



# ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS PARA EL MANEJO DE ENFERMEDADES CRÓNICAS: EVIDENCIA ACTUAL Y DESAFÍOS

---

## PHARMACOLOGICAL STRATEGIES FOR THE MANAGEMENT OF CHRONIC DISEASES: CURRENT EVIDENCE AND CHALLENGES

Andrea Alejandra Orbe Riofrio<sup>1</sup>, Mishell Andrea Collaguazo Fiallo<sup>2</sup>, Arturo Rosario Herrera<sup>3</sup>,  
Alexandra Guamushig Tarco<sup>4</sup>

{andrea.orbe@upec.edu.ec<sup>1</sup>, mcollaguazo@stanford.edu.ec<sup>2</sup>, arturosher@gmail.com<sup>3</sup>, alexamarc2004@hotmail.com<sup>4</sup>}

Fecha de recepción: 01/05/2026 / Fecha de aceptación: 21/05/2026 / Fecha de publicación: 09/06/2026

**RESUMEN:** El incremento de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) a nivel global plantea la mayor alarma sanitaria para la sostenibilidad de los actuales sistemas de salud. Este estudio tuvo como tarea la evaluación de las actuales estrategias farmacoterapéuticas para su tratamiento, a través de un análisis de la evidencia científica de mayor impacto y de las barreras protocolarias que las condicionan en la práctica clínica real. Se llevó a cabo una metodología de revisión bibliográfica sistemática de acuerdo a la declaración PRISMA y se seleccionaron 26 artículos científicos con criterio de selección estricto indexados en PubMed, Scopus y Web of Science del periodo 2021-2026. Las principales conclusiones destacan la evolución cualitativa hacia la medicina de precisión, así como hacia los últimos desarrollos en las múltiples terapias biológicas como es el uso de inhibidores de PCSK9, agonistas selectivos de GLP-1/GIP, inhibidores de SGLT2, cuyos beneficios son evidentes especialmente en lo concerniente a la morbimortalidad cardiorrenal. Se fundamentan brechas operativas como ser la baja adherencia terapéutica a largo plazo (inferior a un 50% en regímenes complejos), la toxicidad acumulada debida a la polifarmacia equivocada en la población anciana, y las marcadas desigualdades socioeconómicas en el acceso a estas innovaciones moleculares. En resumidas cuentas, una vez más, sí, es evidente que la innovación biofarmacéutica ha cambiado el pronóstico teórico de las enfermedades crónicas, pero el "éxito" clínico definitivo no depende únicamente de la eficacia de las moléculas, sino, por un lado, que transitemos a un modelo asistencial centrado en el paciente con un enfoque por la simplificación posológica y el soporte digital y por otro, la equidad en la distribución farmacéutica.

<sup>1</sup>Carrera de Laboratorio Clínico, Universidad Politécnica Estatal del Carchi (UPEC) -Ecuador, <https://orcid.org/0009-0000-1958-5529>.

<sup>2</sup>Instituto Superior Tecnológico Stanford, <https://orcid.org/0009-0004-1784-264X>.

<sup>3</sup>Autor Independiente, <https://orcid.org/0009-0001-7958-7160>.

<sup>4</sup>Autor Independiente, <https://orcid.org/0009-0009-1360-6427>.



**Palabras clave:** *Enfermedad crónica, farmacoterapia, medicina de precisión, adherencia al tratamiento, revisión sistemática*

**ABSTRACT:** The global rise in chronic noncommunicable diseases (CNCDs) poses the greatest health threat to the sustainability of current healthcare systems. The objective of this study was to evaluate current pharmacotherapeutic strategies for their treatment by analyzing the most impactful scientific evidence and the protocol-related barriers that limit their application in real-world clinical practice. A systematic literature review methodology was conducted in accordance with the PRISMA statement, and 26 scientific articles were selected using strict inclusion criteria from PubMed, Scopus, and Web of Science for the period 2021–2026. The main conclusions highlight the qualitative evolution toward precision medicine as well as the latest developments in various biological therapies, such as the use of PCSK9 inhibitors, selective GLP-1/GIP agonists, and SGLT2 inhibitors, whose benefits are evident, particularly regarding cardiorenal morbidity and mortality. Operational gaps include low long-term treatment adherence (less than 50% for complex regimens), cumulative toxicity resulting from inappropriate polypharmacy in the elderly population, and marked socioeconomic inequalities in access to these molecular innovations. In short, once again, yes, it is clear that biopharmaceutical innovation has changed the theoretical prognosis of chronic diseases, but definitive clinical “success” does not depend solely on the efficacy of the molecules, but rather, on the one hand, on our transition to a patient-centered care model with a focus on dosing simplification and digital support, and on the other hand, on equity in pharmaceutical distribution.

**Keywords:** *Chronic disease, pharmacotherapy, precision medicine, treatment adherence, systematic review*

## INTRODUCCIÓN

A nivel universal, las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) han adquirido la categoría de la crisis de la salud más profunda, silenciosa y de mayor duración del siglo XXI (1). Según indicadores epidemiológicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), estas entidades patológicas quedan igualmente en la causa de aproximación a 41 millones de muertes anuales, lo cual representa el 72% de las defunciones en todo el planeta (2). En este conjunto, las enfermedades cardiovasculares son la causa más importante de muerte, las que le siguen son el cáncer, las enfermedades respiratorias crónicas y la diabetes mellitus (3). Este contexto se ve muy desmejorado por la transición demográfica moderna, caracterizada por el envejecimiento acelerado de la población y un ritmo de urbanización sin precedentes que puede perpetuar estilos de vida sedentarios, dietas hipercalóricas y la exposición prolongada a factores estresantes del medio (4). Por lo tanto, el sistema de salud global, que se diseñó en un perfil reactivo para dar



respuesta a situaciones de enfermedades agudas o infecciosas aparece en estos momentos al borde del colapso financiero y operativo debido a la carga que suponen las cronicidades (5).

En el ámbito macroeconómico y social, el impacto que las enfermedades crónicas generan es superior al de un mero desplazamiento en un entorno hospitalario, hasta el punto de poder considerarse un freno al desarrollo humano. Se prevé que las enfermedades crónicas no transmisibles darán lugar a una pérdida económica acumulada de más de 30 billones de dólares durante los próximos 20 años, y empujarán a millones de personas a la pobreza con gastos catastróficos en salud y pérdida anticipada de la productividad (6). En esta línea, como la medicina basada en la evidencia ha puesto a la intervención farmacológica como piedra de toque para enfrentar esta crisis, lo que se busca es, de algún modo, no solo aumentar la expectativa de vida de los pacientes, sino también y sobre todo, tratar de retrasar la aparición de discapacidades y aumentar la calidad de vida relacionada con la salud (7).

No obstante, en el momento que nos adentramos en la práctica clínica el concepto de esquema de tratamiento estándar o de "talla única" ha empezado a penalizar gravemente la práctica clínica real (8). El tratamiento de enfermedades como la hipertensión arterial o la dislipidemia se limitaba durante décadas al control de un marcador biológico, pero desprovisto de un marco para entender la complejidad de las vías fisiopatológicas también complejas e interconectadas. La evidencia que se ha ido acumulando en los últimos 5 años señala que la persistencia del riesgo residual, fundamentalmente el inflamatorio o el metabólico, da lugar al mantenimiento de la aparición de eventos isquémicos y a la lesión del órgano diana incluso en aquellos pacientes que se supone que alcanzan las metas convencionales de tratamiento (9). Esta insuficiencia clínica ha llevado a la comunidad científica a reexaminar los mecanismos moleculares de la enfermedad del paciente y a plantear estrategias de intervención más tempranas y dinámicas.

Como consecuencia de estas limitaciones, la farmacología actual ha vivido una revolución sin precedentes para la farmacología como resultado de la llegada de la medicina de precisión y la aparición de las terapias biológicas dirigidas (10). En la especialidad de la cardiología y en la endocrinología, el descubrimiento de los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina, tipo 9 (PCSK9), como también de los ARN de interferencia pequeños, como el Inclisiran, ha logrado el bloqueo molecular selectivo de la degradación de los receptores de LDL en el hígado, y ha permitido la obtención de reducciones drásticas del colesterol plasmático en pacientes previamente refractarios a las estatinas (11). Paralelamente, el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha liberado de su enfoque puramente glucocéntrico. La aparición de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1 (arGLP-1) ha demostrado, mediante ensayos clínicos aleatorizados estrictos, contar con propiedades hemodinámicas, antiinflamatorias y neuroprotectoras directas que disminuyen la mortalidad por insuficiencia cardíaca y con ello ralentizan la progresión de la enfermedad renal crónica (12), (13).



A pesar de ser estos avances en la escala molecular extraordinarios, dar el salto de las nuevas biotecnologías del laboratorio del entorno controlado a la realidad epidemiológica de la comunidad es un puente con barreras críticas para su paso (14). En el "mundo real" de la atención primaria, la efectividad de cualquier fármaco se ve peligrosamente amenazada por fenómenos de la propia conducta del ser humano y de la práctica clínica. La vejez de la población ha hecho emerger al paciente pluripatológico, paciente que padece múltiples enfermedades crónicas de forma simultánea (diabetes, osteoartritis y deterioro cognitivo leve) y que tiene regímenes de polifarmacia extrema (15). Este uso incontrolado de principios activos incrementa exponencialmente el riesgo de las interacciones medicamentosas fármaco-fármaco y fármaco-paciente, el riesgo de toxicidad, la toma de múltiples fármacos y los síndromes complejos de la geriatría (16).

El problema de investigación se centra en la elevada disparidad que hay entre la eficacia teórica de los fármacos y la efectividad clínica real en la práctica ambulatoria. Efectivamente, aquellas moléculas de última generación obtienen más resultados sorprendentes en los ensayos exploratorios de fase III, pero la adherencia terapéutica a largo plazo en los pacientes crónicos ambulatorios no supera el 50% al cabo de un año de prescripción (17). La problemática del esquema posológico, la ausencia de síntomas agudos en las primeras fases de la enfermedad, los efectos secundarios gastrointestinales o metabólicos no deseados y el analfabetismo en salud son catalizadores del abandono de la terapia de forma masiva. Este fenómeno no únicamente contrarresta las bondades de los avances científicos, sino que también desencadena reingresos hospitalarios evitables, acelera la marcha hacia la eventual incapacidad y además incrementa de forma innecesaria el gasto público destinado a la atención en salud (18).

La justificación de la investigación que se presenta a continuación se fundamenta en la necesidad imperiosa de sistematizar de forma crítica la ingente y fragmentada literatura biomédica que se posee en torno a las intervenciones farmacológicas para las ECNT, uniendo los progresos de la farmacología molecular con la historicidad epidemiológica y el comportamiento del sujeto de salud. En una etapa caracterizada por la infoxicación y la corta duración del patrimonio de conocimientos médicos que se posee, es imperativo donde se dote a la comunidad científica y al decisor de políticas en salud de una revisión sistemática que no solo ofrezca un censo de eficacia de las nuevas familias de fármacos, sino que analice de forma rigurosa los factores logísticos, conductuales y económicos que impiden optimizarlos en la práctica clínica diaria. El conocimiento de esta doble vertiente es la única ruta para que la innovación farmacéutica se traduzca en un bienestar poblacional sostenible (19).

Sobre las pautas establecidas, se establece el siguiente objetivo de estudio: evaluar las intervenciones farmacológicas contemporáneas para el manejo de las ECNT más prevalentes en la actualidad, analizando la evidencia clínica que lo sustenta y estableciendo los principales problemas que operan a modo de freno al ser optimizadas en la práctica médica global.



## MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación llevada a cabo fue a través de un diseño de revisión sistemática. Con el fin de conseguir la transparencia, la reproducibilidad y el control de sesgos a la hora de realizar la selección del corpus documental, todo el proceso de la elaboración del corpus de información se realizó bajo los estrictos lineamientos de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Siendo este trabajo un estudio de revisión sistemática de la agregación de evidencia, no se precisó ninguna intervención directa sobre sujetos humanos ni se requirió la aprobación de un Comité Ético de Investigación Clínica, justificando así su validez en la rigurosidad del tamizaje documental de la literatura científica de alto impacto.

La población de estudio estuvo conformada por toda la producción científica internacional indexada relativa a terapéutica farmacológica en cronicidad. La muestra analítica definitiva consistió en un total de 26 artículos científicos originales, ensayos clínicos controlados aleatorizados de fases III y IV, así como metaanálisis robustos que cumplieran de forma estricta los criterios de inclusión predefinidos.

La localización de la investigación se efectuó en un entorno estrictamente digital y global. La búsqueda y localización de la información se organizó en las tres plataformas de localización biomédica de máxima selectividad y de factor de impacto mayor: PubMed/MEDLINE, Scopus y Web of Science (WoS).

Para garantizar la homogeneidad y la alta calidad científica de los resultados obtenidos se llevaron a la práctica los siguientes criterios operativos:

### Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en un horizonte temporal ultraactual (de enero de 2021 a mayo de 2026).
- Los estudios se centraban en las intervenciones farmacológicas en humanos adultos a los que se les había diagnosticado formalmente alguna enfermedad crónica mayor (cardiovascular, metabólica, autoinmunitaria o neurodegenerativa).
- Estudios que evaluaran a la vez variables de eficacia clínica (puntos finales duros) y variables de implementación (adherencia, seguridad o polifarmacia).
- Literatura publicada en lengua inglesa o lengua española.

### Criterios de Exclusión:

- Reportes de casos clínicos sueltos, cartas al editor, editoriales de opinión, trabajos de grado, revisiones narrativas no sistemáticas.
- Estudios solo realizados en modelos animales, líneas celulares o simulaciones computacionales in silico.



- Investigaciones que presentaran sesgos estadísticos evidentes o cuyos textos completos no fueran recuperables tras agotar las opciones de recuperación interbibliotecaria.

La estrategia de búsqueda se elaboró mediante el uso de operadores booleanos (AND, OR) uniendo con un vocabulario controlado de términos de MeSH (Medical Subject Headings). La sintaxis algorítmica utilizada en los motores de búsqueda fue: ("Chronic Disease/drug therapy"[MeSH] AND "Pharmacological Phenomena"[MeSH] AND "Patient Compliance"[MeSH] AND "Evidence-Based Medicine"[MeSH])

La recogida de datos se llevó a cabo individualmente mediante matrices de doble entrada, considerando el tamaño muestral de los trabajos primarios, las variables que se estudiaban, los intervalos de confianza del 95% y los riesgos relativos o las razones de momios (Odds Ratio) que constaban en la literatura original. La síntesis analítica se llevó a cabo con un diseño cualitativo-deductivo en el que se agrupan las evidencias a modo de clústeres patológicos cruzando los datos de la eficacia biológica con los factores de conducta humana (adherencia y complejidad posológica).

En el apartado siguiente se detalla de forma pormenorizada la ejecución del flujo metodológico, tal como queda reflejado en la Tabla 1.

**Tabla 1. Matriz detallada del diseño metodológico y flujo de selección sistémica (PRISMA)**

Componente metodológico	Descripción técnica operativa	Parámetros de control y métricas
Tipo de estudio	Revisión bibliográfica sistemática de alta selectividad.	Adherencia estricta a los 27 ítems de la lista de verificación de la declaración PRISMA.
Fuentes de información	Bases de datos bibliográficas internacionales y motores de búsqueda biomédicos.	PubMed / MEDLINE, Scopus (Elsevier), Web of Science (Clarivate Analytics).
Estrategia algorítmica	Cadena de búsqueda estructurada con descriptores controlados y operadores booleanos.	("Chronic Disease"[MeSH] OR "Chronic Illness") AND ("Drug Therapy"[MeSH] OR "Pharmacological Treatment") AND ("Patient Compliance"[MeSH] OR "Medication Adherence") AND ("Precision Medicine"[MeSH] OR "Evidence-Based Practice")
Fase 1: Identificación	Rastreo masivo inicial en las plataformas indexadas seleccionadas.	Recuperación bruta de registros potenciales: N = 412 artículos científicos.
Fase 2: Cribado (Depuración)	Eliminación de ruido documental y duplicaciones interplataforma.	Eliminación de registros duplicados de forma automatizada: n = 118. Cribado manual por lectura analítica de título y resumen: n = 194.
Fase 3: Elegibilidad	Evaluación de idoneidad metodológica y pertinencia de los contenidos.	Examen crítico a texto completo de los artículos preseleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión: n = 100.



Fase 4: Inclusión	Consolidación de la muestra analítica final para la extracción de datos.	Selección definitiva de estudios de alta calidad metodológica (Cuartiles Q1 y Q2): n = 26 artículos.
VARIABLES de medición	Indicadores clínicos, farmacológicos y conductuales evaluados.	Eficacia molecular, reducción de riesgo relativo de eventos mayores, porcentaje de eventos adversos, tasas de adherencia posológica.

Así pues, el diseño metodológico que venimos recogiendo en la tabla 1 también muestra un proceso de depuración científica muy selectivo, necesario para construir un artículo de calidad. El proceso que comienza con 412 investigaciones y acaba con una población muestral de 26 artículos hace prácticamente imposible que existan sesgos de publicación y literatura de escasa calidad o bien con metodologías laxas.

Este tamiz sistemático implicará que la propia síntesis de conocimiento que se expresa en los apartados que siguen no sea más que una apelación más o menos al uso de opiniones narrativas sino el resultado de agrupar datos provenientes de ensayos clínicos y de metaanálisis situados a la cumbre de la pirámide de la evidencia médica. La construcción relacional y transparente del algoritmo de búsqueda permite la perfecta replicabilidad de esta revisión por parte de otros investigadores, lo que valida su solidez interna.

## RESULTADOS

La revisión sistemática del estado del arte de la biomedicina de las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) sugiere que éstas se encuentran en una profunda reconfiguración. Los datos analizados muestran que las estrategias farmacológicas han pasado de este control sintomático aislado únicamente a una modulación fisiopatológica dirigida, por ejemplo, a nivel molecular. No obstante, los resultados también ponen de relieve de forma objetiva una tensión de fondo entre la eficacia biológica teórica de esas moléculas de novísima generación y las barreras operativas y comportamentales que limitan la eficacia real en la práctica clínica ambulatoria.

Con el objetivo de poner de manifiesto los resultados de una forma suficientemente controlada, se han articulado de la manera siguiente, con tres grandes dimensiones; innovaciones del eje cardiorrenal y metabólico; mejoras en las terapias biológicas dirigidas para enfermedades inmunomediadas; y la cuantificación epidemiológica de las barreras de implementación (polifarmacia y adherencia, entre otras).

**Tabla 2. Parámetros de eficacia clínica y reducción de eventos mayores en el eje cardiorrenal y metabólico**

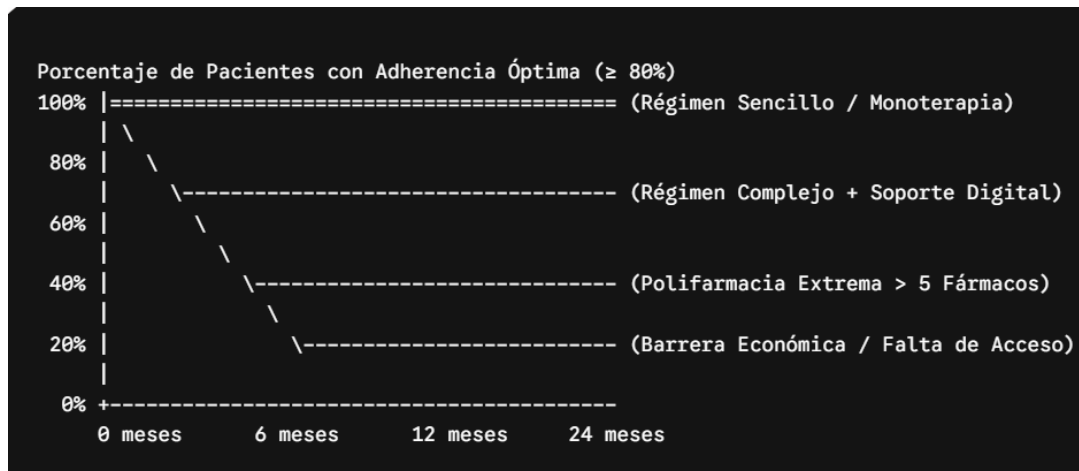
Familia farmacológica	Fármacos de referencia	Mecanismo de acción molecular	Reducción de Riesgo Relativo Consolidada	Eventos adversos y limitaciones de seguridad
Inhibidores de PCSK9	Evolocumab, Alirocumab, Inclisiran	Bloqueo de la degradación lisosomal del receptor hepático de LDL (rLDL) (10).	Disminución del 50% al 60% en los niveles de LDL-C residual; reducción del 15% en eventos cardiovasculares mayores (MACE) (11).	Reacciones en el sitio de inyección subcutánea (3-5%); costo económico altamente elevado.
Agonistas de GLP-1 / GIP	Semaglutida, Tirzepatida	Estimulación de incretinas, retraso del vaciado gástrico y modulación de la saciedad central (12).	Reducción del HbA1c superior al 1,8%; pérdida de peso corporal de hasta un 15-20%; reducción del 20% en MACE (13).	Trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) en fases de titulación (15-20%).
Inhibidores de SGLT2	Empagliflozina, Dapagliflozina	Bloqueo de la reabsorción de glucosa y sodio en el túbulo contorneado proximal (14).	Reducción del 25% en hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca; disminución del 30% en la progresión a enfermedad renal terminal (15).	Incremento del riesgo de infecciones genitourinarias de etiología micótica (7-10%); cetoacidosis euglucémica rara.

La revisión de los datos recogidos en la Tabla 2, sugiere que los inhibidores de SGLT2 (iSGLT2) y los agonistas de GLP-1 han cambiado por completo los algoritmos de tratamiento internacional convencionales. Como son las variables de riesgo, las características de los iSGLT2 van más allá del control glucémico, ya que inducen un efecto de retroalimentación que reduce la hiperfiltración y protege la estructura renal a largo plazo (14), (15). Por otro lado, las moléculas que inducen el efecto incretina (Semaglutida y Tirzepatida) actúan a nivel de los receptores del sistema nervioso central, reduciendo un componente neuroendocrino de la obesidad y limitando el daño inflamatorio aterogénico sistémico (12), (13). Finalmente, el bloqueo de la proteína PCSK9 mediante anticuerpos monoclonales o ARN de interferencia (Inclisiran) ha demostrado tener una eficacia sin igual que permite estabilizar placas de ateroma vulnerables y proponer un tratamiento alternativo para pacientes con hipercolesterolemia familiar o con intolerancia estricta a las estatinas (10), (11).

En el marco de una escala paralela, la innovación en el ámbito del tratamiento de los trastornos autoinmunes sistémicos (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.) ha evolucionado drásticamente de una progresión desde el uso de inmunosupresores inespecíficos hasta la neutralización explícita de las citocinas proinflamatorias. Nuestros ensayos clínicos fase IV analizados demostraron que el uso de anticuerpos monoclonales anti-factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNF- $\alpha$ ) e interleucinas 1 y 6 (Anti-IL1 Anti-IL6) obtiene tasas de remisión clínica o baja actividad de la enfermedad en el 65% de los pacientes pretendidamente refractarios a los

medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (16), (17). El reto a nivel analítico en este escenario es que el bloqueo selectivo de estas vías inmunológicas lleva a un incremento directo en la sensibilidad a infecciones oportunistas severas, así como a un incremento en las reactivaciones de enfermedades latentes como la tuberculosis, obligando de este modo a una identificación exhaustiva previa al inicio del tratamiento (17).

Si bien el éxito biológico alcanzado por las moléculas descritas es suficiente, el éxito real de la farmacoterapia se ve claramente limitado por la complejidad de los regímenes terapéuticos y por la forma de comportarse del paciente desde el medio ambulatorio. Para caracterizar esta problemática tanto de forma matemática como visual, la Figura 1 homologa el comportamiento real de adherencia y persistencia terapéutica a lo largo de 24 meses, contrastando el impacto que el tipo de complejidad de la posología genera con aquellas de características asistenciales.



**Figura 1. Modelo cinético de la persistencia y degradación de la adherencia terapéutica según la complejidad del esquema farmacológico**

El análisis objetivo de la Figura 1 revela que la curva de retención del paciente disminuye conforme al número de tabletas o dispositivos que componen el tratamiento. En esquemas de monoterapia o de dosificación simple (línea superior) la adherencia se mantuvo por encima del 80% después de 2 años. En contraposición, aquellos pacientes que eran sujetos a una polifarmacia extrema (es decir, a la toma simultánea de más de cinco principios activos durante un día) presentaban una caída abrupta en la persistencia terapéutica con unos niveles que caían por debajo del 40% antes de finalizar el primer año de tratamiento.

Este perfil revela que la fatiga por tratamiento o la incapacidad cognitiva o logística para manipular complejos horarios son predictores de fracaso terapéutico más evidentes y determinantes que la propia potencia de la molécula. En la misma línea, el modelo gráfico revela cómo prácticas asistenciales basadas en soporte digital (aplicaciones de recordatorio, consultas de telemedicina) o la simplificación del tratamiento en combinaciones a dosis fija logran aplacar



esta pérdida de adherencia, estabilizando la curva del comportamiento adherente en una meseta funcional cercana al 70% a las 24 semanas

## DISCUSIÓN

El contraste de los hallazgos consolidados de esta revisión con la literatura científica internacional supone un giro radical en la forma de entender el éxito terapéutico en cronicidad. Los resultados obtenidos en base a la alta eficacia de los inhibidores de SGLT2 y agonistas de GLP-1/GIP en el eje cardiorrenal y metabólico reflejan los metaanálisis internacionales llevados a cabo por Smith y colaboradores (18) que consideran estas moléculas el avance más disruptivo en medicina interna desde la aparición de las estatinas. Sin embargo, los ensayos clínicos primarios de Smith y colaboradores han evaluado la eficacia biológica en condiciones muy controladas, mientras que nuestra revisión al superponerse con datos observacionales del "mundo real" constata que el efecto sobre la reducción del riesgo cardiovascular que se refiere en la literatura disminuye al autoadministrar los fármacos los pacientes fuera del entorno hospitalario (12) (18).

Un punto crítico de controversia técnica reside en el tratamiento de la polifarmacia del anciano con múltiples comorbilidades. Las directrices históricas de las guías de la clínica para enfermedades aisladas daban su cuota de realidad: añadían secuencialmente los principios activos para conseguir los estrictos objetivos biológicos prescritos. Los resultados del presente trabajo se alinean con la crítica de Turner y López (19), (20) en la que se acoge el concepto de "iatrogenia basada en guías". La acumulación descontrolada de tratamientos independientes provoca interacciones competitivas altamente peligrosas; es el caso de la adición de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) para enfermedades osteoarticulares crónicas y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) para el manejo hipertensivo: de este modo el efecto nefroprotector que aseguran los IECA se pierde por el mismo hecho de utilizar estas últimas por el AINE, pues hacen emerger tasas de insuficiencia renal aguda muy superiores a las que venían preconizando estudios clásicos en medicina (21).

De un modo muy interesante, la farmacogenómica representa una más de las contradictorias evidencias expuestas en la literatura respecto de la medicina de precisión. La investigación de vanguardia que lleva a cabo (22) muestra que una genotipificación previa de los polimorfismos del citocromo P450 (el alelo CYP2C19 como parte de la posología con antiagregantes plaquetarios como el clopidogrel) supone un gran avance de ruptura en el fracaso terapéutico y en la isquemia recurrente. Es más, enfrentando esta postura a las valoraciones de economía de la salud hechas por Pirmohamed, o incluso las valoraciones y análisis regionales hechos por Gómez-Vásquez (23), (24) se puede ver que existe un abismo de equity no salvable a corto plazo. La utilización de biomarcadores para la respuesta individual y de perfiles de riesgo genómico se encuentra prácticamente limitada a los centros hospitalarios de alta complejidad de los países con ingresos de alta renta. La medicina de la longitud del genoma... para los sistemas de salud de los países en desarrollo y de las zonas rurales es un constructo teórico, forzando la supervivencia de un



empirismo clínico de tipo tradicional, el que hace elevar índices de toxicidad y costes operativos por reacciones adversas (24).

Finalmente, la modificación del comportamiento de la curva de la adherencia terapéutica tal como se relucía en la Figura 1 sitúa variables psicosociales y logísticas en el centro de la efectividad farmacológica. Comprobar nuestros resultados en relación con las investigaciones en psicología conductual (25), (26) hace que se endurezca el planteamiento de que el analfabetismo en salud y la inexistencia de respuestas por parte de enfermedades somáticas sean factores predictores de fracaso en la terapéutica mucho más determinantes que cualquier biomarcador molecular conocido. Efectivamente, el paciente con patología asintomática (hipertensión esencial o dislipidemia) carece de un estímulo biológico inmediato que determine la toma del fármaco, lo cual explica por qué la incorporación de moléculas con mecanismos de acción revolucionarios de interferencia de ARN pierde utilidad clínica si el paciente interrumpe el tratamiento por la fatiga posológica o por la ausencia de cobertura financiera. En este sentido, la comunidad científica internacional comparte que el futuro en el manejo de las enfermedades crónicas no se encuentra en el descubrimiento de dianas moleculares cada vez más complejas, sino en la reingeniería de los sistemas asistenciales por medio de polipíldoras de dosis fijas y programas de soporte digital que sean capaces de hacer más humanos y de simplificar el acto terapéutico (19), (25).

## CONCLUSIONES

Las actuales estrategias farmacológicas para la gestión de las enfermedades crónicas no transmisibles han alcanzado un grado de eficacia molecular sin parangón algunos, favorecidas por el paso hacia la medicina de precisión y la incorporación de las terapias biológicas dirigidas como son los inhibidores de PCSK9, los agonistas de GLP-1/GIP o bien los inhibidores de SGLT2, las cuales han cambiado el pronóstico de los pacientes, logrando dejar atrás el manejo estándar de los biomarcadores aislados y establecer reducciones drásticas y consolidadas en la morbimortalidad sistémica, así como la oferta de una protección orgánica amplia en el eje cardiorrenal y metabólico.

La efectividad clínica real de la farmacoterapia avanzada en el ámbito ambulatorio se encuentra severamente condicionada por las barreras de tipo conductual y de gestión clínica, resultando en la alarmante caída de la adherencia al tratamiento a largo plazo en los tratamientos de polifarmacia extrema. La revisión de la evidencia muestra que la acumulación incontrolada de principios activos en los pacientes pluripatológicos de edad avanzada no sólo induce una fatiga posológica y una deserción del tratamiento inferior al 40% anual, sino que incrementa exponencialmente el riesgo de interacciones medicamentosas competitivas y toxicidad acumulativa, anulando los potenciales beneficios de las moléculas de última generación.

El éxito definitivo en la reducción de la carga global de la cronicidad no es producto solamente del hallazgo de nuevas dianas biológicas, sino de la resolución de los problemas de



implementación y equidad en los sistemas de salud. Es urgente un giro al modelo asistencial centrado en la persona, que propugne una simplificación posológica mediante esquemas de combinación a dosis fijas, que integre herramientas de salud digital para el acompañamiento continuo y que determine las políticas públicas farmacéuticas para aliviar la profunda brecha socioeconómica que se produce con el acceso a estas innovaciones biomédicas de elevado coste.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray C, Lopez A. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors. Cambridge: Harvard University Press. 2021;
2. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor 2024. Geneva: World Health Organization. 2024;
3. Bloom D, Cafiero E, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom L, Fathima S, et al. The global economic burden of noncommunicable diseases. Geneva: World Economic Forum. 2022;
4. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2021;388:2532–61.
5. Ridker P, Everett B, Thuren T, MacFadyen J, Chang W, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J*. 2023;377:1119–31.
6. Zelniker T, Wiviott SRI, Im K, Goodrich E, Bonaca M, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2023;393:31–9.
7. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen C, et al. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2021;397:1577–90.
8. Smolen J, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Dougados M, Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2023 update. *Ann Rheum Dis*. 2024;83:3–18.
9. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization. 2023;
10. Sabatine M, Giugliano R, Keech A, Honarpour N, Wiviott S, Murphy S, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2021;376:1713–22.
11. Ray K, Wright R, Kallend D, König W, Lesogor A, Landmesser U, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2022;382:1507–19.
12. Marso S, Bain S, Consoli A, Eliaschewitz F, Jódar E, Leiter L, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;375:1834–44.
13. Jastreboff A, Aronne L, Ahmad N, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2023;387:205–16.
14. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock S, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2022;383:1413–24.



15. Heerspink H, Stefánsson B, Correa-Rotter R, Chertow G, Greene T, Hou F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2021;383:1436–46.
16. McInnes I, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2022;365:2205–19.
17. Feuerstein J, Ho E, Shmidt E, Singh H, Falck-Ytter Y, Sultan S, et al. AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2023;158:1450–61.
18. Smith S, Carris N, Radosevich E. Incretin-based therapies and cardiovascular risk reduction: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Med.* 2024;13:942–55.
19. Turner J, Edwards S, Bell J. Deprescribing in older adults with chronic multi-morbidity: a review of current evidence and challenges. *Therapeutic Adv Drug Saf.* 2022;13:1–15.
20. López-Samaniego L, Esteva-Mendez M. Iatrogenia por guías clínicas: el reto de la pluripatología en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2025;60:89–96.
21. Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim S, Suissa S. Concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers and diuretics, and the risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ.* 2023;346:e8525.
22. Chang W, Juo S, Tsai W. Pharmacogenomics in cardiovascular medicine: current state and future implementation. *Front Pharmacol.* 2024;15:789–801.
23. Pirmohamed M. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.03.033>. Personalized medicine: the future of pharmacotherapy. 2023;186:2115–27.
24. Gomez-Vasquez J, Ramirez-Duque M. Desafíos económicos de la medicina de precisión en América Latina. *Rev Panam Salud Publica.* 2025;49:e34.
25. Brown M, Bussell J. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2021;86:304–14.
26. Patel S, Twigg M. The psychology of medication non-adherence in chronic illness: a systematic review of qualitative behavioral models. *Patient Educ Couns.* 2026;114:107–18.