.org/10.7759/cureus.49723>

[24] Owusu, F. A., Javed, H., Saleem, A., Singh, J., Varrassi, G., et al. (2023). Beyond the scalpel: A tapestry of surgical safety, precision, and patient prosperity. **Cureus*, 15*(6), e50316. <https://doi.org/10.7759/cureus.50316>

[25] Dagkinis, I. K., Spyrou, S., Georgantis, G. K., Psomas, P. M., Platis, A. N., et al. (2024). Impact of innovative technologies on quality and safety in surgery. **Journal of Robotic Surgery*, 19*(1), 31. <https://doi.org/10.1007/s11701-024-02192-2>

[26] Wah, J. N. K. (2025). Revolutionizing surgery: AI and robotics for precision, risk reduction, and innovation. **Journal of Robotic Surgery*, 19*(2), 47. <https://doi.org/10.1007/s11701-024-02205-0>

[27] Patil, S., & Shankar, H. (2023). Transforming healthcare: Harnessing the power of AI in the modern era. **International Journal of Multidisciplinary Science and Arts*, 2*(1), 60–70. <https://doi.org/10.47709/ijmdsa.v2i1.2513>

[28] Mansoor, M., & Ibrahim, A. F. (2025). The transformative role of artificial intelligence in plastic and reconstructive surgery: Challenges and opportunities. **Journal of Clinical Medicine*, 14*(8), 2698. <https://doi.org/10.3390/jcm14082698>

[29] Rana, M., & Bhushan, M. (2023). Machine learning and deep learning approach for medical image analysis: Diagnosis to detection. **Multimedia Tools and Applications*, 82*(26), 26731–26769. <https://doi.org/10.1007/s11042-022-14305-w>

[30] Giger, M. L. (2018). Machine learning in medical imaging. **Journal of the American College of Radiology*, 15*(3), 512–520. <https://doi.org/10.1016/j.jacr.2017.12.028>

[31] Ngiam, K. Y., & Khor, W. (2019). Big data and machine learning algorithms for healthcare delivery. **The Lancet Oncology*, 20*(6), e262–e273. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30149-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30149-4)

- [32] Chen, Z. H., Lin, L., Wu, C. F., Li, C. F., Xu, R. H., et al. (2021). Artificial intelligence for assisting cancer diagnosis and treatment in the era of precision medicine. *Cancer Communications* (London), 41*(11), 1100–1115. <https://doi.org/10.1002/cac2.12215>
- [33] Hamilton, A. (2024). The future of artificial intelligence in surgery. *Cureus*, 16*(7), e63699. <https://doi.org/10.7759/cureus.63699>
- [34] Bobade, S., Asutkar, S., Nagpure, D., & Kadav, A. (2025). A brief review of practical use of artificial intelligence in surgery in the current era. *Multidisciplinary Reviews*, 8*(1), 1–4. <https://doi.org/10.31893/multirev.2025085>
- [35] Shaikh, A. G., Saunders, J., & Khalifa, K. (2025). eP115 'Use of artificial intelligence in predicting outcomes of emergency surgical procedures'. *British Journal of Surgery*, 112*(Suppl. 1), i23. <https://doi.org/10.1093/bjs%2Fznae318.090>
- [36] Loftus, T. J., Tighe, P. J., Filiberto, A. C., Efron, P. A., Brakenridge, S. C., et al. (2020). Artificial intelligence and surgical decision-making. *JAMA Surgery*, 155*(2), 148–158. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.4917>
- [37] Abosheisha, M., Nasr, E., Abdellatif, M., Swealem, A., Ammar, A., et al. (2025). The future of enhanced recovery after surgery in general surgery: Integrating artificial intelligence, personalized care, and technological advances. *Cureus*, 17*(8), e91528. <https://doi.org/10.7759/cureus.91528>
- [38] Leivaditis, V., Beltsios, E., Papatriantafyllou, A., Grapsas, K., Mulita, F., et al. (2025). Artificial intelligence in cardiac surgery: Transforming outcomes and shaping the future. *Clinics and Practice*, 15*(1), 17. <https://doi.org/10.3390/clinpract15010017>
- [39] Takeuchi, M., Kawakubo, H., Furube, T., Nakao, A., Hisaoka, K., et al. (2024). AI navigation surgery for esophageal cancer. *Diseases of the Esophagus*, 37*(Suppl. 1), 19. <https://doi.org/10.1093/dote/doae057.052>
- [40] Wu, S., Tang, M., Liu, J., Qin, D., Wang, Y., et al. (2024). Impact of an AI-based laparoscopic cholecystectomy coaching program on surgical performance: A randomized controlled trial. *International Journal of Surgery*, 110*, 7816–7823. <https://doi.org/10.1097/js9.0000000000001798>
- [41] Yilmaz, R., Bakhaidar, M., Alsayegh, A., Abou Hamdan, N., Fazlollahi, A. M., et al. (2023). Comparing the efficiency of a real-time artificial intelligence instructor to human expert instructors in simulated surgical technical skills training: A randomized controlled trial. *Neuro-Oncology Advances*, 5*(Suppl. 2), ii1–ii12. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdad071.003>
- [42] Fazlollahi, A. M., Bakhaidar, M., Alsayegh, A., Yilmaz, R., Winkler-Schwartz, A., et al. (2022). Effect of artificial intelligence tutoring vs expert instruction on learning simulated surgical skills among medical students: A randomized clinical trial. *JAMA Network Open*, 5*(1), e2149008. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.49008>
- [43] Iftikhar, M., Saqib, M., Zareen, M., & Mumtaz, H. (2024). Artificial intelligence: Revolutionizing robotic surgery. *Annals of Medicine and Surgery* (London), 86*, 5401–5409. <https://doi.org/10.1097/ms9.0000000000002426>
- [44] Dasgupta, P., & Raison, N. (2025). AI in surgery. In *Artificial Intelligence in Urology* (pp. 237–248). Academic Press.
- [45] Osman, E. I. A., Ismail, M. M. E. M., Mukhtar, M. A. H., Ahmed, A. U. B., Mohamed, N. A. A. E., et al. (2025). Artificial intelligence and robotics in minimally invasive and complex surgical procedures: A systematic review. *Cureus*, 17*(6), e81339. <https://doi.org/10.7759/cureus.81339>
- [46] Fuentes, S. M., Chávez, L. A. F., López, E. M. M., Cardona, C. D. C., & Goti, L. L. M. (2024). The impact of artificial intelligence in general surgery: Enhancing precision, efficiency, and outcomes. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 13*(2), 293–297. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20244129>
- [47] Hossain, S., Ahmed, A., Khadka, U., Sarkar, S., & Khan, N. (2024). AI-driven predictive analytics, healthcare outcomes, cost reduction, machine learning, patient monitoring. *AIJMR – Advances in International Journal of Multidisciplinary Research*, 2*(5), 1–20. <https://doi.org/10.62127/aijmr.2024.v02i05.1104>
- [48] Chaparala, S. P., Pathak, K. D., Dugyala, R. R., Thomas, J., Varakala, S. P., et al. (2025). Leveraging artificial intelligence to predict and manage complications in patients with multimorbidity: A literature review. *Cureus*, 17*(4), e77758. <https://doi.org/10.7759/cureus.77758>
- [49] Goyal, N. K., Dandotiya, M., Qurashi, J. A., Kumari, M., & Sharma, S. (2025). AI-driven predictive analytics for disease management. In *Utilizing AI of Medical Things for Healthcare Security and Sustainability* (pp. 231–276). IGI Global.
- [50] McLean, K. A., Mountain, K. E., Shaw, C. A., Drake, T. M., Ots, R., et al. (2021). Tracking wound infection with smartphone technology (TWIST): A randomized controlled trial in emergency surgery patients. *British Journal of Surgery*, 108*(Suppl. 1). <https://doi.org/10.1093/bjs/znaab282.013>
- [51] Dawoodbhoy, F. M., Delaney, J., Cecula, P., Yu, J., Peacock, I., et al. (2021). AI in patient flow: Applications of artificial intelligence to improve patient flow in NHS acute mental health inpatient units. *Heliyon*, 7*(6), e06993. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06993>
- [52] Fong, Y. (2023). Importance of postoperative follow-up for patient outcome. *JAMA Surgery*, 158*(12), 1301–1302. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2023.4535>
- [53] Anghel, I., Cioara, T., Bevilacqua, R., Barbarossa, F., Grimstad, T., et al. (2025). New care pathways for supporting transitional care from hospitals to home using AI and personalized digital assistance. *Scientific Reports*, 15*(1), 18247. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-03332-w>
- [54] Zhang, J., Huang, S., Xu, Y., & Wu, J. (2022). Diagnostic accuracy of artificial intelligence based on imaging data for preoperative prediction of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Oncology*, 12*, 763842. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.763842>
- [55] Xue, D., Wang, K., He, H., Wang, L., Dai, Y., et al. (2025). Comparison of artificial intelligence and traditional methods in preoperative planning for primary total hip arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Orthopaedic Surgery*, 17*(12), 2823–2834. <https://doi.org/10.1111/os.70156>
- [56] Lam, T. Y., Cheung, M. F., Munro, Y. L., Lim, K. M., Shung, D., et al. (2022). Randomized controlled trials of artificial intelligence in clinical practice: Systematic review. *Journal*

- nal of Medical Internet Research, 24*(6), e37188. <https://doi.org/10.2196/37188>
- [57] Liu, Y., Wu, X., Sang, Y., Zhao, C., Wang, Y., et al. (2024). Evolution of surgical robot systems enhanced by artificial intelligence: A review. *Advanced Intelligent Systems*, 6*(8), 2300268. <https://doi.org/10.1002/aisy.202300268>
- [58] Reddy, K., Gharde, P., Tayade, H., Patil, M., Reddy, L. S., et al. (2023). Advancements in robotic surgery: A comprehensive overview of current utilizations and upcoming frontiers. *Cureus*, 15*(6), e50415. <https://doi.org/10.7759/cureus.50415>
- [59] Kim, Y. J., Kelley, B. P., Nasser, J. S., & Chung, K. C. (2019). Implementing precision medicine and artificial intelligence in plastic surgery: Concepts and future prospects. *Plastic and Reconstructive Surgery Global Open*, 7*(3), e2113. <https://doi.org/10.1097/gox.0000000000002113>
- [60] Morris, M. X., Fiocco, D., Caneva, T., Yiapanis, P., & Orgill, D. P. (2024). Current and future applications of artificial intelligence in surgery: Implications for clinical practice and research. *Frontiers in Surgery*, 11*, 1393898. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2024.1393898>
- [61] Byrd, T. F. IV, & Tignanelli, C. J. (2024). Artificial intelligence in surgery—A narrative review. *Journal of Medical Artificial Intelligence*, 7*, 1–3. <https://doi.org/10.21037/jmai-24-111>
- [62] Bhattacharya, K., Bhattacharya, N., Kumar, S., Yagnik, V. D., Garg, P., et al. (2024). Artificial intelligence in predicting postoperative surgical complications. *Indian Journal of Surgery*, 1*, 1–5. <https://doi.org/10.1007/s12262-024-04081-2>
- [63] Sun, P., Feng, Y., Chen, C., Dekker, A., Qian, L., et al. (2022). An AI model of sonographer's evaluation + S-Detect + elastography + clinical information improves the preoperative identification of benign and malignant breast masses. *Frontiers in Oncology*, 12*, 1022441. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.1022441>
- [64] Di Dio, M., Barbuto, S., Bisegna, C., Bellin, A., Boccia, M., et al. (2023). Artificial intelligence-based hyper accuracy three-dimensional (HA3D®) models in surgical planning of challenging robotic nephron-sparing surgery: A case report and snapshot of the state-of-the-art with possible future implications. *Diagnostics*, 13*(14), 2320. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13142320>
- [65] Jia, S., Weng, Y., Wang, K., Qi, H., Yang, Y., et al. (2023). Performance evaluation of an AI-based preoperative planning software application for automatic selection of pedicle screws based on computed tomography images. *Frontiers in Surgery*, 10*, 1247527. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1247527>
- [66] van der Wal, I., Meijer, F., Fuica, R., Silman, Z., Boon, M., et al. (2023). Intraoperative use of the machine learning-derived nociception level monitor results in less pain in the first 90 min after surgery. *Frontiers in Pain Research*, 3*, 1086862. <https://doi.org/10.3389/fpain.2022.1086862>
- [67] Madani, A., Namazi, B., Altieri, M. S., Hashimoto, D. A., Rivera, A. M., et al. (2022). Artificial intelligence for intraoperative guidance: Using semantic segmentation to identify surgical anatomy during laparoscopic cholecystectomy. *Annals of Surgery*, 276*(3), 363–369. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000004594>
- [68] Guni, A., Varma, P., Zhang, J., Fehervari, M., & Ashrafian, H. (2024). Artificial intelligence in surgery: The future is now. *European Surgical Research*, 65*(1), 22–39. <https://doi.org/10.1159/000536393>
- [69] Maqbool, S., Riaz, A., Sajid, H., & Hasan, O. (2020). m2caiseg: Semantic segmentation of laparoscopic images using convolutional neural networks. *arXiv Preprint*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2008.10134>
- [70] Li, A., Javidan, A. P., Namazi, B., Madani, A., et al. (2024). Development of an artificial intelligence tool for intraoperative guidance during endovascular abdominal aortic aneurysm repair. *Annals of Vascular Surgery*, 99*, 96–104. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2023.08.027>
- [71] Borna, S., Gomez-Cabello, C. A., Pressman, S. M., Haider, S. A., Sehgal, A., et al. (2024). Comparative analysis of artificial intelligence virtual assistant and large language models in post-operative care. *European Journal of Investigation in Health, Psychology and Education*, 14*(5), 1413–1424. <https://doi.org/10.3390/ejihpe14050093>
- [72] Eissa, M. A. G., Al-Tohamy, S. F., Omar, O. S., & Salaheldin, L. A. (2024). Post-operative breast imaging: A management dilemma. Can mammographic artificial intelligence help? *Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine*, 55*(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s43055-024-01363-3>
- [73] Al Kuwaiti, A., Nazer, K., Al-Reedy, A., Al-Shehri, S., Al-Muhanna, A., et al. (2023). A review of the role of artificial intelligence in healthcare. *Journal of Personalized Medicine*, 13*(6), 951. <https://doi.org/10.3390/jpm13060951>
- [74] Taher, H., Grasso, V., Tawfik, S., & Gumbs, A. (2022). The challenges of deep learning in artificial intelligence and autonomous actions in surgery: A literature review. *Artificial Intelligence Surgery*, 2*(3), 144–158. <https://doi.org/10.20517/ais.2022.11>
- [75] Othman, D., & Kaleem, A. (2024). The intraoperative role of artificial intelligence within general surgery: A systematic review. *Cureus*, 16*(5), e73006. <https://doi.org/10.7759/cureus.73006>
- [76] Sheikh, A. Y., & Fann, J. I. (2019). Artificial intelligence: Can information be transformed into intelligence in surgical education? *Thoracic Surgery Clinics*, 29*(3), 339–350. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2019.03.011>
- [77] Zarghami, A. (2024). Role of artificial intelligence in surgical decision-making: A comprehensive review. *Galen Medical Journal*, 13*, 1–10. <https://doi.org/10.31661/gmj.v13i.3332>
- [78] Tan, L., Tivey, D., Kopunic, H., Babidge, W., Langley, S., et al. (2020). Part 1: Artificial intelligence technology in surgery. *ANZ Journal of Surgery*, 90*(12), 2409–2414. <https://doi.org/10.1111/ans.16343>
- [79] Kaviani, J. A., Wilkey, H. L., Patel, P. A., & Boyd, C. J. (2023). Harvesting the power of artificial intelligence for surgery: Uses, implications, and ethical considerations. *American Surgeon*, 89*(11), 5102–5104. <https://doi.org/10.1177/00031348231175454>
- [80] Mithany, R. H., Aslam, S., Abdallah, S., Abdelmaseeh, M., Gerges, F., et al. (2023). Advancements and challenges in the application of artificial intelligence in surgical arena: A literature review. *Cureus*, 15*(4), e47924. <https://doi.org/10.7759/cureus.47924>
- [81] Baurasien, B. K., Alareefi, H. S., Almutairi, D. B., Alana-

zi, M. M., Alhasson, A. H., et al. (2023). Medical errors and patient safety: Strategies for reducing errors using artificial intelligence. *International Journal of Health Sciences, 7*(Suppl. 1), 3471–3487. <https://doi.org/10.53730/ijhs.v7ns1.15143>

[82] Alowais, S. A., Alghamdi, S. S., Alsuhebany, N., Alqah-tani, T., Alshaya, A. I., et al. (2023). Revolutionizing healthcare: The role of artificial intelligence in clinical practice. *BMC Medical Education, 23*(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04698-z>

[83] Lynn, L. A. (2019). Artificial intelligence systems for complex decision-making in acute care medicine: A review. *Patient Safety in Surgery, 13*(1), 8. <https://doi.org/10.1186/s13037-019-0188-2>

[84] Turlip, R. W., Khela, H. S., Dagli, M. M., Chauhan, D., Ghenbot, Y., et al. (2024). Redefining precision: The current and future roles of artificial intelligence in spine surgery. *Artificial Intelligence Surgery, 4*(4), 324–330. <https://doi.org/10.20517/ais.2024.29>

[85] O'Sullivan, S., Nevejans, N., Allen, C., Blyth, A., Leonard,

S., et al. (2019). Legal, regulatory, and ethical frameworks for development of standards in artificial intelligence (AI) and autonomous robotic surgery. *International Journal of Medical Robotics and Computer Assisted Surgery, 15*(1), e1968. <https://doi.org/10.1002/rcs.1968>

[86] Mennella, C., Maniscalco, U., De Pietro, G., & Esposito, M. (2024). Ethical and regulatory challenges of AI technologies in healthcare: A narrative review. *Heliyon, 10*(6), e26297. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26297>

[87] Weiner, E. B., Dankwa-Mullan, I., Nelson, W. A., & Hassanpour, S. (2025). Ethical challenges and evolving strategies in the integration of artificial intelligence into clinical practice. *PLOS Digital Health, 4*(5), e0000810. <https://doi.org/10.1371/journal.pdig.0000810>

[88] Khan, M. M., Shah, N., Shaikh, N., Thabet, A., & Belkhair, S. (2024). Towards secure and trusted AI in healthcare: A systematic review of emerging innovations and ethical challenges. *International Journal of Medical Informatics, 195*, 105780. <https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2024.105780>

Cita: VAISHNAVI, GS; SUDHAGAR, S; SIDDIQA, S; CHIRSTOPHER, D. Innovaciones impulsadas por inteligencia artificial en cirugía general: del diagnóstico a la atención postoperatoria. *Pren Med Argent*, 112(1), 95-108, 2026.

Resumen

La integración de la inteligencia artificial (IA) en la cirugía general se ha consolidado como un avance fundamental; sin embargo, sigue siendo esencial una síntesis integral de sus aplicaciones, desafíos y potencial futuro. Esta revisión aborda la creciente necesidad de evaluar el papel de la IA en la mejora de la precisión quirúrgica, la optimización de los resultados para el paciente y la superación de los obstáculos éticos y técnicos. Mediante la consolidación de la evidencia actual, este trabajo busca orientar a clínicos, investigadores y responsables políticos en el aprovechamiento del potencial transformador de la IA, minimizando al mismo tiempo los riesgos. La rápida evolución de las tecnologías de IA exige una evaluación actualizada para fundamentar su adopción segura y eficaz en la práctica quirúrgica. Esta revisión destaca las múltiples contribuciones de la IA, incluyendo una mayor precisión diagnóstica mediante el aprendizaje automático, una mejor guía intraoperatoria a través de la visión artificial y análisis predictivos para la atención postoperatoria. Los estudios de caso demuestran la eficacia de la IA en la reducción de errores quirúrgicos en un 18 % y de tiempos operatorios en 30 minutos en procedimientos complejos, mientras que los metaanálisis revelan su rendimiento superior en la predicción de complicaciones en comparación con los métodos tradicionales. Se examinan críticamente las consideraciones éticas, como la privacidad de los datos y el sesgo algorítmico, junto con desafíos como las limitaciones de los conjuntos de datos y la integración del flujo de trabajo. La revisión también destaca el papel de la IA en la formación quirúrgica, donde las simulaciones basadas en IA y los sistemas de retroalimentación en tiempo real elevan los estándares de capacitación. En conjunto, estas perspectivas ilustran la capacidad de la IA para revolucionar la atención quirúrgica en todo el proceso clínico. La investigación futura debería priorizar ensayos multicéntricos a gran escala para validar los modelos de IA en diversas poblaciones y especialidades quirúrgicas. Las innovaciones en IA explicable y sistemas de aprendizaje adaptativo podrían reducir aún más la brecha entre la tecnología y la utilidad clínica. Al abordar estas fronteras, la comunidad quirúrgica puede liberar todo el potencial de la IA, allanando el camino hacia una atención quirúrgica inteligente, equitativa y centrada en el paciente.

Palabras clave: inteligencia artificial, resultados clínicos, consideraciones éticas, cirugía general, aprendizaje automático, cuidados postoperatorios, cirugía robótica, innovación quirúrgica

From epidemiology to therapeutics: a holistic review of preeclampsia's burden, mechanisms, risks, and innovations.

De la epidemiología a la terapéutica: una revisión integral de la carga, los mecanismos, los riesgos y las innovaciones de la preeclampsia.

Kumar, Dabbakuti Kranthi¹; Balakrishnan, Mrithini Pon²; Satish, Sakshi³; Pushparajan, Venugopala Krithivasan⁴.

¹Kamineni Academy of Medical Sciences and Research Centre, Hyderabad, Telangana, India

²Government Sivagangai Medical College, Sivagangai, Tamil Nadu, India

³Sapthagiri NPS University, Bengaluru, India

⁴Vydehi Institute of Medical Science and Research Centre, Whitefield, Bengaluru, India

Corresponding author (autor responsable): Dabbakuti Kranthi Kumar and Sakshi Satish, Kamineni Academy of Medical Sciences and Research Centre, Hyderabad, Telangana India and Sapthagiri NPS University, Bengaluru, India.

Citation: KUMAR DK, BALAKRISHNAN MP, SATISH S, PUSHPARAJAN VK. From Epidemiology to Therapeutics: A Holistic Review of Preeclampsia's Burden, Mechanisms, Risks, and Innovations. Pren Med Argent, 112(1), 109-123, 2026.

Abstract

Preeclampsia remains a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, yet its complex pathophysiology and heterogeneous clinical presentation continue to challenge early diagnosis and effective management. Despite decades of research, significant gaps persist in translating mechanistic insights into universally effective therapies, particularly for high-risk populations in resource-limited settings. This review addresses the urgent need to consolidate recent advances in preeclampsia research, bridging fundamental science with clinical applications to improve outcomes. The review synthesizes critical insights into the multifactorial origins of preeclampsia, emphasizing the central role of placental dysfunction, angiogenic imbalance, and systemic inflammation. It evaluates current diagnostic tools, including the soluble Fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor (sFlt-1/PlGF) ratio, alongside evidence-based interventions such as low-dose aspirin, statins, and optimized antihypertensive regimens. Regional disparities in prevalence and outcomes are analyzed, highlighting the disproportionate burden in low- and middle-income countries. Emerging therapeutic strategies targeting oxidative stress, immune dysregulation, and genetic susceptibility are critically appraised. The review also explores innovative approaches like personalized risk assessment, while underscoring the limitations of existing treatments. Clinical studies comparing drug efficacy (e.g., nifedipine vs labetalol) and preventive measures (e.g., 150 mg aspirin) are systematically reviewed to guide practice. Finally, the interplay between preeclampsia and long-term maternal cardiovascular health is examined, reinforcing the need for postpartum surveillance. Future research must prioritize large-scale trials to validate novel biomarkers and therapies across diverse populations, with particular attention to implementation in resource-constrained settings. Investigations into fetal microchimerism and epigenetic modifiers could unlock new preventive strategies, while artificial intelligence integration may revolutionize early-risk prediction models. Multidisciplinary collaborations are essential to develop standardized protocols for screening, management, and postpartum follow-up. By addressing these priorities, the field can mitigate the global burden of preeclampsia and its lifelong health consequences.

Keywords: Angiogenic factors, Biomarkers, Hypertensive disorders of pregnancy, Maternal-fetal outcomes, Pathophysiology, Prevention strategies, Therapeutic innovations.

Introduction

Preeclampsia is a complex pregnancy-related disorder characterized by hypertension and often accompanied by proteinuria [1-3]. It poses significant risks to both mater-

nal and fetal health, contributing to a considerable burden of morbidity and mortality worldwide. It is characterized by new-onset hypertension and proteinuria after 20 weeks

of gestation, often leading to severe complications if untreated [4-6]. The pathogenesis of preeclampsia involves a multifaceted interplay of genetic, molecular, and environmental factors, with the placenta playing a central role [7-9]. Despite its prevalence, the only definitive treatment remains the delivery of the fetus and placenta, which can result in preterm birth and associated neonatal complications. Recent research has focused on understanding the underlying mechanisms, risk factors, and potential therapeutic innovations to improve outcomes for affected women and their infants [10-12]. This article aims to provide a comprehensive overview of epidemiology, mechanisms, risk factors, and recent innovations in the management of preeclampsia.

The epidemiology of preeclampsia underscores its significant contribution to maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide, positioning it as a critical public health concern [13]. Its prevalence is influenced by a complex interplay of risk factors, including socioeconomic determinants, which have been explored to better understand the etiology and potential avenues for prevention [10]. The condition's burden extends beyond pregnancy, with evidence linking preeclampsia to increased long-term cardiovascular risks, highlighting the importance of understanding its pathophysiology for effective management [14]. Mechanistically, preeclampsia involves intricate pathophysiological processes. The comprehensive reviews emphasize the role of abnormal placental development, endothelial dysfunction, and immune maladaptation as central to its onset [15]. These mechanisms contribute to the clinical manifestations observed, such as hypertension and organ damage, by disrupting normal vascular and placental functions [15]. Additionally, the condition shares common pathways with other vascular and metabolic disorders, including insulin resistance, which may exacerbate disease severity and influence therapeutic strategies [16].

The risk factors associated with preeclampsia are multifaceted, encompassing both maternal and environmental components. Factors such as chronic kidney disease and metabolic disturbances have been identified as significant contributors, further complicating the clinical picture and emphasizing the need for holistic risk assessment [10, 17]. The association between preeclampsia and subsequent cardiovascular disease suggests shared pathogenic pathways, including vascular remodeling impairments and chronic inflammation [14]. Recent advances in predicting and preventing preeclampsia focus on identifying biomarkers and understanding underlying mechanisms to enable early intervention [10]. Innovations in therapeutics are increasingly targeting the molecular pathways involved in endothelial dysfunction and immune regulation, aiming to mitigate disease progression and improve outcomes [15]. The integration of mechanistic insights with clinical strategies holds promise for reducing the global burden of preeclampsia and its long-term sequelae.

In summary, the literature highlights preeclampsia as a multifactorial disorder with significant epidemiological impact, driven by complex pathophysiological mechanisms involving placental, vascular, and metabolic factors [18-20]. Advances in understanding these mechanisms are

paving the way for improved predictive tools and targeted therapies, ultimately aiming to lessen their burden on maternal and fetal health [10, 14, 15].

Epidemiology of preeclampsia

The prevalence of preeclampsia is estimated to be between 3% and 5% of pregnancies, but this burden is not uniformly distributed across populations [21-23]. It is a leading cause of maternal and perinatal morbidity and mortality, with a complex etiology involving genetic, environmental, and lifestyle factors. The disorder is not only a pregnancy-specific condition but also a predictor of future cardiovascular and metabolic diseases in affected women [24-26]. Understanding the epidemiology of preeclampsia is crucial for developing effective prevention and management strategies. Racial and ethnic minority groups, particularly non-Hispanic Black women and American Indian or Alaskan Native women, are disproportionately affected by preeclampsia [27]. This disparity highlights the need for further research to understand the underlying causes of these differences, as existing studies often focus on comparisons between White and non-Hispanic Black women, leaving gaps in knowledge regarding other racial and ethnic groups. The World Health Organization reports an incidence range of 3% to 10% of pregnancies, with higher prevalence in developing countries [28]. In developed countries, preeclampsia is less common, affecting about 1 in every 2,000 labors [29]. In Latin America, preeclampsia is the leading cause of maternal death, with Peru reporting a prevalence of 13% in 2022 and a high percentage of perinatal mortality due to severe complications [28]. The International Federation of Gynecology and Obstetrics estimated that over 76,000 women died from hypertension complications in 2018 [28]. In Mexico, hypertension during pregnancy affects 250,000 to 300,000 pregnant women annually, leading to more than 1,000 deaths [28]. A study comparing Sweden and China found similar prevalence rates of 2.9% and 2.3%, respectively, but with more severe cases in China [23]. In the Middle East, the prevalence ranges from 0.17% to 5%, with a noted scarcity of research in some areas like the United Arab Emirates [30]. A study conducted in India found a prevalence of 6.2% among pregnant women, with a significant number of cases associated with severe features leading to adverse fetal outcomes such as low birth weight and preterm delivery [31]. In Addis Ababa, Ethiopia, the prevalence was reported at 5.5% among women attending antenatal care, with significant associations found with factors like maternal age and history of hypertension [32]. In the Central Region of Ghana, the prevalence was 8.8%, with a higher incidence among younger women and those with certain educational and occupational backgrounds [33]. Another study in Ghana reported a prevalence of 5.6% at the Ho Teaching Hospital, with a rising trend over the years [34]. In a rural hospital in Karu, Abuja, Nigeria, the prevalence was notably higher at 13.0%, with a significant number of cases resulting in preterm births [35]. A systematic review in Iran found a prevalence of 5.3%, with an increasing trend since 2015, highlighting the need for further investigation into risk factors [36]. In Bangladesh, the prevalence

varied, with one study reporting 3.21% in the Rajshahi region, showing a decreasing trend over time [37]. Another study found a higher prevalence of 14.4%, indicating significant regional variability within the country [38]. While preeclampsia is a global issue, its prevalence and impact are disproportionately higher in low- and middle-income countries due to limited healthcare resources and higher rates of risk factors like obesity and metabolic syndrome. Efforts to improve healthcare access and address modifiable risk factors are essential in reducing the burden of preeclampsia worldwide. Additionally, more research is needed to understand regional differences and develop targeted interventions.

Pathophysiological mechanisms

The pathophysiology of preeclampsia is multifactorial, in-

volving abnormalities in placental development, immunologic factors, vascular changes, and inflammation (Figure 1) [15, 39, 40]. The disorder is primarily initiated by abnormal placentation, which results in placental hypoxia and the release of anti-angiogenic factors, contributing to widespread endothelial dysfunction and systemic inflammation [41-43]. Despite extensive research, a definitive genetic basis for preeclampsia remains elusive, although certain genetic variants, such as apolipoprotein L1, have been identified as potential risk modifiers [27]. The role of uteroplacental ischemia is also critical, as it leads to inadequate remodeling of maternal uterine spiral arteries, contributing to the development of preeclampsia and related complications [44]. This overview will delve into the key pathophysiological mechanisms of preeclampsia, highlighting abnormal placentation, oxidative stress, immune dysregulation, and genetic factors (Table 1).

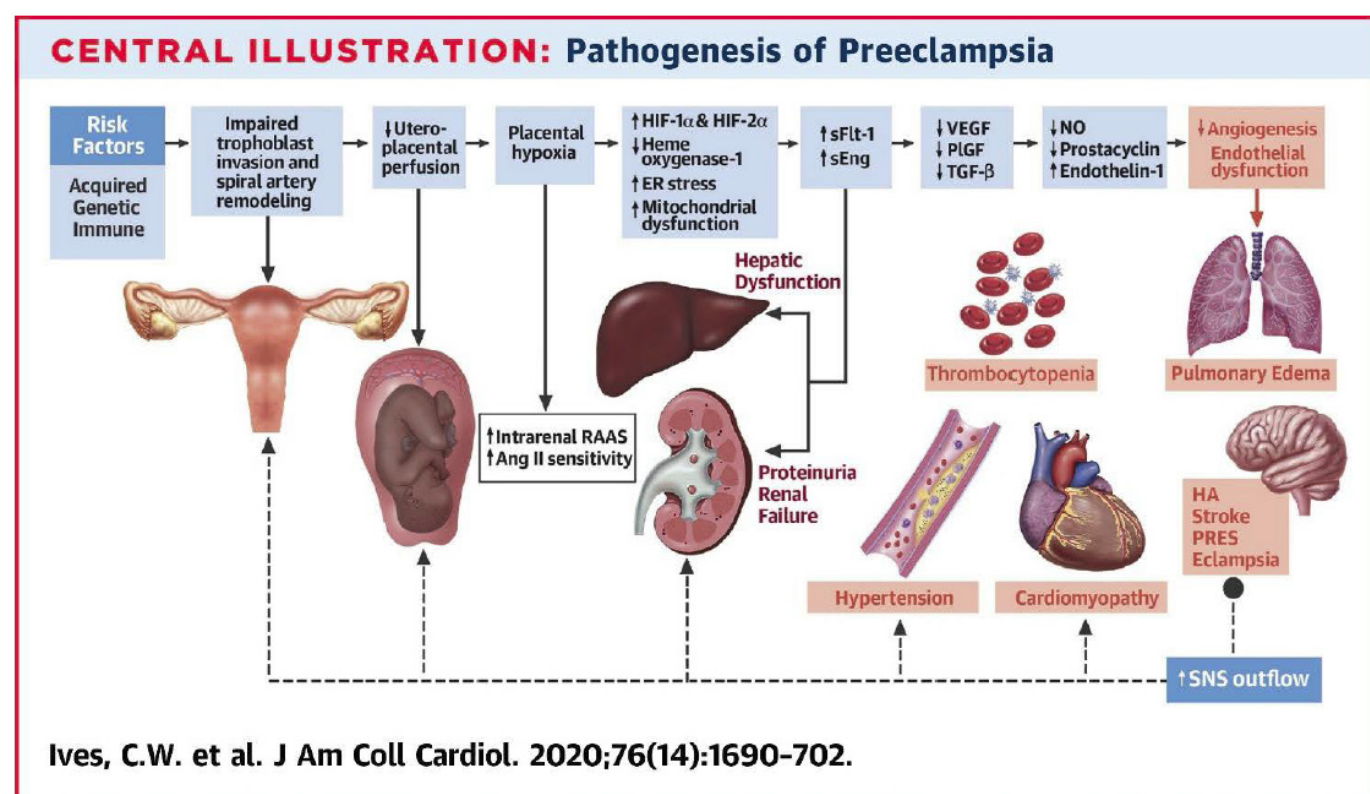


Figure 1: Pathogenesis of preeclampsia [15].

Abnormal placentation

- Preeclampsia is initiated by poor placentation due to inadequate trophoblast invasion and improper remodeling of the uterine spiral arteries, leading to placental hypoxia [45, 46].
- This hypoxic environment triggers the release of antiangiogenic factors such as sFlt-1 and soluble endoglin, which contribute to endothelial dysfunction and systemic inflammation [45, 47].
- The two-stage model of preeclampsia development emphasizes the role of placental ischemia in the first stage, followed by systemic inflammation and endothelial dys-

function in the second stage [48, 49].

Oxidative stress and inflammation

- Oxidative stress is a significant contributor to the pathophysiology of preeclampsia, exacerbated by recurrent ischemiareperfusion injury in the placenta [48].
- The condition is characterized by excessive activation of the immune system, with increased levels of proinflammatory cytokines and antiangiogenic factors in the fetoplacental unit and maternal circulation [50].
- Inflammatory processes are further driven by dysregulated immune responses, including altered levels of cyto-

kines and complements, contributing to endothelial dysfunction [8, 50].

Genetic and epigenetic factors

- Genetic and epigenetic modifications play critical roles in preeclampsia, with polymorphisms in genes such as FLT1 and altered microRNA (miRNA) expression being implicated [45].
- Specific miRNAs, such as miR-519d and miR-517-5p, affect trophoblast function, while lncRNAs like IGFBP1 and EGFR-AS1 influence trophoblast regulation and angiogenesis [8].
- Fetal microchimerism, where fetal cells persist within maternal tissues, acts as a mechanistic link between placental dysfunction and maternal complications [8].

Mechanism	Key components	Clinical consequences	Ref.
Abnormal placentation	• Inadequate trophoblast invasion • Failed spiral artery remodeling • Placental hypoxia	• Reduced uteroplacental blood flow • Fetal growth restriction	[45, 46]
Anti-angiogenic factors	• Elevated sFlt-1 • Soluble endoglin	• Endothelial dysfunction • Systemic vasoconstriction • Proteinuria	[45, 47]
Oxidative stress	• Ischemia-reperfusion injury • Reactive oxygen species overproduction	• Placental damage • Pro-inflammatory cytokine release	[48]
Immune dysregulation	• Altered maternal-fetal tolerance • Pro-inflammatory cytokines (TNF-α and IL-6)	• Systemic inflammation • Multi-organ dysfunction (liver and kidneys)	[8, 50]
Genetic/Epigenetic	• Polymorphisms (e.g., FLT1, and APOL1) • Dysregulated miRNAs (e.g., miR-519d)	• Impaired trophoblast function • Angiogenic imbalance	[8, 45]
Systemic impact	• Renin-angiotensin system activation • AT1 receptor autoantibodies	• Hypertension • Renal failure • Neurological complications	[47, 51]

Table 1: Pathophysiological mechanisms of preeclampsia.

for developing targeted therapies and improving maternal and fetal outcomes. Despite advances in research, effective prevention and treatment strategies remain limited, necessitating continued investigation into the molecular pathways and potential therapeutic targets associated with preeclampsia [52-54]. This ongoing research is essential for translating findings into clinical practice and enhancing care for at-risk women.

Pharmacological interventions

Pharmacological interventions for preeclampsia focus on managing symptoms and preventing disease progression, given the condition’s significant impact on maternal and fetal health [55-57]. Current treatments primarily aim to control hypertension and prevent seizures, while emerging therapies target the underlying pathophysiological mechanisms. Despite advances, the definitive treatment remains delivery, highlighting the need for effective pharmacological strategies to manage preeclampsia until delivery is feasible [58-60]. This answer explores various pharmacological approaches, including established treatments and novel therapies under investigation.

Established pharmacological treatments

Systemic and multiorgan impact

- Preeclampsia affects multiple organ systems, with potential complications including renal failure, liver dysfunction, and neurological abnormalities [50].
- The disorder’s systemic nature is underscored by the involvement of the renin-angiotensin system and the presence of antiangiotensin II type 1 receptor autoantibodies, which are associated with hypertension and endothelial dysfunction [47].
- Chronic kidney disease is a known risk factor for preeclampsia, highlighting the interplay between renal function and angiogenic homeostasis [51].

While the pathophysiology of preeclampsia is complex and multifactorial, understanding these mechanisms is crucial

• Antihypertensive medications: Labetalol and nifedipine are commonly used to manage hypertension in preeclampsia. Labetalol is preferred due to its ability to lower blood pressure without causing reflex tachycardia or hypotension [61]. Methyldopa is another option for managing chronic or mild hypertension on an outpatient basis [61].

• Magnesium sulfate: This remains the drug of choice for preventing and controlling seizures in severe preeclampsia and eclampsia. It works by causing cerebral vasodilation, which helps reverse ischemia caused by cerebral vasospasm [61].

• Low-dose aspirin and calcium: These are used for secondary prevention, particularly effective when started before 16 weeks of pregnancy. Aspirin reduces the occurrence of early-onset preeclampsia (Figure 2), while calcium (Figure 3) supplementation is beneficial for women with low dietary calcium intake [62].

Emerging pharmacological interventions

• Statins and proton pump inhibitors: Statins like pravastatin have shown promise in reducing preterm preeclampsia and improving maternal and fetal outcomes. Proton pump

inhibitors may lower sFlt-1 levels, enhancing endothelial function, although clinical trials have been inconsistent [62].

- **Metformin:** Known for improving insulin sensitivity, metformin also has anti-inflammatory and vascular properties, potentially reducing preeclampsia incidence, especially in obese women [62].

- **Nitric oxide donors and L-arginine:** These agents can reduce vascular resistance and improve placental blood flow, potentially lowering preeclampsia risk [62].

- **Antithrombin concentrate:** This treatment corrects hypercoagulability and may improve fetal status and perinatal outcomes, allowing for a significant prolongation of pregnancy [63].

Novel approaches

- **Pathogenesis-target-drug strategy:** This approach focuses on targeting specific pathophysiological pathways involved in preeclampsia. It includes the use of nanotechnologies to improve drug delivery and efficacy by targeting the placenta specifically [52].

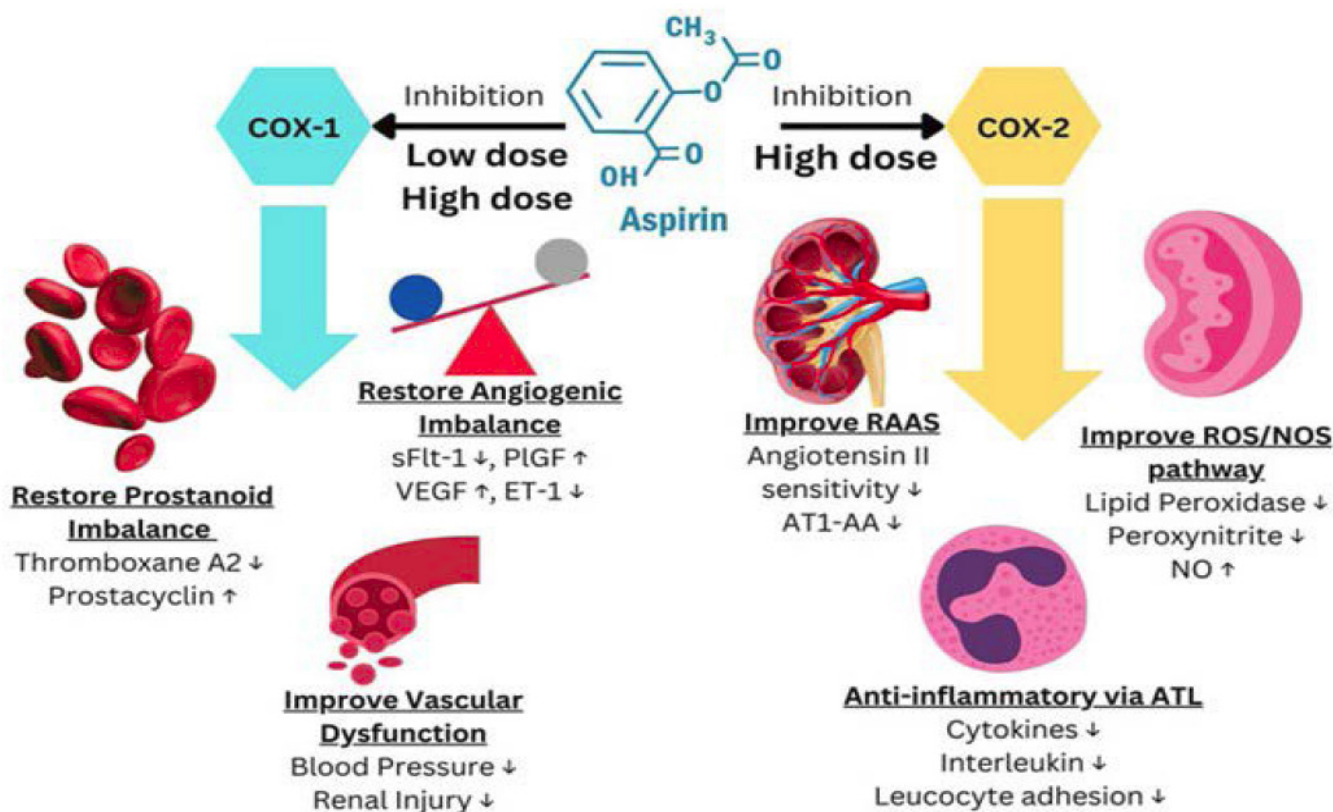


Figure 2: Aspirin mechanism of action to prevent preeclampsia [62].

- **Remote monitoring and lifestyle interventions:** While not strictly pharmacological, integrating remote blood pressure monitoring and dietary interventions like the DASH diet can complement pharmacological treatments, although their impact on preeclampsia prevention remains inconclusive.

Despite these advancements, preeclampsia remains a complex condition with no single effective treatment. The multifactorial nature of the disease necessitates a comprehensive approach that combines pharmacological and non-pharmacological strategies. Continued research into the pathogenesis of preeclampsia and the development of targeted therapies is crucial for improving maternal and fetal outcomes. Additionally, early screening and preventive measures, such as low-dose aspirin, play a vital role in managing high-risk pregnancies [62, 64].

Clinical Studies

The treatment of preeclampsia, a significant hypertensive disorder during pregnancy, remains a critical area of research due to its impact on maternal and neonatal health. Various clinical studies have explored both pharmacological and non-pharmacological interventions to manage and prevent preeclampsia.

A study by Easterling et al. [65] (NCT01912677) compared the efficacy and safety of nifedipine retard, labetalol, and methyldopa for managing severe hypertension in pregnancy, revealing key differences and similarities among the treatments. The primary outcome was blood pressure control within 6 h without adverse events. All three oral antihypertensive drugs—nifedipine retard, labetalol, and methyldopa—successfully reduced blood pressure to the target range (systolic 120 to 150 mm Hg and diastolic 70 to 100 mm Hg) in most women. Nifedipine retard was significantly more effective in achieving the primary outcome (blood pressure control without adverse events) compared to methyldopa (84% vs 76%, $p = 0.03$). When consi-

dering the attainment of the primary outcome without needing additional antihypertensive therapy, nifedipine and labetalol were significantly more effective than methyldopa. The primary outcome did not differ significantly between the nifedipine and labetalol groups (84% vs 77%, $p = 0.05$). Similarly, there was no significant difference in the primary outcome between the labetalol and methyldopa groups ($p = 0.80$). Nifedipine was more likely to achieve the blood pressure target at 6 h compared to both labetalol ($p = 0.03$) and methyldopa ($p = 0.01$). The median time from randomization to the start of oral antihypertensive therapy was consistently 10 min across all groups. Slightly less than half of women in the nifedipine and labetalol groups received a second dose of their allocated medication. Women assigned to methyldopa were more likely to

require an additional or second hypertensive drug during the study period compared to those receiving nifedipine or labetalol. Maternal adverse events were infrequent across all three treatment groups. Only one serious adverse event (an intrapartum seizure) was reported in the labetalol group. No maternal deaths, adverse central nervous system outcomes, or need for dialysis were observed.

The incidence of stillbirth, neonatal death, and neonatal morbidities did not significantly vary between the groups. However, neonatal admission to an intensive care unit was significantly higher for babies born to women in the nifedipine group compared to those in the labetalol ($p = 0.009$) and methyldopa ($p = 0.004$) groups. This was primarily attributed to low or very low birthweight in the nifedipine group.

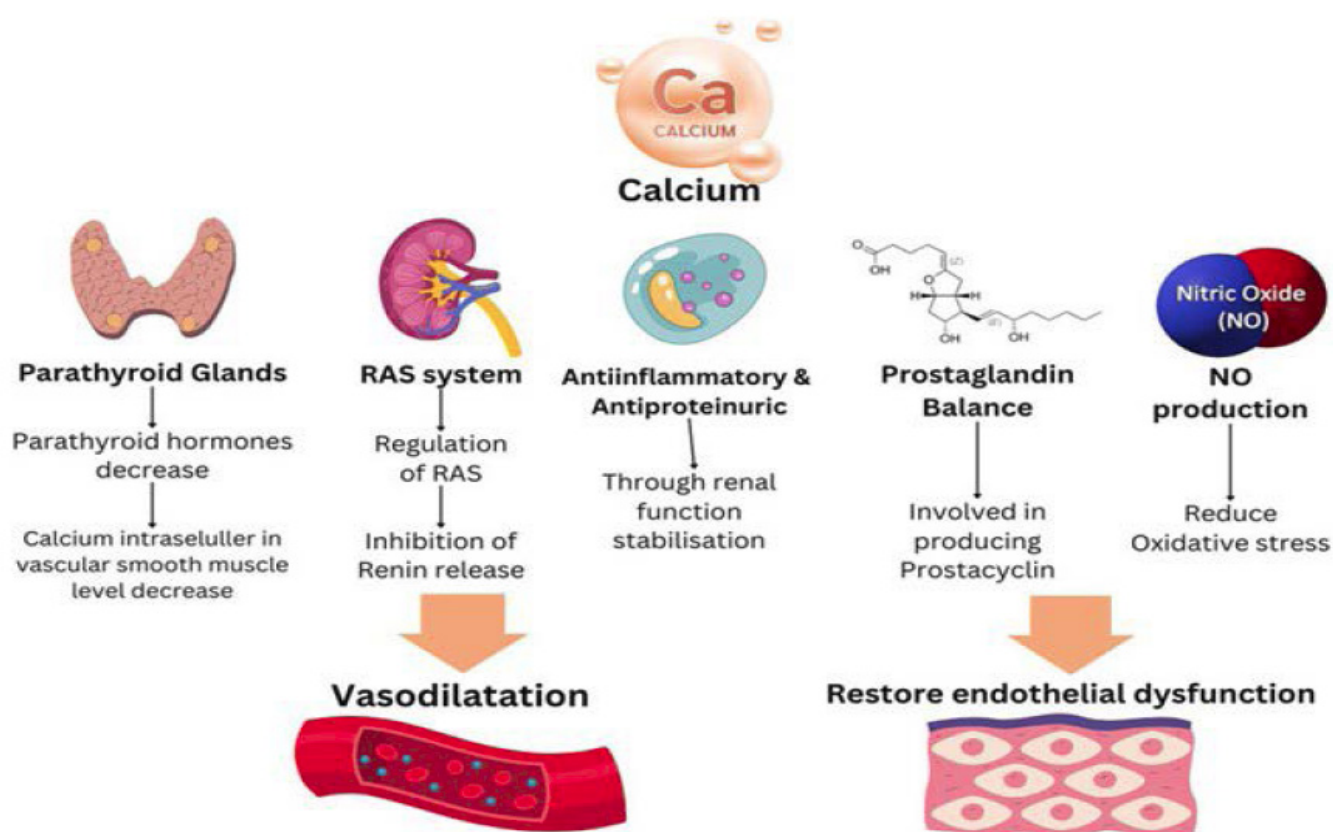


Figure 3: Mechanism of action of calcium in preeclampsia prevention [62].

Despite this, no differences were found in intubation, survival rates, or lengths of stay among admitted neonates. Labor and delivery outcomes, including the rate of caesarean sections, did not vary significantly between the groups. In summary, while all three oral antihypertensives proved viable for managing severe hypertension in pregnancy, nifedipine retard demonstrated superior efficacy in achieving blood pressure control compared to methyldopa, and comparable efficacy to labetalol. Although nifedipine was associated with higher rates of neonatal intensive care unit admissions due to lower birthweight, overall maternal and neonatal outcomes were favorable across all treatment groups, supporting their use as initial options in low-resource settings.

A study by Arias-Hernandez et al. [66] (NCT04222855)

compared the efficacy of diltiazem and nifedipine in controlling blood pressure in puerperal patients with severe preeclampsia, revealing several key findings regarding treatment effects on blood pressure, heart rate, adverse events, and length of intensive care unit stay. A total of 42 puerperal patients with severe preeclampsia were randomized and completed the study, with 21 patients in each group (diltiazem and nifedipine). Five patients were excluded for not meeting inclusion criteria. Both treatment groups were homogeneous at baseline across various characteristics, including maternal age, gestational age, childbirth method, pregnancy type (primiparous/multiparous), baseline blood pressure parameters (systolic, diastolic, and mean), heart rate, and liver and kidney functions. There were no statistically significant differences in base-

line systolic (156.2 mmHg for diltiazem vs 158.3 mmHg for nifedipine) or diastolic (112.6 mmHg for diltiazem vs 111.2 mmHg for nifedipine) blood pressure between the groups. Mean arterial pressure was also not statistically significant at baseline. From 6 to 48 h post-treatment, significant statistical differences were observed between the diltiazem and nifedipine groups for systolic, diastolic, and mean blood pressures. At 6 h, the diltiazem group showed a significantly lower systolic blood pressure (133.4 mmHg) compared to the nifedipine group (147.9 mmHg) ($p < 0.001$). This trend of lower blood pressure in the diltiazem group continued throughout the 48 h observation period. Similarly, at 6 h, diastolic blood pressure was significantly lower in the diltiazem group (78.5 mmHg) compared to the nifedipine group (90.6 mmHg) ($p < 0.001$). This difference was maintained over 48 h. The average mean arterial pressure was also statistically significant between treatments from 6 to 48 h. Diltiazem controlled arterial hypertension more effectively and uniformly than nifedipine in the patients studied. The average basal heart rate was not statistically different between the diltiazem (103.4 beats/min) and nifedipine (96.4 beats/min) groups ($p = 0.13$). At all other time points (excluding baseline and 6 h), the difference in heart rate recordings between the groups was statistically significant, with diltiazem generally leading to lower heart rates. The number of hypotension episodes was statistically significant between groups ($p < 0.001$). Only 3 (14.3%) patients in the diltiazem group experienced hypotension, compared to 15 (71.4%) patients in the nifedipine group. The incident rate ratio for hypotension episodes in the diltiazem group was 0.114 compared to the control group, indicating a significantly lower rate. No hypertension episodes were observed in the diltiazem group, whereas 7 (33.3%) patients in the nifedipine group experienced hypertension episodes ($p = 0.01$). Patients treated with diltiazem had fewer collateral effects. Patients in the diltiazem group spent an average of 2.47 days in the intensive care unit, significantly less than the 4.57 days spent by patients in the nifedipine group ($p < 0.001$). This suggests potential cost savings with diltiazem. In summary, diltiazem demonstrated superior efficacy in controlling blood pressure, reducing both hypotension and hypertension episodes, and shortening intensive care unit stay compared to nifedipine in puerperal patients with severe preeclampsia. These findings suggest diltiazem as a more favorable treatment option due to its more uniform blood pressure control and fewer adverse effects.

A study by Bijvank et al. [67] compared the effectiveness and safety of ketanserin vs dihydralazine for treating severe hypertension in early-onset preeclampsia, ultimately concluding that neither drug is well-suited for this purpose nor highlighting the successful use of nicardipine as a rescue medication. Dihydralazine was found to be significantly more effective than ketanserin in lowering blood pressure. Specifically, 73.3% of patients treated with ketanserin experienced persistent severe hypertension, compared to only 13.3% in the dihydralazine group. There was no significant difference observed between the ketanserin and dihydralazine groups regarding the prolongation of pregnancy. Dihydralazine was associated with a significantly higher rate of severe maternal side effects compared to ke-

tanserin. These included increased heart rate ($>20/\text{min}$), tachycardia ($>120/\text{min}$), nausea, and vomiting. Hypotension was a major reason for discontinuing dihydralazine, leading to fetal distress and emergency caesarean sections in some cases. Ketanserin, while safer in terms of maternal side effects, showed inadequate efficacy. No significant difference was found between ketanserin and dihydralazine in the development of hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets (HELLP) syndrome. The study's results do not suggest a beneficial effect of ketanserin in preventing HELLP syndrome. The study found no statistically significant differences in fetal and neonatal morbidity or safety between the two groups. Fetal demise occurred in two patients, and two neonates died within one month after birth due to necrotizing enterocolitis and sepsis. The study was stopped prematurely after 30 inclusions due to the high rate of persistent hypertension with ketanserin and the high rate of maternal side effects with dihydralazine. The apparent successful use of the rescue drug, nicardipine, without severe side effects also contributed to this decision. Nicardipine was used as a rescue medication when study medication failed or caused severe side effects. All 14 patients who received nicardipine successfully reached their target blood pressure, and their pregnancies were prolonged. The need for rescue medication was significantly higher in the ketanserin group compared to dihydralazine. Nicardipine has since become the first-line treatment for severe hypertension in pregnancy at the Erasmus Medical Centre and Isala Clinic. In summary, the study's findings do not support the use of either dihydralazine or ketanserin for treating severe hypertension in pregnancy due to dihydralazine's high rate of maternal side effects and ketanserin's insufficient efficacy. The successful application of nicardipine as a rescue medication suggests its potential as a more effective and safer alternative, warranting further research to compare it with other current antihypertensive drugs.

A study by Hanff et al. [68] reported use of nicardipine treatment in severe, early-onset preeclampsia. All patients in the study successfully reached the target diastolic intra-arterial blood pressure. This was achieved within a median of 23 min, with a range of 5 to 60 min, after initiating nicardipine treatment. Nicardipine treatment was effective in postponing delivery for a median duration of 4.7 days, with a range extending from 1 to 26 days. The maximum dosage of nicardipine used during treatment ranged from 3 to 9 mg/h. Detailed hemodynamic parameters corresponding to nicardipine dosages were collected for nine of the patients. Unwanted hypotensive periods were observed in one-fifth of the patients during treatment, but these were manageable through dosage adjustments. Fetal well-being did not appear to be adversely affected by the treatment. In summary, the study demonstrated that intravenous nicardipine is a potent antihypertensive agent capable of rapidly achieving target blood pressure and prolonging pregnancy in severe, early-onset preeclamptic patients who had not responded to other standard antihypertensive drugs. While some hypotensive episodes occurred, they were manageable, and fetal wellbeing was not negatively impacted.

A study by Cornette et al. [69] reported the hemodynamic

effects of intravenous nicardipine, impact on blood pressure and vascular resistance. Administration of nicardipine led to a significant reduction in mean arterial blood pressure, with a median difference of 26 mmHg ($p = 0.002$). Concurrently, total vascular resistance also significantly decreased by a median difference of 791 dynes $\times$ s/cm⁵ ($p = 0.002$) in all women included in the study. This reduction in blood pressure and vascular resistance induced a reflex tachycardia, resulting in a consequent increase in cardiac output by 1.55 L/min ($p = 0.004$). Importantly, there were no significant changes observed in other measured maternal or fetal hemodynamic parameters, including maternal diastolic function, microcirculatory perfusion, uteroplacental perfusion, or fetal perfusion. In summary, the study found that nicardipine effectively lowers blood pressure by reducing afterload, which in turn increases cardiac output due to a reflex increase in heart rate, without adversely affecting other crucial maternal or fetal circulatory functions. The Indonesia pravastatin to prevent preeclampsia (INOVASIA) study by Akbar et al. [70] investigated the effectiveness of pravastatin in preventing preeclampsia in high-risk pregnant patients. A total of 173 individuals participated in the study. The control group consisted of 86 participants, while the pravastatin group included 87 participants. The pravastatin group showed a significantly lower rate of preterm preeclampsia (13.8%) compared to the control group (26.7%). This difference was statistically significant ($p = 0.034$) with an odds ratio (OR) of 0.034 (95% confidence interval (CI): 0.202 to 0.905). Preeclampsia occurred later in the pravastatin group (36.39 $\pm$ 2.32 weeks) than in the control group (34.89 $\pm$ 3.38 weeks), with a p -value of 0.048. The rate of preterm birth was significantly lower in the pravastatin group (16.1%) compared to the control group (36%). This was also statistically significant ($p = 0.003$) with an OR of 0.340 (95% CI: 0.165 to 0.7), primarily due to indicated preterm birth. Overall, the pravastatin group exhibited better perinatal outcomes. Neonates in the pravastatin group had significantly lower rates of low Apgar scores (<7) at both 1 min (5.7% vs 25.6%, $p = 0.000$) and 5 min (2.3% vs 25.6%, $p = 0.028$) compared to the control group. The rate of low birthweight babies (< 2500 g) was lower in the pravastatin group (27.6%) compared to the control group (40.7%), though this difference was not statistically significant ($p = 0.069$). In conclusion, the study found that pravastatin (20 mg twice daily) significantly reduced the risk of preterm preeclampsia and preterm birth in high-risk pregnant women, and was associated with improved perinatal outcomes, including better Apgar scores. The innovation in science pursuit for inspired research (INSPIRE) study by Cerdeira et al. [71] investigated the use of the sFlt-1/PIGF ratio in predicting preeclampsia in women with suspected cases. The study recruited a total of 370 women, with 186 assigned to the 'reveal' arm (clinicians knew the sFlt-1/PIGF result) and 184 to the 'nonreveal' arm (result unknown to clinicians). Preeclampsia developed in 85 of these women, accounting for 23% of the total participants. The number of admissions within 24 h of the test, which was the primary end point, did not significantly differ between the two groups. Specifically, there were 48 admissions in the nonreveal group compared to 60 in the reveal

group, with a p -value of 0.192, indicating no statistical significance. The 'reveal' trial arm admitted 100% of the cases that developed preeclampsia within 7 days. In contrast, the 'nonreveal' arm admitted 83% of such cases ($p = 0.038$). The use of the sFlt-1/PIGF ratio test demonstrated a sensitivity of 100% (95% CI: 85.8 to 100). It also showed a negative predictive value of 100% (95% CI: 97.1 to 100). For comparison, clinical practice alone had a sensitivity of 83.3% (95% CI: 58.6 to 96.4) and a negative predictive value of 97.8% (95% CI: 93.7 to 99.5). The study concluded that using the sFlt-1/PIGF ratio significantly improved clinical precision in managing suspected preeclampsia cases without altering the overall admission rate. In summary, while the sFlt-1/PIGF ratio test did not change the total hospitalization rate, it significantly improved the identification and admission of women who would subsequently develop preeclampsia within a week, demonstrating high sensitivity and negative predictive value. A study by Bozorgan et al. [72] investigated the effectiveness of adding furosemide to antihypertensive treatment for postpartum hypertension in women with preeclampsia. The key findings highlight the impact of furosemide on blood pressure reduction, the need for additional medication, and the time to achieve normal blood pressure. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and mean arterial pressure were significantly reduced in all patients and in both treatment groups (nifedipine alone and nifedipine plus furosemide) from the first to the fifth day after delivery. On the second day, diastolic blood pressure was significantly lower in the nifedipine group ($p = 0.005$), but systolic blood pressure and mean arterial pressure did not show significant differences between the groups. From the third to the fifth day, systolic blood pressure was significantly lower in the nifedipine plus furosemide group ($p < 0.05$). However, diastolic blood pressure did not show a significant change during this period ($p > 0.05$). Mean arterial pressure was significantly lower in the nifedipine plus furosemide group on the third and fourth days ($p < 0.05$), but this difference was not significant on the fifth day ($p = 0.383$). The need for additional medication to control blood pressure was higher in the nifedipine-only group compared to the nifedipine plus furosemide group. Specifically, 22 patients (20%) overall required additional medication, with 17 patients (31%) in the nifedipine group and 5 patients (9%) in the nifedipine plus furosemide group ($p = 0.005$). The study found that adding furosemide reduced the need for further medication to control blood pressure. Blood pressure normalized (less than 120/80 mmHg) in 74 patients (68%) within five days after delivery. This normalization was more frequent in the nifedipine plus furosemide group ($p < 0.001$). The frequency of reaching normal blood pressure was significantly higher and faster in the nifedipine plus furosemide group. The majority of patients in this group reached normal blood pressure on the third and fourth days. The mean urinary output during the first five days after delivery was significantly higher in the nifedipine plus furosemide group (10603 $\pm$ 608 mL) compared to the nifedipine group alone (8507 $\pm$ 315 mL) ($p < 0.001$). The study concluded that the inclusion of furosemide in the nifedipine regimen for postpartum hypertension in women with preeclampsia led to a further

reduction in systolic blood pressure and mean arterial pressure. It also decreased the need for additional medication and increased the speed and frequency of achieving normal blood pressure. Therefore, furosemide can be administered alongside other drugs to manage blood pressure in postpartum preeclampsia, though larger studies are recommended to confirm its efficacy and safety.

A study by Sinha et al. [73] compared the efficacy of 75 mg vs 150 mg aspirin for preventing preeclampsia in high-risk pregnant women, revealing significant differences in preeclampsia incidence between the two dosages, while fetomaternal outcomes remained largely similar. A significantly higher number of pregnant women receiving 75 mg aspirin developed preeclampsia (33.92%) compared to those receiving 150 mg aspirin (8.77%). The odds of developing preeclampsia were five times greater in the 75 mg aspirin group compared to the 150 mg aspirin group (OR = 5.341, 95% CI: 1.829 to 15.594, $p = 0.001$). After adjusting for other significant variables, the odds of preeclampsia were still significantly higher with 75 mg aspirin (adjusted OR = 9.060, 95% CI: 2.334 to 35.169). Women with chronic hypertension had a significantly higher incidence of preeclampsia (34.60%) compared to those without (9.80%), with an OR of 4.853 (95% CI: 1.753 to 13.432, $p = 0.001$). A baseline systolic blood pressure of ≥ 140 mmHg was associated with a higher incidence of preeclampsia (40.9%) compared to systolic blood pressure ≤ 140 mmHg (16.5%), with an OR of 3.508 (95% CI: 1.272 to 9.673, $p = 0.012$). Higher mean systolic blood pressure (≥ 140 mmHg) and mean diastolic blood pressure (≥ 90 mmHg) during the study period were also significantly associated with increased preeclampsia incidence. There was no statistically significant difference in fetomaternal outcomes between the 75 mg and 150 mg aspirin groups. These outcomes included neonatal intensive care unit admission, intrauterine growth restriction, neonatal death, stillbirth, preeclampsia, HELLP syndrome, placental abruption, and pulmonary edema. A significantly greater increase in urine protein was observed in the 75 mg aspirin group (0.48 ± 0.78) compared to the 150 mg aspirin group (0.14 ± 0.48) at delivery ($p = 0.006$). This suggests a less favorable renal outcome with the lower dose. There was a statistically insignificant difference in the change of systolic blood pressure

and diastolic blood pressure from enrollment to delivery between the two groups. Both groups showed a decreasing trend in mean systolic blood pressure and diastolic blood pressure over the study period, but this decrease was not statistically significant between the groups. In summary, the study concludes that 150 mg aspirin is more effective in preventing preeclampsia in high-risk pregnant women than 75 mg aspirin, while both dosages show similar fetomaternal outcomes. The higher dose also resulted in a lesser increase in urine protein, indicating better management of a key preeclampsia indicator.

A study by Saxena et al. [74] (CTRI/2023/12/060983) describes the study protocol for a randomized double-blind clinical trial, rather than presenting its results. The trial aims to compare the efficacy and safety of two different aspirin dosages (75 mg vs 150 mg) for preventing preterm preeclampsia in high-risk women. The study involves screenpositive women aged 18 to 45 years with singleton pregnancies between 12 and 16 weeks of gestational age. Participants will be randomized in a 1:1 ratio to receive either 75 mg or 150 mg of aspirin nightly until 37 weeks of pregnancy or until preterm preeclampsia develops. The primary objective is to assess fetomaternal outcomes, including the incidence of preterm preeclampsia and other neonatal and maternal complications. A total of 370 participants (185 per group) is planned, accounting for a 20% attrition rate, based on sample size calculations for expected proportions of preterm preeclampsia in both groups. In conclusion, this paper outlines the methodology and design of an ongoing clinical trial. While these studies highlight promising interventions for preeclampsia, it is important to consider the broader context of treatment options. For instance, the use of novel drug therapies, such as dexmedetomidine and compound Danshen combinations, is being explored for severe preeclampsia and eclampsia, although these are currently off-label and require further research [75]. Additionally, the integration of biomarkers like PlGF into clinical algorithms has shown potential in reducing the time to diagnosis and improving maternal outcomes, although its implementation is limited by regional availability [76].

Innovations in prevention and management

Category	Innovation	Mechanism/Target	Key findings	Ref.
Early screening	sFlt-1/PlGF ratio	Angiogenic imbalance detection	Predicts preeclampsia 5 to 8 weeks before symptoms (100% negative predictive value)	[71]
	AI/deep learning models	Multi-parameter risk assessment	30% higher detection rate for late-onset cases vs traditional methods	[85]
Pharmacological prevention	Low-dose aspirin (150 mg)	COX-1 inhibition $\rightarrow$ improved placental perfusion	5x lower preeclampsia risk vs 75 mg (OR = 0.2)	[73]
	Pravastatin (20 mg bid)	Upregulates VEGF, reduces sFlt-1	50% reduction in preterm preeclampsia (13.8% vs 26.7%)	[70]
	Metformin	Improves insulin sensitivity + anti-inflammatory effects	Promising for obese women (reduces incidence by 30 to 40%)	[62]
Acute management	Nicardipine IV	Calcium channel blockade $\rightarrow$ vasodilation	Achieves BP control in 23 min (median), prolongs pregnancy by 4.7 days	[68]
	Diltiazem vs nifedipine	Vascular smooth muscle relaxation	Superior BP control (133/78 vs 148/91 mmHg at 6 h), fewer side effects	[66]
Novel therapies	Furosemide add-on	Volume management + RAS modulation	Faster BP normalization (3 vs 5 days), 3x less rescue meds needed	[72]
	Antithrombin concentrate	Restores angiogenic balance	Prolongs pregnancy by 2 weeks in severe cases	[63]
Lifestyle interventions	DASH diet + stress reduction	Improves endothelial function	25% risk reduction when combined with aspirin	[80]

Table 2: Innovations in prevention and management of preeclampsia.

Recent advancements in the prevention and management of preeclampsia include the recommendation of low-dose aspirin for high-risk women, which has shown varying efficacy across different populations [77-79]. For instance, a population-based study indicated that while low-dose aspirin significantly reduced recurrent preeclampsia among Hispanic women, it did not yield similar benefits for non-Hispanic Black women [27]. This finding underscores the necessity for tailored approaches in clinical practice that consider the unique needs of diverse populations. Innovations in the prevention and management of preeclampsia have seen significant advancements, focusing on early detection, risk assessment, and novel therapeutic strategies. Preeclampsia, a complex pregnancy disorder characterized by hypertension and potential organ dysfunction, poses a substantial risk to maternal and fetal health. Recent research has emphasized the importance of early screening and preventive measures, alongside the development of new pharmacological interventions [80-82]. These innovations aim to mitigate the adverse outcomes associated with preeclampsia, which remains a leading cause of maternal and fetal morbidity and mortality (Table 2). The following sections detail key advancements in this field.

Early screening and risk assessment

- **Biomarkers and screening models:** Advances in screening methods include the use of biomarkers such as the sFlt-1/PlGF ratio, which can predict preeclampsia weeks before symptoms appear. This approach enhances early diagnosis and management, allowing for timely interventions [83, 84].
- **Artificial intelligence and deep learning:** Artificial intelligence and deep learning technologies have improved the predictive accuracy of preeclampsia, particularly for late-onset cases. Artificial intelligence models have shown higher detection rates compared to traditional methods, offering new opportunities for early screening and management [85].
- **Risk factor identification:** Comprehensive risk modeling, incorporating demographic, biophysical, and biochemical factors, has been developed to identify women at high risk of developing preeclampsia. This model aids in the early identification and monitoring of at-risk pregnancies [5].

Preventive strategies

- **Low-dose aspirin:** The administration of low-dose aspirin has been validated as an effective preventive measure, significantly reducing the risk of preterm preeclampsia when started early in pregnancy [83, 86].
- **Lifestyle and dietary interventions:** Stress reduction, dietary changes, and lifestyle modifications are being explored as preventive measures. These interventions aim to address underlying risk factors and improve overall maternal health [80].

- **Pharmacological innovations:** Emerging therapies include the use of statins, CoQ10, and nitric oxide donors, which target the pathophysiological mechanisms of preeclampsia. These therapies are in various stages of clinical trials and show promise in reducing the incidence and severity of the condition [86, 87].

Management approaches

- **Pharmacological management:** Antihypertensives and magnesium sulfate remain essential for managing acute symptoms of preeclampsia. New therapeutic approaches, such as antiangiogenic therapies and hypoxia-inducible factor suppression, are being investigated to improve outcomes [86, 88].
- **Delivery timing:** Expedited delivery in cases of late preterm preeclampsia has been shown to protect against maternal adverse outcomes, although it may increase neonatal unit admissions. This highlights the need for careful decision-making regarding delivery timing [84].
- **Multidisciplinary care:** A comprehensive, multidisciplinary approach is crucial for managing preeclampsia, involving obstetricians, neonatologists, and other healthcare professionals to optimize maternal and fetal outcomes [88].

To address the disproportionate burden of preeclampsia on minority populations, future research should adopt a multilevel framework that incorporates the influence of behavioral, environmental, and healthcare system factors, alongside individual risk factors [27]. This holistic approach may facilitate the development of effective strategies to mitigate the impact of preeclampsia and improve health outcomes for all women. While significant progress has been made in the prevention and management of preeclampsia, challenges remain. The exact pathophysiology of the condition is not fully understood, and current treatments are not universally effective. Continued research is necessary to uncover the molecular mechanisms underlying preeclampsia and to develop more targeted therapies. Additionally, addressing healthcare disparities and ensuring access to advanced screening and management options are critical for improving outcomes across diverse populations [11, 86].

Conclusion

Preeclampsia remains a multifaceted disorder with significant global health implications, characterized by complex interactions between placental, vascular, and immunological mechanisms. Despite advances in understanding its pathophysiology, delivery of the placenta remains the only definitive treatment, often necessitating preterm birth with associated neonatal risks. Current innovations—such as the sFlt-1/PlGF ratio for early prediction, pravastatin for prevention, and tailored antihypertensive regimens—demonstrate promising improvements in maternal and fetal outcomes. However, disparities in access to these advancements persist, particularly in low-resource

settings where the burden of preeclampsia is highest. Addressing these inequities through scalable screening programs and cost-effective therapies must be prioritized to reduce global morbidity and mortality.

Looking ahead, the integration of artificial intelligence for risk stratification, alongside targeted therapies addressing angiogenic imbalance and oxidative stress, holds transformative potential. Future research should focus on personalized approaches that account for racial, ethnic, and socioeconomic factors influencing disease susceptibility and treatment response. Collaborative efforts among researchers, clinicians, and policymakers are essential to translating mechanistic insights into equitable clinical practices. By combining innovative diagnostics, pharmacotherapies, and community-based interventions, the field can move closer to eliminating preventable deaths and long-term complications associated with this pervasive pregnancy complication.

Declarations

The authors declare that they have no conflicts of interest of any kind, that the work has been approved by the responsible ethics workplace's committee, that the data and graphics present in the manuscript are original and were produced at their respective institutions with their due authorization and do not declare means of financing of the work done. The article referred with the consent of all authors for evaluation and publication. The authors also declare that there was/were obtained the informed consent/s of the patients/s for publication of their case/s. No artificial intelligence-assisted technologies were used in the preparation of this article.

Declaraciones

Los autores declaran no tener conflictos de interés de ninguna clase, que el trabajo ha sido aprobado por el comité de ética responsable en el lugar de trabajo, que los datos y los gráficos presentes en el manuscrito son originales y se realizaron en sus instituciones pertenecientes con su debida autorización y no declaran medios de financiación del trabajo realizado. El artículo fue remitido con el consentimiento de todos los autores para su evaluación y publicación. Los autores declaran, asimismo, que obtuvieron el/los consentimiento/s informado/s de/de los paciente/s para publicación de su/s caso/s. Para la confección de este artículo no se utilizaron tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial.

References

- [1] Ali, M., Ahmed, M., Memon, M., Chandio, F., Shaikh, Q., et al. (2024). Preeclampsia: A comprehensive review. *Clinica Chimica Acta*, 563*, 119922. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.119922>
- [2] Nirupama, R., Divyashree, S., Janhavi, P., Muthukumar, S. P., & Ravindra, P. V. (2021). Preeclampsia: Pathophysiology and management. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 50*, 101975. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101975>
- [3] Overton, E., Tobes, D., & Lee, A. (2022). Preeclampsia diagnosis and management. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 36*, 107–121. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2022.02.003>
- [4] Narkhede, A. M., & Karnad, D. R. (2021). Preeclampsia and related problems. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 25*, S261–S266. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-24032>
- [5] Kahramanoglu, Ö., Schiattarella, A., Demirci, O., Sisti, G., Ammaturo, F. P., et al. (2022). Preeclampsia: State of art and future perspectives. A special focus on possible preventions. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 42*, 766–777. <https://doi.org/10.1080/01443615.2022.2048810>
- [6] Dimitriadis, E., Rolnik, D. L., Zhou, W., Estrada-Gutierrez, G., Koga, K., et al. (2023). Preeclampsia. *Nature Reviews Disease Primers*, 9*, 8. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00417-6>
- [7] Yang, M., Wang, M., & Li, N. (2024). Advances in pathogenesis of preeclampsia. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 309*, 1815–1823. <https://doi.org/10.1007/s00404-024-07393-6>
- [8] Chiang, Y. T., Seow, K. M., & Chen, K. H. (2024). The pathophysiological, genetic, and hormonal changes in preeclampsia: A systematic review of the molecular mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 25*, 4532. <https://doi.org/10.3390/ijms25084532>
- [9] Yagel, S., Cohen, S. M., & Goldman-Wohl, D. (2022). An integrated model of preeclampsia: A multifaceted syndrome of the maternal cardiovascular-placental-fetal array. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226*, S963–S972. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.10.023>
- [10] Chang, K. J., Seow, K. M., & Chen, K. H. (2023). Preeclampsia: Recent advances in predicting, preventing, and managing the maternal and fetal life-threatening condition. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 20*, 2994. <https://doi.org/10.3390/ijerph20042994>
- [11] Sakowicz, A., Bralewska, M., Rybak-Krzyszowska, M., Grzesiak, M., & Pietrucha, T. (2023). New ideas for the prevention and treatment of preeclampsia and their molecular inspirations. *International Journal of Molecular Sciences*, 24*, 12100. <https://doi.org/10.3390/ijms241512100>
- [12] Asmanidar, A., & Emilda, E. (2024). Optimizing maternal healthcare: Holistic strategies for early detection and management of preeclampsia. *Scientific Midwifery*, 12*, 158–167.
- [13] Karrar, S. A., Martingano, D. J., & Hong, P. L. (2024). Preeclampsia. *StatPearls Publishing*.*
- [14] Johnson, K. M., Smith, L., Modest, A. M., Salahuddin, S., Karumanchi, S. A., et al. (2021). Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertension*, 25*, 12–17. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2021.05.011>
- [15] Ives, C. W., Sinkey, R., Rajapreyar, I., Tita, A. T., & Oparil, S. (2020). Preeclampsia—Pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review. *Journal of the American College of Cardiology*, 76*, 1690–1702. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.08.014>
- [16] Lee, S. H., Park, S. Y., & Choi, C. S. (2022). Insulin re-

- sistance: From mechanisms to therapeutic strategies. **Diabetes & Metabolism Journal*, 46*, 15–37. <https://doi.org/10.4093/dmj.2021.0280>
- [17] Francis, A., Harhay, M. N., Ong, A. C., Tummalapalli, S. L., Ortiz, A., et al. (2024). Chronic kidney disease and the global public health agenda: An international consensus. **Nature Reviews Nephrology*, 20*, 473–485. <https://doi.org/10.1038/s41581-024-00820-6>
- [18] Rana, S., Lemoine, E., Granger, J. P., & Karumanchi, S. A. (2019). Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives. **Circulation Research*, 124*, 1094–1112. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313276>
- [19] Armaly, Z., Jadaon, J. E., Jabbour, A., & Abassi, Z. A. (2018). Preeclampsia: Novel mechanisms and potential therapeutic approaches. **Frontiers in Physiology*, 9*, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00973>
- [20] Ortega, M. A., Fraile-Martínez, O., García-Montero, C., Sáez, M. A., Álvarez-Mon, M. A., et al. (2022). The pivotal role of the placenta in normal and pathological pregnancies: A focus on preeclampsia, fetal growth restriction, and maternal chronic venous disease. **Cells*, 11*, 568. <https://doi.org/10.3390/cells11030568>
- [21] Abalos, E., Cuesta, C., Grosso, A. L., Chou, D., & Say, L. (2013). Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: A systematic review. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 170*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.05.005>
- [22] Wheeler, S. M., Myers, S. O., Swamy, G. K., & Myers, E. R. (2022). Estimated prevalence of risk factors for preeclampsia among individuals giving birth in the US in 2019. **JAMA Network Open*, 5*, e2142343. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.42343>
- [23] Yang, Y., Le Ray, I., Zhu, J., Zhang, J., Hua, J., et al. (2021). Preeclampsia prevalence, risk factors, and pregnancy outcomes in Sweden and China. **JAMA Network Open*, 4*, e218401. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.8401>
- [24] O’Kelly, A. C., Michos, E. D., Shufelt, C. L., Vermunt, J. V., Minissian, M. B., et al. (2022). Pregnancy and reproductive risk factors for cardiovascular disease in women. **Circulation Research*, 130*, 652–672. <https://doi.org/10.1161/circresaha.121.319895>
- [25] Cuffe, J. S., Holland, O., Salomon, C., Rice, G. E., & Perkins, A. V. (2017). Placental derived biomarkers of pregnancy disorders. **Placenta*, 54*, 104–110. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.01.119>
- [26] Thakkar, A., Hailu, T., Blumenthal, R. S., Martin, S. S., Harrington, C. M., et al. (2022). Cardio-obstetrics: The next frontier in cardiovascular disease prevention. **Current Atherosclerosis Reports*, 24*, 493–507. <https://doi.org/10.1007/s11883-022-01026-6>
- [27] Johnson, J. D., & Louis, J. M. (2022). Does race or ethnicity play a role in the origin, pathophysiology, and outcomes of preeclampsia? An expert review of the literature. **American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 226*, S876–S885. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.07.038>
- [28] Haddu, F. M., & Sri, H. S. S. B. (2025). A comprehensive survey on cassava disease detection and classification using deep learning models. **SCT Proceedings Interdisciplinary Insights and Innovation*, 3*, 377. <https://doi.org/10.56294/piii2025377>
- [29] Hofmeyr, G. J., Lawrie, T. A., Atallah, Á. N., & Torloni, M. R. (2018). Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. **Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018*. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001059.pub5>
- [30] Hegazy, A., Eid, F. A., Ennab, F., Sverrisdóttir, Y. B., Atiomo, W., & Azar, A. J. (2024). Prevalence of pre-eclampsia in women in the Middle East: A scoping review. **Frontiers in Public Health*, 12*, 1–7. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1384964>
- [31] Shandilya, V., Sinha, N., & Rani, S. (2023). Preeclampsia: Prevalence, risk factors, and impact on mother and fetus. **Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women*, 8*, 193–199. https://doi.org/10.25259/ijcdw_32_2023
- [32] Tesfahun, E., Tadesse, S., Hailu, A., Minda, A., Eku-bay, M., et al. (2023). Prevalence of preeclampsia and associated factors among antenatal care attending mothers at Tirunesh Beijing General Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. **Advances in Public Health*, 2023*. <https://doi.org/10.1155/2023/1132497>
- [33] Anto, E. O., Boadu, W. I. O., Ansah, E., Tawiah, A., Frimpong, J., et al. (2023). Prevalence of preeclampsia and algorithm of adverse foeto-maternal risk factors among pregnant women in the Central Region of Ghana: A multicentre prospective cross-sectional study. **PLOS ONE*, 18*, e0288079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0288079>
- [34] Adwoa, N., Kunfah, J. A., Akayuure, C. A., Kappiah, J., & Kampo, S. (2022). Prevalence and demographic distribution associated with pre-eclampsia among pregnant women at a local teaching hospital in Ghana. **medRxiv*, 2022*, 1–19. <https://doi.org/10.1101/2022.05.18.22275250>
- [35] Garba, S. R. (2025). Prevalence and outcome of preeclampsia among women attending the rural hospital in Karu Abuja. **Saudi Journal of Medicine*, 10*, 6–11. <https://doi.org/10.36348/sjm.2025.v10i01.001>
- [36] Abdollahpour, S., Khadivzadeh, T., Shafeei, M., & Arian, M. (2024). Prevalence of preeclampsia and eclampsia in Iran: An updated systematic review and meta-analysis. **Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 29*, 495–502. https://doi.org/10.4103/ijnmr.ijnmr_299_23
- [37] Akhter, S. N., Khatun, R., Shamima, M. N., Sultana, N., Khatun, A., et al. (2024). Prevalence of preeclampsia and its associated risk factors in Rajshahi region, Bangladesh. **International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 13*, 1952–1960. <https://doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20241965>
- [38] Mou, A. D., Barman, Z., Hasan, M., Miah, R., Hafsa, J. M., et al. (2021). Prevalence of preeclampsia and the associated risk factors among pregnant women in Bangladesh. **Scientific Reports*, 11*, 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00839-w>
- [39] Jena, M. K., Sharma, N. R., Petitt, M., Maulik, D., & Nayak, N. R. (2020). Pathogenesis of preeclampsia and therapeutic approaches targeting the placenta. **Biomolecules*, 10*, 953. <https://doi.org/10.3390/biom10060953>
- [40] Warrington, J. P., George, E. M., Palei, A. C., Spradley, F. T., & Granger, J. P. (2013). Recent advances in the understanding of the pathophysiology of preeclampsia. **Hypertension*, 62*, 666–673. <https://doi.org/10.1161/hyper>

tensionaha.113.00588

- [41] Umapathy, A., Chamley, L. W., & James, J. L. (2020). Reconciling the distinct roles of angiogenic/anti-angiogenic factors in the placenta and maternal circulation of normal and pathological pregnancies. **Angiogenesis*, 23*, 105–117. <https://doi.org/10.1007/s10456-019-09694-w>
- [42] Shah, D. A., & Khalil, R. A. (2015). Bioactive factors in uteroplacental and systemic circulation link placental ischemia to generalized vascular dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia. **Biochemical Pharmacology*, 95*, 211–226. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2015.04.012>
- [43] Zárata, A., Saucedo, R., Valencia, J., Manuel, L., & Hernández, M. (2014). Early disturbed placental ischemia and hypoxia creates immune alteration and vascular disorder causing preeclampsia. **Archives of Medical Research*, 45*, 519–524. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.10.003>
- [44] Daggett, E. E., & Ananth, C. V. (2025). Ischemic placental disease: Epidemiology and impact on maternal and offspring health along the life course. **Clinical Obstetrics and Gynecology*, 68*, 105–110. <https://doi.org/10.1097/grf.0000000000000914>
- [45] Torres-Torres, J., Espino-y-Sosa, S., Martinez-Portilla, R., Borboa-Olivares, H., Estrada-Gutierrez, G., et al. (2024). A narrative review on the pathophysiology of preeclampsia. **International Journal of Molecular Sciences*, 25*, 7569. <https://doi.org/10.3390/ijms25147569>
- [46] Kokrasvili, A., Harizopoulou, V., Bolou, A., & Gourouni, K. (2024). Pathophysiology of preeclampsia. **Pharmakon Press*, 41*, 135–140. <https://doi.org/10.61873/CQZB7130>
- [47] Laresgoiti-Servitje, E., & Gomez-Lopez, N. (2012). The pathophysiology of preeclampsia involves altered levels of angiogenic factors promoted by hypoxia and autoantibody-mediated mechanisms. **Biology of Reproduction*, 87*, 1–7. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.112.099861>
- [48] Findik, D. G., & Take, G. (2023). Molecular pathways that play a role in the preeclampsia pathophysiology. **Kocatepe Medical Journal*, 24*, 380–387. <https://doi.org/10.18229/kocatepetip.988858>
- [49] Kornacki, J., Olejniczak, O., Sibiak, R., Gutaj, P., & Wender-Ożegowska, E. (2023). Pathophysiology of pre-eclampsia—Two theories of the development of the disease. **International Journal of Molecular Sciences*, 25*, 307. <https://doi.org/10.3390/ijms25010307>
- [50] Michalczyk, M., Celewicz, A., Celewicz, M., Woźniakowska-Gondek, P., & Rzepka, R. (2020). The role of inflammation in the pathogenesis of preeclampsia. **Mediators of Inflammation*, 2020*. <https://doi.org/10.1155/2020/3864941>
- [51] Andronikidi, P. E., Orovou, E., Mavrigiannaki, E., Athanasiadou, V., Tziritidou-Chatzopoulou, M., et al. (2024). Placental and renal pathways underlying pre-eclampsia. **International Journal of Molecular Sciences*, 25*, 2741. <https://doi.org/10.3390/ijms25052741>
- [52] Zhang, X., Chen, Y., Sun, D., Zhu, X., Ying, X., et al. (2022). Emerging pharmacologic interventions for pre-eclampsia treatment. **Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 26*, 739–759. <https://doi.org/10.1080/14728222.2022.2134779>
- [53] Cui, J., Yang, Z., Ma, R., He, W., Tao, H., et al. (2024). Placenta-targeted treatment strategies for preeclampsia and fetal growth restriction: An opportunity and major challenge. **Stem Cell Reviews and Reports*, 20*, 1501–1511. <https://doi.org/10.1007/s12015-024-10739-x>
- [54] Ai-ris, Y. C., Smith, L. A., & Karumanchi, S. A. (2021). Review of the immune mechanisms of preeclampsia and the potential of immune modulating therapy. **Human Immunology*, 82*, 362–370. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.01.004>
- [55] Mazer Zumaeta, A., Wright, A., Syngelaki, A., Maritsa, V. A., Da Silva, A. B., & Nicolaides, K. H. (2020). Screening for pre-eclampsia at 11–13 weeks' gestation: Use of pregnancy-associated plasma protein-A, placental growth factor or both. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 56*, 400–407. <https://doi.org/10.1002/uog.22093>
- [56] Roberts, J. M., King, T. L., Barton, J. R., Beck, S., Bernstein, I. M., et al. (2023). Care plan for individuals at risk for preeclampsia: Shared approach to education, strategies for prevention, surveillance, and follow-up. **American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229*, 193–213. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.023>
- [57] Von Dadelszen, P., Vidler, M., Tsigas, E., & Magee, L. A. (2021). Management of preeclampsia in low- and middle-income countries: Lessons to date, and questions arising, from the PRE-EMPT and related initiatives. **Maternal Fetal Medicine*, 3*, 136–150. <https://doi.org/10.1097/FM9.0000000000000096>
- [58] Thadhani, R., Cerdeira, A. S., & Karumanchi, S. A. (2024). Translation of mechanistic advances in preeclampsia to the clinic: Long and winding road. **FASEB Journal*, 38*, e23441. <https://doi.org/10.1096/fj.202301808r>
- [59] Taylor, J., Sharp, A., Rannard, S. P., Arrowsmith, S., & McDonald, T. O. (2023). Nanomedicine strategies to improve therapeutic agents for the prevention and treatment of preterm birth and future directions. **Nanoscale Advances*, 5*, 1870–1889. <https://doi.org/10.1039/d2na00834c>
- [60] David, A. L., Ahmadzia, H., Ashcroft, R., Bucci-Rechtweg, C., Spencer, R. N., & Thornton, S. (2022). Improving development of drug treatments for pregnant women and the fetus. **Therapeutic Innovation & Regulatory Science*, 56*, 976–990. <https://doi.org/10.1007/s43441-022-00433-w>
- [61] McCoy, S., & Baldwin, K. (2009). Pharmacotherapeutic options for the treatment of preeclampsia. **American Journal of Health-System Pharmacy*, 66*, 337–344. <https://doi.org/10.2146/ajhp080104>
- [62] Aldika Akbar, M. I., Rosaudyn, R., Gumilar, K. E., Shanmugalingam, R., & Dekker, G. (2025). Secondary prevention of preeclampsia. **Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 13*, 1–16. <https://doi.org/10.3389/fcell.2025.1520218>
- [63] Paternoster, D. M., Fantinato, S., Manganelli, F., Nicolini, U., Milani, M., & Girolami, A. (2004). Recent progress in the therapeutic management of pre-eclampsia. **Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 5*, 2233–2239. <https://doi.org/10.1517/14656566.5.11.2233>
- [64] Rafii Tabrizi, A., Ayoubi, J. M., & Ahmed, B. (2021). Practical approach to the prevention of preeclampsia: From screening to pharmaceutical intervention. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 34*, 152–158. <https://doi.org/10.1080/14767175.2021.1911111>

[tps://doi.org/10.1080/14767058.2019.1588877](https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1588877)

- [65] Easterling, T., Mundle, S., Bracken, H., Parvekar, S., Mool, S., et al. (2019). Oral antihypertensive regimens (nifedipine retard, labetalol, and methyldopa) for management of severe hypertension in pregnancy: An open-label, randomised controlled trial. **The Lancet*, 394*, 1011–1021. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)31282-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)31282-6)
- [66] Arias-Hernández, G., Vargas-De-Leon, C., Calzad-Mendoza, C. C., & Ocharan-Hernández, M. E. (2020). Efficacy of diltiazem for the control of blood pressure in puerperal patients with severe preeclampsia: A randomized, single-blind, controlled trial. **International Journal of Hypertension*, 2020*, 5347918. <https://doi.org/10.1155/2020/5347918>
- [67] Bijvank, S. W. N., Visser, W., Duvekot, J. J., Steegers, E. A., Edens, M. A., et al. (2015). Ketanserin versus dihydralazine for the treatment of severe hypertension in early-onset preeclampsia: A double blind randomized controlled trial. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 189*, 106–111. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.002>
- [68] Hanff, L. M., Vulto, A. G., Bartels, P. A., Roofthoof, D. W., Bijvank, B. N., et al. (2005). Intravenous use of the calcium-channel blocker nicardipine as second-line treatment in severe, early-onset pre-eclamptic patients. **Journal of Hypertension*, 23*, 2319–2326. <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000188729.73807.16>
- [69] Cornette, J., Buijs, E. A., Duvekot, J. J., Herzog, E., Roos-Hesselink, J. W., et al. (2016). Hemodynamic effects of intravenous nicardipine in severely pre-eclamptic women with a hypertensive crisis. **Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 47*, 89–95. <https://doi.org/10.1002/uog.14836>
- [70] Akbar, M. I. A., Azis, M. A., Riu, D. S., Wawengkang, E., Ernawati, E., et al. (2024). INOVASIA study: A multicenter randomized clinical trial of pravastatin to prevent preeclampsia in high-risk patients. **American Journal of Perinatology*, 41*, 1203–1211. <https://doi.org/10.1055/a-1798-1925>
- [71] Cerdeira, A. S., O'Sullivan, J., Ohuma, E. O., Harrington, D., Szafranski, P., et al. (2019). Randomized interventional study on prediction of preeclampsia/eclampsia in women with suspected preeclampsia: INSPIRE. **Hypertension*, 74*, 983–990. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.119.12739>
- [72] Bozorgan, T. J., Azadi, P., & Dehghani, Z. (2022). Assessment of the effect of adding furosemide to antihypertensive treatment on postpartum hypertension in women with preeclampsia: A randomized clinical trial. **Journal of Renal Injury Prevention*, 11*. <https://doi.org/10.34172/jrip.2022.31977>
- [73] Sinha, N., Singh, S., Agarwal, M., Manjhi, P. K., Kumar, R., et al. (2023). A randomized controlled study comparing the efficacy of 75 mg versus 150 mg aspirin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnant women. **Cureus*, 15*, e39752. <https://doi.org/10.7759/cureus.39752>
- [74] Saxena, U., Lachyan, A., Goyal, C., Kapoor, G., Agarwal, K., & Prasad, S. (2024). Comparison of 75 mg versus 150 mg aspirin for the prevention of preterm preeclampsia in high-risk women at a tertiary level hospital: Study protocol for a randomized double-blind clinical trial. **Trials*, 25*, 1–19. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08520-z>
- [75] Reechaye, D., Perrine, A. L. A., Robinson, J., & Banerjee, I. (2024). New drug therapies for women with eclampsia – Impact on prognosis as compared to standard treatment: A systematic review of randomized controlled trials. **Global Journal of Medical, Pharmaceutical & Biomedical Update*, 19*, 1–8. https://doi.org/10.25259/gjmbu_5_2024
- [76] Bird, M. D. (2021). Under pressure: Placental growth factor aids in preeclampsia diagnosis. **Evidence-Based Practice*, 24*, 3. <https://doi.org/10.1097/EBP.0000000000000926>
- [77] Espinoza, J. (2021). Low-dose aspirin for the prevention of preeclampsia. **JAMA*, 326*, 1153–1155. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14646>
- [78] Horgan, R., Diab, Y. H., Waller, J., Abuhamad, A., & Saade, G. (2023). Low-dose aspirin therapy for the prevention of preeclampsia: Time to reconsider our recommendations? **American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 229*, 410–418. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.031>
- [79] Tolcher, M. C., Sangi-Haghpeykar, H., Mendez-Figueroa, H., & Aagaard, K. M. (2020). Low-dose aspirin for preeclampsia prevention: Efficacy by ethnicity and race. **American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM*, 2*, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100184>
- [80] Mészáros, B., Kukor, Z., & Valent, S. (2023). Recent advances in the prevention and screening of preeclampsia. **Journal of Clinical Medicine*, 12*, 6020. <https://doi.org/10.3390/jcm12186020>
- [81] Ma'ayeh, M., Rood, K. M., Kniss, D., & Costantine, M. M. (2020). Novel interventions for the prevention of preeclampsia. **Current Hypertension Reports*, 22*, 1–8. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-1026-8>
- [82] Maric-Bilkan, C., Abrahams, V. M., Arteaga, S. S., Bourjeily, G., Conrad, K. P., et al. (2019). Research recommendations from the National Institutes of Health workshop on predicting, preventing, and treating preeclampsia. **Hypertension*, 73*, 757–766. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.118.11644>
- [83] Durdu, C. E., & Bohîlțea, R. E. (2024). Advancements in preeclampsia: Innovative screening methods and effective prevention strategies. **Ginecologia Ro*, 2024*. <https://doi.org/10.26416/Gine.44.2.2024.9668>
- [84] Hurrell, A., Duhig, K., Vandermolen, B., & Shennan, A. H. (2020). Recent advances in the diagnosis and management of pre-eclampsia. **Faculty Reviews*, 9*, 10. <https://doi.org/10.12688/f1000research.12249.1>
- [85] Feng, W., & Luo, Y. (2024). Preeclampsia and its prediction: Traditional versus contemporary predictive methods. **Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 37*, 1–7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2024.2388171>
- [86] Dickerson, A. G., Joseph, C. A., & Kashfi, K. (2024). Advances in preeclampsia management: Addressing racial disparities and improving outcomes. **Preprint**.
- [87] Naderipour, F., Keshavarzi, F., Mirfakhraee, H., Dini, P., Jamshidnezhad, N., et al. (2024). Efficacy of L-arginine for preventing preeclampsia and improving maternal and neonatal outcomes in high-risk pregnancies: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Fertility & Sterility*, 18*, 323–328. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2024.2016433.1580>
- [88] Celiz, E. C., Julcamoro, M. M. V., & Hilario, S. D. V. (2025).

Cita: KUMAR DK, BALAKRISHNAN MP, SATISH S, PUSHPARAJAN VK. De la epidemiología a la terapéutica: una revisión integral de la carga, los mecanismos, los riesgos y las innovaciones de la preeclampsia. Pren Med Argent, 112(1), 109-123, 2026.

Resumen

La preeclampsia sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal en todo el mundo; sin embargo, su compleja fisiopatología y su presentación clínica heterogénea continúan dificultando el diagnóstico precoz y el tratamiento eficaz. A pesar de décadas de investigación, persisten importantes lagunas en la aplicación de los conocimientos mecanicistas a terapias universalmente eficaces, especialmente para poblaciones de alto riesgo en entornos con recursos limitados. Esta revisión aborda la urgente necesidad de consolidar los avances recientes en la investigación sobre la preeclampsia, uniendo la ciencia fundamental con las aplicaciones clínicas para mejorar los resultados. La revisión sintetiza información clave sobre los orígenes multifactoriales de la preeclampsia, haciendo hincapié en el papel central de la disfunción placentaria, el desequilibrio angiogénico y la inflamación sistémica. Evalúa las herramientas diagnósticas actuales, incluyendo la relación entre la tirosina quinasa soluble similar a Fms y el factor de crecimiento placentario (sFlt-1/PlGF), junto con intervenciones basadas en la evidencia, como la aspirina en dosis bajas, las estatinas y los regímenes antihipertensivos optimizados. Se analizan las disparidades regionales en la prevalencia y los resultados, destacando la carga desproporcionada en los países de ingresos bajos y medios. Se evalúan críticamente las estrategias terapéuticas emergentes dirigidas al estrés oxidativo, la desregulación inmunitaria y la susceptibilidad genética. La revisión también explora enfoques innovadores como la evaluación de riesgos personalizada, al tiempo que subraya las limitaciones de los tratamientos existentes. Se revisan sistemáticamente los estudios clínicos que comparan la eficacia de los fármacos (p. ej., nicardipina frente a labetalol) y las medidas preventivas (p. ej., aspirina de 150 mg) para orientar la práctica clínica. Finalmente, se examina la interacción entre la preeclampsia y la salud cardiovascular materna a largo plazo, reforzando la necesidad de vigilancia posparto. La investigación futura debe priorizar los ensayos a gran escala para validar nuevos biomarcadores y terapias en diversas poblaciones, con especial atención a su implementación en entornos con recursos limitados. Las investigaciones sobre el microquimerismo fetal y los modificadores epigenéticos podrían revelar nuevas estrategias preventivas, mientras que la integración de la inteligencia artificial podría revolucionar los modelos de predicción temprana de riesgos. La colaboración multidisciplinaria es fundamental para desarrollar protocolos estandarizados de detección, manejo y seguimiento posparto. Al abordar estas prioridades, se puede mitigar la carga global de la preeclampsia y sus consecuencias para la salud a lo largo de la vida.

Palabras clave: Factores angiogénicos, Biomarcadores, Trastornos hipertensivos del embarazo, Resultados materno-fetales, Fisiopatología, Estrategias de prevención, Innovaciones terapéuticas.

