

REVISIÓN

LA ENFERMEDAD FÚNGICA: EL ACOSO Y DERRIBO DEL MÁS DÉBIL

THE FUNGAL DISEASE: THE HARASSMENT AND DOWNFALL OF THE WEAKEST

Juan Luis Rodríguez-Tudela¹; Ana Alastruey-Izquierdo²

1. *Global Action for Fungal Infections. Rue Le Corbusier 12. 1208 Ginebra, Suiza.*

2. *Laboratorio de Referencia e Investigación en Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.*

Palabras clave:

Enfermedad fúngica;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Epidemiología;
Inteligencia artificial.

Keywords:

Fungal Disease;
Diagnosis;
Treatment;
Epidemiology;
Artificial Intelligence.

Resumen

La Enfermedad Fúngica abarca una amplia gama de afecciones, desde infecciones cutáneas superficiales hasta enfermedades sistémicas potencialmente mortales. La carga de la Enfermedad Fúngica grave es considerable, con millones de casos anuales y altas tasas de mortalidad. Sin embargo, falta información epidemiológica precisa, debido a la limitada vigilancia. Su diagnóstico y tratamiento es un desafío significativo, especialmente en entornos con recursos limitados. Globalmente hay un notable déficit de especialistas con experiencia en Enfermedad Fúngica. Esta escasez contribuye a retrasos en su diagnóstico y empirismo en el tratamiento con las consecuencias que esto conlleva para el paciente.

La integración de la inteligencia artificial en la práctica médica promete mejorar el diagnóstico y manejo de la Enfermedad Fúngica. Sin embargo, la validación y capacitación cuidadosas de los algoritmos es esencial para garantizar su efectividad y equidad.

En conclusión, hacemos una llamada para que las instituciones competentes valoren la necesidad de financiar con fondos públicos un proyecto cuyo único objetivo es conseguir que la Enfermedad Fúngica se incorpore al mundo de la igualdad de oportunidades y derechos y no siga oculta y relegada a instituciones elitistas donde los profesionales que las habitan disponen del conocimiento y las herramientas para diagnosticarlas y tratarlas.

Abstract

Fungal diseases encompass a wide range of conditions, from superficial skin infections to potentially life-threatening systemic diseases. The burden of severe fungal diseases is considerable, with millions of cases annually and high mortality rates. However, accurate epidemiological information is lacking due to limited surveillance. Their diagnosis and treatment present significant challenges, especially in resource-limited settings. Globally, there is a notable shortage of specialists experienced in fungal diseases. This scarcity contributes to delays in diagnosis and empirical treatment, with the consequences that this entails for the patient.

The integration of artificial intelligence into medical practice promises to improve the diagnosis and management of fungal diseases. However, careful validation and training of algorithms are essential to ensure their effectiveness and equity. In conclusion, we call on relevant institutions to recognize the need for public funding for a project whose sole aim is to ensure that fungal diseases are incorporated into the realm of equal opportunities and rights, rather than remaining hidden and relegated to elitist institutions where professionals have the knowledge and tools to diagnose and treat them.

La enfermedad fúngica es un compendio de diversas afecciones que abarcan numerosas especialidades. Comenzaremos citando las infecciones primarias, es decir aquellas que afectan a pacientes sin evidentes factores de riesgo: las infecciones de la piel como las tiñas y la candidosis cutánea. Son las únicas que aparecen en el «Institute for Health Metrics and Evaluation (1)». Del resto de las patologías, a nivel

global, nos tenemos que contentar con estimaciones. A nivel local hay algunos estudios prospectivos que analizan la incidencia de algunos procesos, pero no son muy numerosos. Seguimos con las infecciones subcutáneas entre las que se encuentran un buen número de enfermedades crónicas que son mucho más frecuentes en las zonas tropicales como el micetoma, la cromoblastomicosis, la esporotricosis,

la feohifomicosis, la basidiobolomicosis, la conidio-bolomicosis y la lobomicosis. Se asocian con una gran morbilidad y con estigma social porque las lesiones que producen desfiguran al paciente. De naturaleza parecida, pero afectando al globo ocular se ocupa la queratitis fúngica. Tras un leve traumatismo, un hongo coloniza y posteriormente invade la córnea que sin diagnóstico ni tratamiento dirigido conduce a la pérdida del ojo. Las mucosas oral, esofágica y vaginal tampoco se libran de la infección por diferentes especies de levaduras. En especial hay un cuadro, la vulvovaginitis recurrente, que afecta a un número elevado de mujeres y conlleva elevada morbilidad por su número de recidivas. Actualmente se está ensayando la primera vacuna para este proceso. Llegamos a las infecciones endémicas, así denominadas por que son más frecuentes en zonas específicas del planeta, como la histoplasmosis, la coccidioidomicosis, la paracoccidioidomicosis y la blastomicosis que mayoritariamente se localizan en el continente americano. La emergomicosis se ha descrito en Norte América, Europa y Asia concentrándose la mayoría de los casos en el sur de África. La talaromicosis es más frecuente en el sudeste asiático, pero también se ha descrito en África. En general son auto limitadas, pero en ciertos individuos aparentemente sanos causan patología grave con afectación pulmonar y en ocasiones meníngea. Nadando entre dos aguas, nos encontramos unas enfermedades fúngicas respiratorias que no son propiamente infecciones sino respuestas alérgicas, como la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el asma grave con sensibilización fúngica. Son enfermedades crónicas de complejo diagnóstico y tratamiento y de evolución incierta. Para terminar, llegamos a las infecciones graves de elevada mortalidad y morbilidad, la mayoría relacionadas con enfermedades subyacentes que complican su diagnóstico y tratamiento. Están asociadas con infecciones víricas y bacterianas como el VIH, el COVID, la gripe y la tuberculosis, con diversos tipos de cánceres, con enfermedades autoinmunes, con enfermedades respiratorias crónicas, con procedimientos médicos como los trasplantes de progenitores hematopoyéticos, de órgano sólido, la quimioterapia, el CART, los corticoides, otros fármacos inmunodepresores, la utilización de catéteres endovenosos, la intubación endotraqueal, etc. Las infecciones más frecuentes son causadas por un buen número de levaduras y hongos filamentosos, pero que mayormente quedan agrupadas en las siguientes denominaciones: candidosis, aspergilosis, criptococosis, pneumocistosis, mucormicosis, scedosporiosis, lomentosporiosis y fusariosis, sin olvidar que todas las infecciones nombradas previamente pueden ocurrir en un paciente de estas características, es decir debilitado, con consecuencias más graves que las habituales. Es, en este último grupo, donde los hongos se han cebado durante las últimas décadas. El aumento imparable, por el momento, de los pacientes con patologías graves asociadas con diferentes tipos de inmunosupresión son el caldo de cultivo perfecto para la Enfermedad Fúngica. Además, y por motivos desconocidos, los hongos han empezado a actuar de forma imprevisible, acabando con algunos de los dogmas que los hacían más conservadores en su comportamiento

que otros microorganismos como los virus y las bacterias. Así, *Candida auris*, una levadura descrita por primera vez en un proceso ótico de un paciente japonés ha conseguido distribuirse por todo el planeta produciendo brotes de infecciones graves en numerosos hospitales. Su capacidad de colonización de pacientes y fómites unido a su multiresistencia complica sobremedida su eliminación de los hospitales y centros de cuidados paliativos y mínimos. A la par, se están seleccionando clones de *Candida parapsilosis* resistentes a los antifúngicos que también circulan por numerosos centros sanitarios. Era una de las especies menos patógenas de *Candida* sólo causaba una mortalidad de alrededor del 25%, pero ahora ha decidido complicar, sobremedida, el tratamiento de los pacientes que infecta. En el terreno de los hongos filamentosos, pasaremos de puntillas por las especies difíciles de tratar por su intrínseca resistencia a la mayoría de los antifúngicos disponibles como *Lomentospora prolificans* y los géneros *Scedosporium* y *Fusarium* y nos adentraremos en el terreno de la selección de los mutantes resistentes debido a las agresiones que los pesticidas les provocan en el medio ambiente por el intento de conseguir, con la mayor efectividad y al menor coste posible, cosechas abundantes y flores de ornamentación disponibles. Así el género *Aspergillus*, con *A. fumigatus* a la cabeza, está desarrollando una tasa alarmante de resistencia a los antifúngicos de uso humano debido a que muchos de los pesticidas que se utilizan habitualmente comparten mecanismos de acción y, por tanto, generan resistencia cruzada. Otros hongos dermatofitos (2), *Trichophyton indotineae*, *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*, han desarrollado resistencias a los antifúngicos y se han convertido en los primeros casos de enfermedades de transmisión sexual causadas por hongos filamentosos, además de la balanitis por *Candida albicans*.

En cuanto a la estimación de la carga de enfermedad fúngica grave, un trabajo reciente (3) sugiere que la incidencia anual es de seis millones y medio de casos de infección fúngica invasora, de los cuales tres millones ochocientos mil fallecen, considerando que en unos dos millones y medio es la causa directa de la muerte. Esta estimación sugiere que se le debería prestar mucha más atención, estableciendo, para las más frecuentes, sistemas de vigilancia que permitan conocer los datos reales y aplicar las políticas de salud pública necesarias para su prevención, diagnóstico y tratamiento adecuados.

En relación con el diagnóstico, es importante reseñar que, para muchos de los patógenos predominantes, el examen microscópico directo y el cultivo han sido superados, por la aparición de nuevos métodos comerciales como los sistemas de flujo lateral, inmunoenzimáticos, PCRs en tiempo real, secuenciación masiva, que permiten un diagnóstico certero y rápido lo que conlleva, que en donde están disponibles la mortalidad sea menor ya que han disminuido el empirismo y se realiza tratamiento dirigido. Sin embargo, el cultivo sigue siendo una herramienta diagnóstica imprescindible, que ni puede ser abandonada ni relegada, sino que se debería promocionar la investigación de como hacerla más sensible y rápida en su respuesta, dado

su excepcional valor para confirmar que la infección tiene la categoría de «probada». Hoy por hoy, es irremplazable por la necesidad de disponer del hongo aislado en cultivo para realizar su identificación al nivel de especie o subespecie, determinar su perfil de sensibilidad a los antifúngicos y utilizarlo como herramienta de investigación y desarrollo.

Finalmente, llegamos al tratamiento de la infección fúngica invasora, en el que la situación mejora muy lentamente. Existen sólo cinco familias de antifúngicos autorizadas para el uso humano y sus representantes se cuentan con los dedos, eso si de las dos manos, la anfotericina B y sus derivados liposomales, la 5-fluorocitosina, los azoles —fluconazol, voriconazol, posaconazol, isavuconazol—, las alilaminas —terbinafina— y las equinocandinas —caspofungina, micafungina y anidulafungina. Hay nuevos compuestos en diferentes fases de ensayos clínicos, algunos de los cuales han sido ya aprobados en Estados Unidos como ibrexafungerp, otesconazol y rezafungina para tratar algunas de las enfermedades descritas anteriormente. Ibrexafungerp, fosmanogepix, rezafungina y olorofima han sido también aprobadas para su uso compasivo en pacientes que no tienen otras opciones de tratamiento. Algunos de estos compuestos, como el fosmanogepix y la olorofim, son especialmente importantes porque sus mecanismos de acción son completamente diferentes al resto.

Una vez que hemos resumido el panorama actual de la Enfermedad Fúngica, nos gustaría reseñar el abismo que separa los países de renta elevada con los de media y baja. Mientras que unos tienen acceso completo al diagnóstico con las últimas tecnologías disponibles, en la mayoría de los otros es prácticamente inexistente y generalmente basado en el examen microscópico y el cultivo que, como ya se ha comentado más arriba, tienen una sensibilidad limitada por lo que no son buenos compañeros de viaje para las infecciones graves. Hay que reseñar que la lista de diagnósticos esenciales de la OMS incluye todas las técnicas básicas que un laboratorio de Microbiología debe tener disponibles, si la población de pacientes que atiende está en riesgo de padecer la Enfermedad Fúngica. Con respecto al tratamiento, la situación es similar, y si bien las encuestas que hemos realizado indican que están registrados en numerosos países, la realidad en el terreno no es la misma. Ni siquiera los recogidos en la lista de medicamentos esenciales de la OMS están globalmente disponibles y en numerosas situaciones el paciente no puede ser tratado con el antifúngico indicado para su proceso.

Para terminar nuestra visión de lo que puede suponer la irrupción de inteligencia artificial en nuestra especialidad. Es indudable que ha venido para quedarse y que puede suponer un cambio sin parangón en la medicina. Sin duda, debe estar dirigida al beneficio del paciente para conseguir que sea diagnosticado y tratado de la forma más idónea posible. La comunidad médica y científica debe posicionarse de forma inequívoca para que sea adoptada de la forma más eficaz y segura posible. En nuestra opinión debe ser una herramienta que apoye

al sector médico y al paciente en el manejo global de la enfermedad, complementado y no sustituyendo, aunque el futuro determinará su utilización aplicando las garantías necesarias. Es también evidente que será necesario un plan de formación continuada para su óptimo manejo. En relación con la Enfermedad Fúngica hay aspectos importantes que reseñar. En primer lugar, la escasez de profesionales formados en esta disciplina, incluso en los países de renta elevada, así que son prácticamente inexistentes en países de renta media y baja. Las previsiones no son nada halagüeñas ya que para el 2030, se prevé que falten diez millones de trabajadores de la salud por lo que es fácil anticipar que nuestro sector seguirá estando en una situación similar. Por tanto, la inteligencia artificial podría suponer un gran alivio para los pacientes con una Enfermedad Fúngica si se desarrollaran aplicaciones que apoyarán a profesionales con una formación limitada. Sin embargo, para que eso ocurra las aplicaciones de inteligencia artificial deben ser entrenadas y validadas con miles de datos de infecciones probadas que sean representativas de la población mundial. Si no se hace de esta forma el riesgo de sesgo es importante y puede ocurrir que la Enfermedad Fúngica nunca aparezca en el diagnóstico diferencial como posible causa, a pesar de que el cuadro clínico sea compatible y el paciente pertenezca a un grupo de riesgo donde ocurren con frecuencia. La solución para la Enfermedad Fúngica no es fácil. En primer lugar, para entrenar y validar los algoritmos se necesitan casos probados de enfermedad y esos no abundan por la dificultad en alcanzar esa categoría como hoy está definida. En segundo lugar, muchos de los casos ocurren en países de renta media y baja donde los datos no suelen estar digitalizados así que sería un paso previo antes de poder utilizarlos, actuación imprescindible para que la ausencia de representatividad de diferentes etnias no aumente aún más el sesgo en las respuestas y que, nuevamente, las minorías queden excluidas. En resumen, una empresa complicada por la necesidad de aunar todas las energías existentes dedicadas a la Enfermedad Fúngica en un proyecto con un único objetivo: «recolectar los suficientes casos representativos de las diferentes enfermedades que los hongos causan en el ser humano», proyecto que debería comenzarse sin demora. Para otras especialidades será mucho más fácil su consecución y, quizá, ni siquiera tengan que hacer una búsqueda activa, ya que con la información disponible podría ser suficiente con tal de que la utilizada para entrenar y validar el sistema estuviera supervisada por expertos. Insistimos en este punto de primordial importancia: si la información con la que se entrenen los algoritmos no es equilibrada la respuesta que ofrecerán estará sesgada, en similar versión a lo que ahora acontece cuando el médico se enfrenta a una enfermedad fúngica que comparte sintomatología con muchas otras que son mucho más frecuentes y, por tanto, indistinguibles. La única oportunidad para el paciente es que el profesional, como el algoritmo, tenga la formación adecuada, la incluya en el diagnóstico diferencial, realice los exámenes complementarios necesarios para alcanzar el diagnóstico etiológico y

si no tuviera acceso a este, por lo menos la tratará empíricamente.

Para finalizar hacemos una llamada para que las instituciones competentes valoren la necesidad de financiar con fondos públicos un proyecto cuyo único objetivo es conseguir que la Enfermedad Fúngica se incorpore al mundo de la igualdad de oportunidades y derechos y no siga oculta y relegada a instituciones elitistas donde los profesionales que las habitan disponen del conocimiento y las herramientas para diagnosticarlas y tratarlas. La inteligencia artificial puede ser la herramienta definitiva para sacarla del ostracismo o enterrarla definitivamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/fungal-skin-diseases-level-3-cause
2. <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/ringworm/dermatophyte-resistance.html>
3. D.W. Denning. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Inf Dis*. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00692-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00692-8)

Si desea citar nuestro artículo:

Rodríguez-Tudela JL, Alastruey-Izquierdo A. Enfermedad fúngica. *An RANM*. 2024;141(02): 107–110. DOI: 10.32440/ar.2024.141.02.rev01
