



Micosis invasivas: una amenaza sanitaria emergente

Invasive mycoses: an emerging health threat

Diana Rodríguez González

Máster en Investigación Biomédica y Terapias Avanzadas, Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid, España.

Recibido: 29/05/2025

Aceptado: 21/07/2025

Correspondencia: diana.rodriguez24@estudiantes.uva.es

DOI: <https://doi.org/10.24197/cl.30.2025.99-105>

RESUMEN A diferencia de las infecciones víricas o bacterianas, las micosis invasivas han pasado bastante desapercibidas a lo largo de la historia, pero en los últimos años han empezado a atraer cada vez más atención a raíz de un importante aumento de la incidencia de estas enfermedades y su complicado tratamiento debido a la aparición de resistencias, la poca variedad de antimicóticos disponibles para combatirlas y la existencia de comorbilidades graves e inmunosupresión en la mayoría de los afectados. Como consecuencia, el desenlace clínico suele ser desfavorable y las tasas de mortalidad, elevadas. Además, actualmente concurren una serie de factores que propiciarán un importante aumento de las infecciones fúngicas en un futuro próximo, así como la aparición de nuevos patógenos emergentes, como *Candida auris*, una levadura descubierta recientemente en 2009 que suscita gran preocupación en la comunidad médica y ha sido incluida en la Lista de Patógenos Fúngicos Prioritarios de OMS en la categoría de prioridad crítica.

ABSTRACT Unlike viral or bacterial infections, invasive mycoses have been rather overlooked throughout history. However, in recent years, they have drawn increasing attention as a consequence of the significant rise in the incidence of these diseases and the challenges posed by their treatment, namely the emergence of drug resistances, the limited number of available antifungals, and the prevalence of serious comorbidities and immunosuppression among affected patients. As a result, the clinical outcome is usually unfavorable, with high mortality rates. Additionally, several factors currently at play are expected to further drive the rise of mycoses in the near future and lead to the emergence of new fungal pathogens, such as *Candida auris*, a yeast first identified in 2009 that is causing increasing alarm in the medical community and has been classified as a critical-priority threat in the WHO fungal priority pathogens list.

PALABRAS CLAVE: micosis invasivas, infecciones fúngicas, *C. auris*

KEYWORDS: invasive mycoses, fungal infections, *C. auris*

1. INTRODUCCIÓN

Los hongos son los grandes olvidados de la microbiología clínica. Hasta muy recientemente, se han visto consistentemente eclipsados por otros microorganismos como virus o bacterias, tanto en la práctica clínica como en la investigación. El punto de inflexión tuvo lugar a mediados del siglo XX, cuando la epidemia del VIH y los nuevos avances de la medicina moderna, como los trasplantes y la quimioterapia, pusieron a los hongos en el punto de mira de la salud pública.

Varios factores contribuyen a que este taxón haya sido históricamente tan infravalorado. En primer lugar, se debe a la naturaleza principalmente saprófita de los hongos. De entre las 150.000 especies fúngicas que actualmente se conocen, solamente unas 300 son potencialmente patógenas para los humanos, y únicamente 50 tienen capacidad para infectar a individuos inmunocompetentes (1).

Otro de los motivos que hacen que los hongos pasen tan desapercibidos es el infradiagnóstico, especialmente en laboratorios con pocos recursos y sin formación especializada, ya que a diferencia de virus y bacterias, no suelen existir pruebas rápidas de detección y los métodos tradicionales como el cultivo o la observación al microscopio son más propensos a falsos negativos y errores de diagnóstico (2).

También influye el hecho de que no causen grandes epidemias mediáticas como las protagonizadas por virus o bacterias, principalmente porque, salvo raras excepciones, las infecciones fúngicas no se contagian de una persona a otra, sino que se adquieren individualmente del ambiente, principalmente por inhalación de esporas o inoculación directa, o bien a partir de la propia microbiota endógena (los hongos que forman parte de nuestra microbiota) (3).

Además, para poder infectar a un ser humano, un hongo debe superar importantes barreras biológicas. En primer lugar, está el gradiente térmico. Por lo general, su temperatura de crecimiento óptima es la ambiental, por lo que deben desarrollar termotolerancia para poder soportar el ambiente hostil de un animal endotermo. De hecho, una de las hipótesis que explican el desarrollo de la endotermia durante el límite Cretácico-Terciario fue la gran proliferación fúngica que tuvo lugar como consecuencia de una drástica disminución de la temperatura y de una deforestación masiva que generaron un caldo de cultivo perfecto para el crecimiento de los hongos. La endotermia, a pesar de ser metabólicamente muy costosa, permitió a las aves y a los mamíferos resistir las infecciones fúngicas gracias a sus elevadas temperaturas corporales y contribuyó al declive y la extinción de otros grupos como los dinosaurios que, al ser ectotermos, se vieron más afectados por la menor temperatura ambiental y habrían sido más susceptibles a las infecciones fúngicas en un escenario en el que ya concurrían otras presiones ambientales (4).

Otro obstáculo destacable es el potencial redox del hospedador. Por lo general, los hongos son saprófitos y proliferan en ambientes reductores con poco oxígeno, pero en los huéspedes animales reina un ambiente oxidativo. Además, el sistema inmunitario utiliza el poder oxidante de las especies reactivas de oxígeno como arma contra los microorganismos invasores. Por ello, algunos hongos patógenos son capaces de sintetizar enzimas, como la superóxido dismutasa o la catalasa, que les permiten resistir este estrés oxidativo (5).

Finalmente, la última barrera, y quizá la más importante, son las propias defensas del hospedador. Por eso, las micosis son tan sumamente raras en individuos inmunocompetentes. El reducido grupo de personas susceptibles a la gran mayoría de infecciones fúngicas, que principalmente son las personas inmunodeprimidas, influye también en que estas afecciones pasen tan desapercibidas en el ámbito clínico.

En resumen, todos estos factores han contribuido a que se infravalore la relevancia clínica real de estas enfermedades y a que no se disponga de datos epidemiológicos fiables que reflejen la magnitud real de este problema. Sin embargo, en los últimos años se ha producido un cambio en la perspectiva de las

autoridades sanitarias. El año 2022 supuso un hito en la micología clínica con la publicación por parte de la OMS de una lista de patógenos fúngicos prioritarios, siguiendo el modelo de su homóloga sobre patógenos bacterianos publicada en 2017, que incluye 19 especies de hongos dentro de tres grupos de prioridad. Esta iniciativa tiene como objetivo concienciar sobre la relevancia de estas patologías y encauzar los esfuerzos de las distintas partes implicadas para combatirlas de manera más eficaz (2).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Aunque resulta difícil calcular cifras epidemiológicas fiables, se han intentado realizar estimaciones para poder cuantificar la magnitud de estas enfermedades. Según una revisión bibliográfica publicada por Denning et al. en *The Lancet Infectious Diseases* se estima una incidencia anual de 6,5 millones de casos y 2,5 millones de muertes directamente atribuibles a micosis a nivel mundial (6).

Para poner en contexto la relevancia de estas enfermedades, en la figura siguiente se compara la estimación del grupo de Denning (6) de mortalidad mundial por micosis invasivas con las diez principales causas de mortalidad a nivel mundial según la Organización Mundial de la Salud para el año 2021 (7). Teniendo en cuenta esta comparativa, que sitúan a las infecciones fúngicas como quinta causa de muerte a nivel mundial, resulta sorprendente que pasen tan desapercibidas en el ámbito clínico y científico.

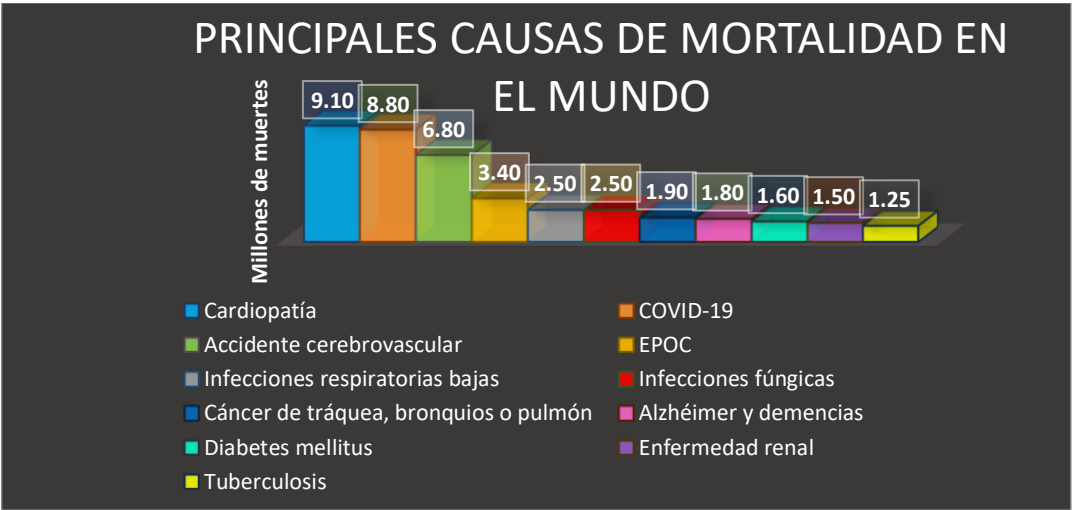


Figura 1: Comparativa de la estimación del grupo de Denning de la mortalidad por micosis invasivas (6) con las 10 principales causas de muerte en 2021 según la OMS (7).

Causas de la emergencia de las micosis

Lo más alarmante de estas cifras es que existen indicios de que la incidencia de estas patologías está aumentando y se prevé que esta tendencia continúe en los próximos años debido a diversos factores que contribuyen a la emergencia de las infecciones fúngicas:

- **Aumento de la población susceptible:** Irónicamente, los avances de la medicina moderna han aumentado la esperanza de vida en muchas patologías a costa de comprometer la inmunidad y, por ende, de aumentar la susceptibilidad a las micosis. Aunque la incidencia ha disminuido dentro del grupo de los pacientes con VIH gracias a los tratamientos

antirretrovirales, ha aumentado dentro de otros colectivos inmunodeprimidos como los receptores de trasplantes o de quimioterapia. Además, existe una correlación entre la incidencia de infecciones fúngicas y algunos tratamientos invasivos o el ingreso en unidades de cuidados intensivos. (6)

- **Resistencia a los antimicóticos:** Aunque no suscita tanta alarma social como las bacterias superresistentes, la resistencia a los antifúngicos también es un problema en ciernes, e incluso más acuciante que en el caso de los antibióticos, dado que el arsenal de antimicóticos disponibles es mucho más limitado. Las infecciones fúngicas a menudo requieren tratamientos crónicos para combatir estos patógenos, sobre todo en pacientes inmunocomprometidos, y también es habitual su aplicación profiláctica para prevenir estas infecciones en colectivos susceptibles. Estas exposiciones prolongadas provocan la selección de cepas mutantes que han desarrollado resistencia a los mismos (8). De entre la reducida gama de antifúngicos, los más afectados por este problema son los azoles, debido a su utilización masiva como pesticidas en la agricultura para combatir los hongos fitopatógenos. Esto provoca que surjan resistencias en hongos saprófitos de vida libre, como *Aspergillus fumigatus*, capaces de provocar infecciones oportunistas (9).
- **Cambio climático:** Otro de los factores que están impulsando la patogenicidad de los hongos es el calentamiento global. Se calcula que desde la Revolución Industrial la temperatura media global ha aumentado 1,5 °C y esta tendencia continuará en el futuro próximo. Por una parte, esto está provocando una ampliación de la distribución geográfica de hongos endémicos de zonas tropicales y subtropicales a regiones templadas. Además, el aumento de la temperatura favorece el desarrollo de la termotolerancia adaptativa en los hongos (10). De hecho, está demostrado que el calentamiento global no solo actúa a modo de selección positiva de cepas termotolerantes, sino que se incrementa la tasa de mutación espontánea por el estrés térmico (11). Por otra parte, se reduce el gradiente entre el ambiente y la temperatura interna de los mamíferos, por lo que se socava una de las principales barreras a la patogénesis de los hongos.



Figura 2: Causas de la emergencia de las micosis. Imagen creada con BioRender (6, 8-11).

En conclusión, todos estos factores contribuyen a la emergencia de las micosis y harán que en los próximos años se observe un importante aumento en la incidencia de estas enfermedades y, salvo que aparezcan nuevos tratamientos o medidas profilácticas, este incremento también se verá reflejado en las cifras brutas de mortalidad.

3. CANDIDA AURIS: UN HONGO EMERGENTE

Candida auris ha irrumpido con fuerza: se identificó por primera vez en 2009 y, en solo 13 años, se ha ganado un puesto en el grupo de prioridad crítica de la OMS (2). Asimismo, existen bastantes indicios que apuntan a que puede tratarse del primer caso de hongo que se ha vuelto patógeno como consecuencia del cambio climático (12).

Sus orígenes todavía suscitan muchos interrogantes, debido a su aparición simultánea e independiente en tres continentes distintos. Los análisis filogenéticos han determinado que evolucionó recientemente a partir de un ancestro común con una menor tolerancia térmica y derivó en varios clados geográficamente apartados. Una de las hipótesis más plausibles propone que *C. auris* surgió a partir de un hongo ambiental no patógeno de zonas pantanosas que desarrolló termotolerancia, y que primero pudo saltar a un huésped aviar intermedio que pudo contribuir a su propagación geográfica antes de dar el salto a los humanos simultáneamente en tres regiones distantes (13).

Se trata de una levadura que puede colonizar la piel y provocar graves cuadros de candidiasis invasivas en pacientes inmunocomprometidos, con una mortalidad de entre el 29-53 %. A diferencia de otros miembros del género *Candida*, las infecciones no son de carácter endógeno a partir de la propia microbiota, sino que se adquieren del ambiente o de otros pacientes con colonización cutánea (2). Desde que se detectó por primera vez en EE. UU. en 2016, las tasas de incidencia han aumentado de forma casi exponencial, con 4514 casos registrados en 2023 (14). También es responsable de grandes brotes nosocomiales, como el experimentado en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia entre 2017-19 con 203 afectados (15).

El principal desafío clínico que plantea *C. auris* es su resistencia inherente a los antimicóticos: tiene una resistencia muy elevada a los azoles, moderada a la anfotericina B y baja a las equinocandinas. Se han encontrado incluso cepas panresistentes. Además, puede formar biopelículas, que dificultan la acción de los antimicóticos y los desinfectantes y le permiten sobrevivir periodos prolongados sobre superficies abióticas, por lo que resulta muy difícil eliminarlo del ambiente hospitalario (2).

4. CONCLUSIÓN

Las infecciones fúngicas suponen una grave amenaza para la salud pública que no se puede seguir ignorando e infravalorando. Es necesario incentivar la investigación y redoblar los esfuerzos en este ámbito, sobre todo a nivel de desarrollo de nuevos tratamientos antifúngicos con mecanismos de acción novedosos para poder combatir los hongos multirresistentes que cada vez aparecen con más frecuencia en la práctica clínica, así como alternativas profilácticas a la administración de antimicóticos, como vacunas antifúngicas. De lo contrario, las micosis continuarán su expansión con un alto coste de vidas humanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Versalovic J, Carroll KC, Funke G, Jorgensen JH, Landry ML, Warnock DW. Manual of clinical microbiology: Tenth edition. Manual of Clinical Microbiology: Tenth Edition [Internet]. 2022 Jun 3 [cited 2025 Apr 12];1–2:1–2552. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.ponton.uva.es/doi/book/10.1128/9781555816728>
2. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Internet]. [cited 2025 Apr 12]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241>
3. Firacative C. Invasive fungal disease in humans: are we aware of the real impact? Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]. 2020 [cited 2025 Jul 29];115(9):e200430. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7546207/>
4. Casadevall A. Fungal virulence, vertebrate endothermy, and dinosaur extinction: is there a connection? Fungal Genet Biol [Internet]. 2005 [cited 2025 Apr 20];42(2):98–106. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15670708/>
5. Paiva CN, Bozza MT. Are Reactive Oxygen Species Always Detrimental to Pathogens? Antioxid Redox Signal [Internet]. 2014 Feb 20 [cited 2025 Apr 13];20(6):1000. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3924804/>
6. Denning DW. Global incidence and mortality of severe fungal disease. Lancet Infect Dis [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Apr 12];24(7):e428–38. Available from: <https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1473309923006928>
7. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
8. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A. The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. Lancet Infect Dis. 2017 Dec 1;17(12):e383–92.
9. Verweij PE, Arendrup MC, Alastruey-Izquierdo A, Gold JAW, Lockhart SR, Chiller T, et al. Dual use of antifungals in medicine and agriculture: How do we help prevent resistance developing in human pathogens? Drug Resist Updat [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Apr 19];65:100885. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10693676/>
10. Huang CJ, Lu MY, Chang YW, Li WH. Experimental Evolution of Yeast for High-Temperature Tolerance. Mol Biol Evol [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2025 Apr 19];35(8):1823–39. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/molbev/msy077>
11. Gusa A, Yadav V, Roth C, Williams JD, Shouse EM, Magwene P, et al. Genome-wide analysis of heat stress-stimulated transposon mobility in the human fungal pathogen *Cryptococcus*

deneoformans. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2023 Jan 24 [cited 2025 Apr 19];120(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36669112/>

12. Garcia-Bustos V. Is Candida auris the first multidrug-resistant fungal zoonosis emerging from climate change? mBio [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Apr 19];15(4):e00146-24. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11005414/>

13. Casadevall A, Kontoyiannis DP, Robert V. On the Emergence of Candida auris: Climate Change, Azoles, Swamps, and Birds. mBio [Internet]. 2019 [cited 2025 Apr 19];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31337723/>

14. Candida auris | Candida auris (C. auris) | CDC [Internet]. [cited 2025 May 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/candida-auris/index.html>

15. García CS, Palop NT, Bayona JVM, García MM, Rodríguez DN, Álvarez MB, et al. Candida auris: descripción de un brote. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2025 May 1];38:39–44. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-candida-auris-descripcion-un-brote-S0213005X20300379>