Reflexiones sobre Salud Global y Enfermedades desatendidas, rol de la biología evolutiva.

Todas las iniciativas humanas, incluso aquellas consideradas como las más nobles, deben en algún momento de su existencia asumir la necesidad de su evolución, de su transformación. Lo que soñamos, usualmente se despliega hasta transformarse en lo tangible, lo que vemos y vivimos, lo que trabajamos y construimos. Es nuestro deber a lo largo de nuestro devenir estar atentos al momento de reorientarlas para lograr que evolucionen acorde con los tiempos y de esta forma mantener vivos sus principios y su espíritu. Diagnosticar a tiempo y aceptar la necesidad de evolución, innovación y actualización.

La Salud Global forma parte de esas iniciativas que, como perspectiva, enfoque y propósito común, deben mantenerse y evaluarse constantemente para lograr que su pertinencia se mantenga en el tiempo. Requerimos, de sus principios: solidaridad entre naciones, reconocimiento de los derechos básicos universales, cooperación supranacional por el bien común y convicción profunda de que la muerte evitable de cualquier persona debería ser importante causa de preocupación para todos los habitantes del planeta. Una Salud Global sostenible, honesta, multipolar, constructora de consensos desde sus principios y fundamentos.

Pero, qué vinculo puede existir entre la Salud Global y la Medicina Evolutiva como herramienta que permite aplicar los conocimientos de la evolución y la ecología a la biomedicina. Identificar y utilizar este vínculo resulta fundamental para impulsar la innovación transformadora en la investigación biomédica, la atención clínica y la salud pública acorde con el mapeo sistemático de la diversidad biológica y con la necesidad de identificación de modelos animales adecuados que permitan comprender la vulnerabilidad, la resistencia y la contra-resistencia a las enfermedades, así como su impacto sobre novedosos tratamientos clínicos con base a una dinámica evolutiva que debería ser el faro de los enfoques terapéuticos. Un ejemplo de ello lo tenemos en la necesidad de la comprensión del desarrollo de la resistencia a los tratamientos en múltiples áreas y su vínculo con la medicina evolutiva.

Pero para hacer más accesible este vinculo es necesario primero definir los términos que la componen: (1) la biología evolutiva es el área de la biología que estudia los cambios de los seres vivos a través del tiempo y las relaciones de parentesco que existen entre las especies y se vale de herramientas como la genética molecular y la informática aplicada a la biología; (2) la ecología evolutiva es aquella que se encuentra en la intersección entre la ecología y la biología evolutiva y, considera explícitamente las historias evolutivas de las especies y las interacciones entre ellas como es el caso de la evolución de las relaciones de cooperación, interacción depredador-presa, parasitismo, mutualismo, así como la evolución de la biodiversidad y de las comunidades; (3) y finalmente, la medicina evolutiva o medicina darwiniana que consiste en la aplicación de la teoría evolutiva moderna en la comprensión de la salud y la enfermedad y que se centra en responder si la evolución moldea los mecanismos fisiológicos y moleculares a fin de modular nuestra susceptibilidad a la enfermedad, y un ejemplo de ello es nuestra capacidad adaptativa, que sin evolución no puede funcionar, y que tiene restricciones importantes que se ponen de manifiesto por ejemplo en el hecho de que nuestro entorno de civilización ha permitido un cambio en nuestra nutrición que impacta nuestra salud y que nos expone a situaciones de salud denominados "enfermedades de la civilización" y "enfermedades de la riqueza

Es decir, que muchas patologías son consecuencia de desajustes entre las ecologías en las que evolucionamos y nuestros entornos de vida. Este hecho tiene implicaciones en la prevención de enfermedades. Adicionalmente, la historia de vida permite vislumbrar patrones de carga de enfermedad acorde a diversos prototipos. Un ejemplo, la pandemia de COVID-19 (SARS-CoV-2) la cual ha subrayado el papel fundamental de la dinámica evolutiva del agente infeccioso (i.e., virulencia y transmisibilidad) para predecir y gestionar futuras pandemias, y utilizar principios evolutivos y de equidad en la comprensión y abordaje de aspectos del comportamiento humano que obstaculizan la innovación biomédica y la salud pública, como es la reticencia a la vacunación.

La medicina evolutiva al aplicar conocimientos de evolución y ecología puede impulsar innovaciones transformadoras que permitan fundamentar políticas de salud eficaces. En concreto, su implementación permitiría:

• Identificar modelos animales de vulnerabilidad, resistencia y contra-resistencia a enfermedades, conducentes a nuevos tratamientos clínicos.

• Guiar el desarrollo de nuevos enfoques terapéuticos dirigidos a combatir la resistencia a los tratamiento en múltiples enfermedades.

• Identificar desajustes entre las ecologías en las que evolucionamos inicialmente y nuestros entornos actuales, los cuales actúan como disparadores de enfermedades humanas que podemos calificar como modernas. Esto permitiría orientar las políticas de salud pública y los esfuerzos de prevención de enfermedades hacia resultados más exitosos.

• Lograr la gestión eficaz de pandemias y brotes zoonóticos ya que la aplicación de teorías evolutivas permitiría comprender y modelar la dinámica de las infecciones y crear modelos de escenarios futuros.

• Comprender y abordar aspectos del comportamiento humano que obstaculizan la innovación biomédica y la salud pública.

Así, la interdisciplinariedad es vital para hacer valer sistemáticamente el conocimiento, potenciar la medicina evolutiva, y comprender mejor, prevenir y tratar las amenazas existentes y emergentes para la salud humana, animal y planetaria. El recuadro 1 nos ilustra algunos ejemplos importantes de este hecho que vinculan la medicina evolutiva y los retos de salud pública que impactan la salud humana.

La medicina evolutiva al estudiar la evolución de la vulnerabilidad y la resistencia a las enfermedades abarca evaluar la importancia de los desajustes entre los rasgos de la historia de vida y el entorno y su impacto en la dinámica individual y poblacional de supervivencia. Por ello, es crucial identificar grupos de riesgo a quienes el personal de salud pueda ofrecer intervenciones específicas y apropiadas a la brevedad posible. Una mejor comprensión de la relación de los rasgos de la historia de vida y la etiología y riesgo de enfermedades diversas permitiría determinar si se puede identificar individuos con alto riesgo de ciertas enfermedades fundamentado en patrones de historia de vida específicos. Esto expandiría las oportunidades de intervención preventiva, dado que no es factible -ni eficiente- brindar todas las intervenciones de prevención de enfermedades a todas las personas.

Tres de los factores que impulsan las diferencias en la salud de la población son la variación genética, la historia evolutiva y el contexto socioecológico como ejemplos que

ilustran la multiplicidad que implica la comprensión del complejo problema de las disparidades en salud.

Factores genéticos

Para 2023, las datos más vanguardistas en genética de poblaciones involucran la arquitectura genética de fenotipos complejos, el origen de la denominada heredabilidad fantasma (o faltante), la relevancia de las puntuaciones poligénicas y los métodos estadísticos para comprender la relación entre genotipo y fenotipo.

Estos datos son especialmente relevantes en rasgos con consecuencias reales en el humano que involucran su comportamiento y la susceptibilidad a enfermedades. Al intentar comprender las disparidades en salud, la información genética es una dimensión importante, ya que la variación genética proporciona el andamiaje informativo sobre el cual los entornos y contextos facilitan la manifestación de dichas disparidades. No existen genes "para" cualquier disparidad, por el contrario, constituyen un potencial rol fundamental en cómo se manifiestan los fenotipos de las enfermedades.

RECUADRO 1. PRIORIDADES DE INVESTIGACIÓN REPRESENTATIVAS SELECCIONADAS EN MEDICINA EVOLUTIVA PARA ABORDAR DESAFÍOS DE ALTO IMPACTO EN LA SALUD HUMANA Y LA SALUD PÚBLICA[1].

1. Estructuración de bases de datos basadas en filogenia para la identificación de modelos animales (susceptibles o resistentes) de estudio de enfermedades
2. Desarrollo de quimioterapias basadas en procesos evolutivos, contra enfermedades quimio-resistentes
3. Ensayos clínicos introduciendo el concepto de terapia de fagos a finde disminuir la virulencia de los patógenos y evitar la quimio-resistencia
4. Intervenciones en salud para individuos en alto riesgo de enfermedades cronics asociadas a historias de vida
5. Intervenciones en poblaciones en riesgo en enfermedades relacionadas a estilos inadecuados de vida
6. Investigación comparada para comprender las condiciones que reducen la transmisibilidad y la virulencia de patógenos susceptibles de producir pandemia
7. Profundización en estudios asociados a la comprensión de la heterogeneidad humana y la variabilidad ecológica a fin de prevenir las dudas sobre la vacunación, reducir las condiciones de estigmatización y aumentar los comportamientos preventivos de salud

[1.] *De los términos empleados en este cuadro, algunos necesitan a su vez su definición lo cual complica su comprensión. Esta enumeración sólo pretende ser general e ilustrativa y no profunda. Su objeto es despertar la curiosidad del lector hacia estos asuntos*

Historia evolutiva

La idea de que las fuerzas de la evolución —migración, selección, deriva genética y mutación— no influyen en por qué ciertas poblaciones pueden adquirir enfermedades no es reduccionista, ni tampoco deifica las diferencias entre grupos. Comprender cómo la historia evolutiva influye en las enfermedades requiere un conocimiento muy específico de la relación entre genes, ambientes y fenotipo. Dicho de otra forma, no todos los fundamentos genéticos de la enfermedad tienen una explicación evolutiva (y adaptativa) clara y combatible.

Este último punto es clave. El hecho de que las fuerzas de la evolución actúen en poblaciones humanas específicas de ciertas regiones geográficas no implica que los grupos sean esencialmente diferentes. Simplemente significa que la historia evolutiva puede haber impulsado la variación genética asociada a enfermedades en diversos contextos ambientales. Estas diferencias no tienen por qué coincidir con malentendidos biológicos ni con caracterizaciones sociales de los grupos raciales. Simplemente resaltan la compleja experiencia histórica del humano, que ha dejado huellas en los genomas y contribuye a la forma en que se manifiestan las enfermedades.

Contexto socioecológico

Incluye los factores sociales, ecológicos y ambientales que generan disparidades en las enfermedades. Su comprensión requiere un fundamento en las ciencias sociales, para comprender la importancia de las fuerzas sociales en la biomedicina. Existe una extensa bibliografía, liderada por investigadores como Nancy Krieger, que proponen una teoría ecosocial que describir la distribución de las enfermedades [8]. Otros, Thomas Leatherman y Alan Goodman, ofrecen una síntesis biocultural que integra la economía política y otros paradigmas de la biología. Y expertos en salud pública como Felton Earls han utilizado formalmente el lenguaje de la ecología para describir la red de factores sociales asociados al bienestar . En el contexto de las disparidades en salud, los problemas sociales y estructurales que subyacen al desarrollo de la vida del humano son primordiales. Estas fuerzas desempeñan un papel fundamental en el desarrollo humano, la salud, la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento.

Enfermedades Tropicales Desatendidas

La medicina no es una ciencia exacta. Los procesos biológicos, hasta su más íntima relación molecular están moderados por fenómenos externos, ejes de retroalimentación e incluso acontecimientos que a veces podemos llamar sobrevenidos. Un ejemplo de ello claro y contundente nos lo ofrece la epigenética como mecanismo fundamental que permite explicar la biología evolutiva ya que pone en evidencia cambios en la actividad de los genes causados por el ambiente, sin alterar la secuencia del ADN. Un ejemplo claro se presenta en los estudios de gemelos idénticos monozigóticos. Comparten secuencia de ADN idéntica, sin embargo, sus formas de vida les permiten desarrollar una predisposición distinta a contraer cierto tipo de enfermedades.

Por ello, el estado de salud de un individuo en un contexto social específico debe analizarse desde dos perspectivas: el logro real de la salud y la libertad (capacidad real) para alcanzar ese estado de salud. El logro de la salud suele ser un indicador fiable de las capacidades subyacentes e inherentes a un -ese- individuo y una consideración fundamental de la vida humana. Al mismo tiempo, las libertades y capacidades que ejercemos dependen de nuestro estado de salud.

El rol de la salud en la vida humana hace imprescindible referirnos una justicia que proporcione oportunidades equitativamente, así como la creación eficiente de capacidades humanas y oportunidades para que los individuos logren y mantengan esa buena salud. El balance entre estos factores mencionados refuerza el hecho de que la relación de los rasgos de la historia de vida y la etiología y riesgo de sufrir alguna enfermedad están vinculadas a la medicina evolutiva y al entorno donde el individuo se desarrolla.

A lo largo de la historia de la humanidad, el sufrimiento debido a las enfermedades ha marcado nuestras vidas. La vulnerabilidad a las enfermedades es parte inevitable de nuestro origen evolutivo como individuos y nuestro origen evolutivo como especie. Nuestra susceptibilidad biológica se define por el balance permanente entre compromisos moleculares ancestrales y compensaciones adquiridas durante nuestra historia biológica como especie humana a través de "choques ecológicos" con factores que nos rodean, sean ambientales o biológicos.

La salud de las personas en todo el mundo es una responsabilidad global, y el derecho al más alto nivel de salud posible va mucho más allá de la atención médica para promover los derechos y libertades sociales. Y aquí viene a colación de nuevo, el término equidad y su contrario, la inequidad. En 1992, Margaret Whitehead definió la inequidad en salud como la existencia de diferencias en salud consideradas innecesarias, evitables, injustas e inequitativas, añadiendo así una dimensión moral y ética a las desigualdades en salud.

Un ejemplo ineludible de este tema lo constituyen las enfermedades tropicales desatendidas que en algunos ámbitos son consideradas "injusticias remediables" de nuestro tiempo. Ellas están inmersas en un círculo sin fin donde la pobreza es el punto de partida y su consecuencia final creando un círculo vicioso donde la inequidad juega un papel fundamental. Y cuando hablamos de pobreza, no es solo la relativa a bajos ingresos. En el contexto de las enfermedades tropicales desatendidas, la pobreza puede llegar a ser sinónimo de la privación relativa de libertades y capacidades que se traduce en inequidad en cuanto a oportunidades y opciones en la vida.

Capacidades en este contexto expresa la libertad de la persona para escoger su forma de vida y la que le permite lograr lo que valora como ser humano. Las enfermedades tropicales desatendidas son enfermedades de poblaciones usualmente socialmente excluidas. Estas enfermedades al cerrar el círculo que mencionamos anteriormente fomentan la pobreza, y dadas sus características privan a las personas de capacidades y libertades básicas.

De hecho, circunstancias como el analfabetismo generalizado, la desnutrición, las precarias condiciones de vida, el desempleo y la falta general de relaciones de propiedad en forma de derechos son circunstancias fallas que convergen hacia la propensión a sufrir alguna enfermedad tropical desatendida, sin contar que sufrirla puede incluir discapacidad, desfiguración, estigma y mortalidad prematura.

La equidad en salud se refiere a la imparcialidad en la distribución de la salud o la prestación de atención médica; pero adicionalmente está vinculada a conceptos de equidad y justicia en las estructuras sociales. Muchas personas ubicadas en la base de la escala social viven con pocas opciones y escasas oportunidades para evitar enfermar, recibir tratamiento y prevenir la discapacidad a largo plazo y la muerte prematura asociadas a la mayoría de las enfermedades tropicales desatendidas.

Estructuras sociales que ubican a las personas en riesgo de contraer una enfermedad tropical desatendida son, por ejemplo: Incapacidad para satisfacer hambre o lograr una nutrición suficiente; falta de libertad para acceder a tratamientos contra enfermedades tropicales desatendidas; falta de oportunidades para vestirse o tener una vivienda adecuada; desigualdades de género; falta de acceso a agua potable o instalaciones sanitarias para prevenir la adquisición de una enfermedades tropicales desatendidas; falta de servicios públicos y asistencia social, incluyendo atención médica y educativa; o instituciones eficaces para el mantenimiento del orden y la paz. Las inequidades en

salud asociadas con las enfermedades tropicales desatendidas sistemáticamente colocan a las poblaciones en una situación de mayor desventaja social.

Un gran número de personas en el mundo padecen enfermedades tropicales desatendidas enfermedades tropicales desatendidas derivadas de estructuras sociales inadecuadas. Estas estructuras inadecuadas afectan la distribución de los recursos sanitarios, generan desigualdades en el acceso a la atención médica y crean jerarquías sociales que privan a otras personas de la oportunidad de recibir o utilizar recursos sanitarios, la asignación de recursos sanitarios, la financiación de la atención médica y la calidad de los servicios sanitarios). Un ejemplo claro es el de las poblaciones indígenas, como muchas de América Latina y el Caribe, que representan un legado histórico, pero sufren las enfermedades tropicales desatendidas de forma recurrente.

Prevenir, tratar y rehabilitar a quienes están en riesgo de padecer o sufren enfermedades tropicales desatendidas es una garantía para incrementar las capacidades y oportunidades de las personas que empodera y otorga un sentido de dignidad y autorrealización. Por ello, abordar las enfermedades tropicales desatendidas de manera integral es una estrategia clara y viable para la reducción de la pobreza que, en última instancia, fomenta la equidad social. Reducir la carga de las enfermedades tropicales desatendidas es una gran intervención social para promover el cambio social, impulsar la justicia y aumentar la libertad de las poblaciones marginadas.

Desigualdades en salud a la luz de la evolución (y otros factores)

Resumir las desigualdades en salud desde una perspectiva evolutiva y ecológica no implica que existe necesariamente una relación directa entre las diferencias poblacionales en la prevalencia de enfermedades y las explicaciones sobre cómo evolucionan las poblaciones locales en respuesta a un desafío ecológico previo. Las perspectivas evolutivas reconocen que las desigualdades en salud constituyen un sistema complejo, compuesto por información de diversa índole, e incluyen fuerzas como la violencia estructural, la cultura y las políticas públicas.

Las fuerzas que crean disparidades en salud actúan como propiedades emergentes de la información descrita anteriormente. En consecuencia, la pregunta de «cuánto» de una disparidad en salud es causada por cualquiera de las categorías está mal planteada: las fuerzas genéticas, evolutivas y socioecológicas trabajan combinadas (quizás de forma no lineal) y generan resultados de salud dispares. Estas son ideas coherentes con los modelos de biología y enfermedad, incluidos modelos ecosociales y bioculturales y con la noción de «exposoma», que se refiere al movimiento que busca complementar los enfoques genómicos de la salud, con la comprensión de cómo la exposición a factores nocivos a lo largo de la vida puede contribuir a la enfermedad. En las disparidades en salud, ni la evolución por sí sola ni ningún tipo de información en particular explican estas desigualdades. La explicación surge de la comprensión profunda de cómo interactúan estos tipos de información.

La equidad, como la perspectiva de una cooperación mutuamente beneficiosa entre miembros iguales de la especie humana, es una cualidad que debemos mantener. El sufrimiento humano derivado de las enfermedades tropicales desatendidas debe dejar de ser una de las sombras que delimitan la inequidad social, la injusticia y un destino biológico de pobreza.

Alicia Ponte-Sucre

Imagen fuente: https://www.msf.es/noticia/las-enfermedades-tropicales-desatendidas-necesitan-ya-una-respuesta-global-y-mas

Sobre la autora:

Alicia Ponte-Sucre es Profesora titular jubilada e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular, Cátedra de Fisiología, Instituto de Medicina Experimental (IME), Escuela de Medicina Luis Razetti, Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians–Universität Würzburg). Es Individuo de Número y Presidente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales. Profesor del Postgrado de Ciencias Fisiológicas y Farmacología, UCV. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica. Sus investigaciones se centran en los mecanismos moleculares asociados al desarrollo de resistencia a drogas y descripción de nuevos fármacos en parásitos unicelulares. Mantiene relaciones internacionales con Alemania y Gran Bretaña, y países de América Latina. Es, además, Ex-presidenta de la Junta Directiva y Ex-coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt, Caracas Venezuela. **aiponte@gmail.com**

Palabras claves: Salud Global, Enfermedades desatendidas, biología evolutiva.

Resumen: En este trabajo, la Dra. Ponte-Sucre nos plantea el reto de la Salud Global y las Enfermedades desatendidas, a la luz dede la biología evolutiva.

Referencias

Biología evolutive https://es.wikipedia.org/wiki/Biolog%C3%ADa_evolutiva

Brandon Ogbunugafor C, Jackson F. On evolutionary medicine and health disparities. Evol Med Public Health. 2023 Apr 27;11(1):126-128. doi: 10.1093/emph/eoad008. PMID: 37197589; PMCID: PMC10184439.

Braun L, Fausto-Sterling A, Fullwiley D *et al*. Racial categories in medical practice: how useful are they? *PLoS Med* 2007;**4**:e271.

Burris ME, Caceres E, Chester EM *et al*. Socioeconomic impacts on Andean adolescents' growth: variation between households, between communities and over time. *Evol Med Public Health* 2022;**10**:409–28.

Center for Disease Control. Health Disparities. 2017. https://www.cdc. gov/aging/disparities/index.htm

Ecología evolutiva https://es.wikipedia.org/wiki/Ecolog%C3%ADa_evolutiva

Enfermedades de la civilización https://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedades_de_la_civilizaci%C3%B3n

Epigenética https://euroespes.com/epigenetica/

Franco-Paredes C, Santos-Preciado JI. Freedom, justice, and neglected tropical diseases. PLoS Negl Trop Dis. 2011 Aug;5(8):e1235. doi: 10.1371/journal.pntd.0001235. Epub 2011 Aug 30. PMID: 21912710; PMCID: PMC3166042.

Goodman AH, Leatherman TL. Traversing the Chasm between biology. *Building a New Biocultural Synthesis: Political*-Economic Perspectives *on* Human Biology. 1998;**1**.

Kamariza M, Crawford L, Jones D *et al*. Misuse of the term 'trans-ethnic'in genomics research. *Nat Genet* 2021;**53**:1520–1.

Krieger N. Theories for social epidemiology in the 21st century: an ecosocial perspective. *Int J Epidemiol* 2001;**30**:668–77.

Manolio TA, Collins FS, Cox NJ *et al*. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;**461**:747–53

Medicina evolutive https://es.wikipedia.org/wiki/Medicina_evolutiva

Natterson-Horowitz B, Aktipis A, Fox M, Gluckman PD, Low FM, Mace R, Read A, Turner PE and Blumstein DT (2023) The future of evolutionary medicine: sparking innovation in biomedicine and public health. Front. Sci. 1:997136. doi: 10.3389/fsci.2023.997136

The Concepts and Principles of Equity and Health Margaret Whitehead Volume 22, Issue 3 https://doi.org/10.2190/986L-LHQ6-2VTE-YRRN

Solis A, Nunn CL. One health disparities and COVID-19. *Evol Med Public Health* 2021;**9**:70–7

