

Cuando la agricultura amenaza la salud

La próxima pandemia, ¿vendrá de los hongos?

por Copélia Mainardi y Émile Boutelier*

Todavía desconocidas, las infecciones fúngicas representan una nueva amenaza sanitaria a escala global. Favorecidas por la industrialización de la agricultura, en particular de la horticultura, estas enfermedades prosperan en la medida en que avanza en uso de pesticidas que vuelven más resistentes a los hongos que afectan luego también a humanos. Prácticas de cultivo más ecológicas podrían evitar su avance.

Recta durante kilómetros, la ruta parece cortar limpidamente los campos de tulipanes. Situada en el corazón de la Holanda histórica, a cuarenta kilómetros de Ámsterdam, la Bollenstreek –o región de los bulbos– es conocida por sus dunas costeras, su suelo arenoso y su clima templado favorable al cultivo de flores. Sam Van Schooten instaló su vivero allí hace unos veinte años. En sus amplios depósitos, miles de bulbos de tulipanes, dalias y lirios se apilan sobre los pallets a la espera de ser despachados a todo el mundo, o de atravesar un falso invierno en una cámara de frío. La humedad es palpable en todo el lugar y apenas es dispersada por los enormes ventiladores que giran a toda velocidad diez metros por encima del suelo.

Este ambiente se revela como muy favorable al desarrollo de hongos fitopatógenos que provocan enfermedades criptogámicas (de las plantas). “Más que los insectos u otros parásitos, para nosotros, los horticultores, éste es un problema de grandes dimensiones”, reconoce. ¿Los dos hongos más extendidos? El *Botrytis* y el *Fusarium*, verdaderas plagas para las 1.500 variedades de plantas que cultivaba en su explotación de 10 hectáreas. Reconoce que liberarse de ellas implicó recurrir masivamente a los fungicidas, sobre todo en tres etapas clave: la pulverización de los bulbos en flor antes de plantarlos; la de los campos, a medida que crecían y, por último, la pulverización después de la cosecha, en el momento del almacenamiento. “Pero todos nuestros pesticidas son ecológicos”, sostiene.

Para elevarse al rango de primer exportador mundial de bulbos y flores cortadas –el 52% del mercado con un valor estimado en 4.700 millones de euros en 2024 (1)–, los Países Bajos desarrollaron un modelo agrícola extremadamente intensivo, basado en la innovación tecnológica y en el uso masivo de



Máximo Corvalán-Pincheira, Sistema Mortierella -Hongos sospechosos (Foto B/N, luz neón roja), 2019 (Gentileza Galería Artespacio)

pesticidas –fungicidas, insecticidas, herbicidas y antiparasitarios–. Esta actividad sigue estando muy ligada a la historia del capitalismo. Ya a mediados del siglo XVII, la primera “tulipomanía” enloqueció a un mercado en el que ciertos bulbos raros se vendían más caros que los edificios del centro de las ciudades. “La carrera por ser competitivos es constante –afirma Van Schooten. Nuestro 2% de ganancias anuales se reinvierte automáticamente en innovación: acá, cuando las cosas funcionan, ¡compramos un tractor, no una Ferrari!”. Y esto tiene efectos desastrosos en los planos social y medioambiental: en los Países Bajos, la fumigación intensiva de productos fitosanitarios provocó el desarrollo de un hongo patógeno para el ser humano, el *Aspergillus fumigatus*, que desarrolló cepas resistentes. Cuando infectan a personas ya enfermas, puede impedir su curación durante mucho tiempo.

Expansión de las infecciones fúngicas

Dentro de nuestro medioambiente, en nuestros alimentos, en nuestro organismo: los hongos crecen en todas partes, igual que las bacterias y los virus. Los micólogos calculan que hay 3,8 millones de especies en la Tierra, de las que sólo 150.000 fueron objeto de una

descripción científica (2). La mayoría es ofensiva o incluso responsable de simbiosis esenciales para el organismo. Varias presentan un interés terapéutico considerable en campos como la psiquiatría, la neurología o la infectología. La penicilina, por ejemplo, el primer antibiótico identificado como tal en el siglo XX, procede de un moho.

Pero los hongos son responsables de infecciones fúngicas invasivas (IFI), también llamadas “sistémicas”. Mientras que las infecciones fúngicas superficiales afectan a la piel, las uñas o las mucosas, las IFI implican la diseminación del hongo en los tejidos internos del cuerpo, y pueden propagarse por la sangre o los órganos vitales. Por ejemplo, la levadura *Candida*, presente de forma natural en la piel, las mucosas o el tubo digestivo, puede proliferar y causar candidiasis oral, frecuente en los lactantes. Hablamos de candidemia o candidiasis invasiva cuando se propaga por el torrente sanguíneo y causa una infección grave, que puede conducir a la muerte.

Estas infecciones por hongos se están extendiendo por todo el mundo, y algunas causan preocupación por su propagación espectacular. El hongo *Candida auris* se detectó por primera vez en el oído de una mujer en Japón en 2009. Los centros para

el control y la prevención de enfermedades de Estados Unidos consideran que ahora representa una “amenaza mundial”, con un alza rápida de casos registrados en ese país: de 51 en 2016 a 4.514 en 2023 (3).

Porque aumentó la esperanza de vida de las personas frágiles, la mejora de la medicina occidental moderna en la década de 1980 también aumentó la prevalencia de las IFI. “El uso creciente de tratamientos inmunosupresores, el desarrollo de trasplantes de órganos o de médula ósea y la quimioterapia aumentaron considerablemente la cantidad de personas inmunodeprimidas dentro de la población de los países desarrollados, y esto aumentó mecánicamente el número de personas en riesgo”, analiza Fanny Lanternier, directora del Centro Nacional de Referencia de Micosis Invasivas y Antifúngicas (CNRMA) del Instituto Pasteur. Así, las IFI registradas en 2023 por el CNRMA se diagnosticaron principalmente en pacientes internados en los servicios de hematología y terapia intensiva.

En Francia, un estudio nacional sobre las IFI hecho en base a datos del Programa de Medicalización de los Sistemas de Información (PMSI), identificó cerca de 36.000 casos durante el período 2001-2010, y estimó una incidencia global de 5,9 casos cada 100.000 personas por año. La aspergilosis invasiva representaba el 26% de estas infecciones, por detrás de las candidemias (43%). La investigación también mostró un fuerte aumento de la incidencia de las infecciones más mortales en el transcurso del período estudiado. “Las infecciones fúngicas dependen de los factores de riesgo de la población general –sigue explicando Lanternier–. Las IFI, relacionadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), por ejemplo, están en una baja marcada, particularmente gracias al uso generalizado de tratamientos antirretrovirales. A la inversa, las infecciones relacionadas con la diabetes o los trasplantes, como la aspergilosis o la candidiasis, no disminuyen e incluso, entre los pacientes que sufren trastornos hematológicos, las infecciones especialmente graves aumentan”.

Sin embargo, la recrudescencia de la prevalencia de las IFI está muy vinculada con los progresos que se obtuvieron en los métodos de diagnóstico. “En la década de 2000, la identificación de biomarcadores (PCR y antígeno) permitió una detección más precisa, rápida y, por lo tanto, más frecuente, de las infecciones fúngicas invasivas –explica Laurence Millon, responsable del laboratorio de parasitología y micología del Hospital Universitario (CHU) de Besançon–. Así que no es fácil evaluar si la amenaza está creciendo o si, simplemente, aumentamos nuestra capacidad para detectarla”. Más allá del número de casos, los especialistas están preocupados por las tasas de mortalidad. Según el Institu-

to Pasteur, en 2023 un 40% de los 3.666 pacientes con micosis invasivas había muerto a los tres meses de la detección. Este porcentaje se eleva al 50% en el caso de las mucormicosis. “Las infecciones por hongos siguen siendo muy difíciles de tratar –constata la misma investigadora–. En general es delicado establecer con precisión si son la causa de la mortalidad de los pacientes, pero algo es certero: disminuyen marcadamente su esperanza de vida”.

Medidas preventivas y avances

Para luchar contra esta inflación, los países occidentales instauraron gradualmente protocolos de cuidados y medidas sanitarias. Hasta la década de 1980, el personal médico estaba relativamente desarmado ante las enfermedades fúngicas; las únicas moléculas disponibles entonces, como la anfotericina B, eran muy tóxicas para el organismo humano. En este contexto, la aparición de una nueva clase de antifúngicos, los azoles, como el fluconazol, el voriconazol y el posaconazol, constituyó una verdadera revolución. Bien tolerados y administrados muchas veces de modo profiláctico (es decir, antes de la aparición de síntomas y únicamente en función de los factores de riesgo de los pacientes), los azoles permitieron bajar drásticamente las muertes relacionadas con las IFI.

En paralelo, se intensificó la vigilancia de la enfermedad con la creación de registros nacionales y los primeros estudios epidemiológicos a gran escala. “Durante mucho tiempo estuvimos dentro de un círculo vicioso en el que las dificultades para diagnosticar las IFI llevaban a descuidar su investigación, y viceversa –afirma Millon–. Sin embargo, en la década de 2000, la mejora de las herramientas de diagnóstico se combinó con una mejor vigilancia epidemiológica”. Los países desarrollados crearon entonces entidades nacionales de vigilancia, como el Programa Holandés de Vigilancia de Hongos en 2011 o la Red de Enfermedades Fúngicas de Estados Unidos en 2012. En Francia, desde 2023, el CNRMA centraliza los datos con cerca de sesenta hospitales y centros de salud asociados de todo el país.

Además de las soluciones farmacológicas, los científicos desarrollaron protocolos de reducción de riesgos que se basan en los avances de la investigación micológica y en los equipamientos de alta tecnología. En el Hospital Universitario de Besançon, las llamadas cámaras de “flujo laminar” y de “presión positiva” proporcionan una ventilación específica para evitar que las esporas entren en las habitaciones de los pacientes vulnerables. Cada semana se toman muestras de aire de todos los pasillos del hospital y después se analizan en el laboratorio. “Nuestros servicios de terapia intensiva y hematología son auténticos búnkeres anti esporas –explica Steffi Rocchi, investigadora en micología y autora de una tesis sobre su prevención en 2014–. ¡Pero los pacientes también se contaminan en sus casas!”.

Desde 2015, a todas las personas diagnosticadas con enfermedades de la sangre o inmunodeprimidas se les ofrecen los servicios a domicilio de un asesor medioambiental de interiores: es una medida derivada del abordaje “una sola salud”, que pregona un enfoque transdisciplinario de la investigación y considera que los universos de los seres humanos, los animales y las plantas están altamente vinculados y son interdependientes. “A veces encontramos en las casas de los pa-

cientes cabezas de animales embalsamados o espigas de trigo de la suerte, que son portadoras de un gran número de esporas fúngicas –cuenta Steffi Rocchi–. Ellos, mientras tanto, jereían que vivían en un entorno sano!”.

Estas medidas preventivas, combinadas con los avances en el diagnóstico y la eficacia de los medicamentos antifúngicos azólicos permitieron una contención relativa de las muertes vinculadas con las infecciones fúngicas en los servicios de hematología y terapia intensiva: menos de diez mil entre 2001 y 2011, según las cifras de la PMSI. “Sin embargo, siguen constituyendo una amenaza debido a su fuerte letalidad y a la aparición de ciertos hongos muy resistentes” advierte Lanternier. Desde hace unos veinte años, las prácticas agrícolas intensivas –sobre todo en la horticultura– generaron fenómenos de resistencia preocupantes y amenazan la eficacia de los antifúngicos azólicos.

Resistencia creciente

Hasta la década de 2000, la principal resistencia de los hongos a los fungicidas médicos se debía a la exposición prolongada a estos fármacos –la farmacoresistencia también conocida en el campo de los antibióticos–. Pero los científicos constatan ahora otro tipo de resistencia, llamada “medioambiental”, generada por la exposición de los hongos patógenos a los fungicidas agrícolas, hongos que, al transmitirse después a los humanos, provocan situaciones de fracaso terapéutico. “La densificación de los cultivos, la utilización de variedades más productivas, de crecimiento más rápido y, por lo tanto, más frágiles, y la valoración estética de los productos provocaron un aumento masivo de la fumigación con fungicidas y, por lo tanto, de las resistencias”, explica Sylvie Colas, vocera de la Confederación Campesina. Si la silvicultura, la vid y los cereales se ven especialmente afectados, el sector hortícola se presenta en general como el campeón del desarrollo de cepas resistentes. “En este sector se utilizan muchos más pesticidas que en otros tipos de cultivos debido a que hay normas menos estrictas que para los productos comestibles, y a que la apariencia de las flores determina su comercialización”, precisa Patrice Le Pape, profesor de parasitología y micología médica en la Universidad de Nantes. Apunta también a los métodos utilizados para almacenar los desechos biológicos –cada año se podan las plantas para permitir el desarrollo de los bulbos– o el arado más frecuente de los campos. Son prácticas que, todas, facilitan el desarrollo de este tipo de hongos.

“En Holanda, casi el 20% de las cepas de *Aspergillus fumigatus* [el hongo responsable de la aspergilosis invasiva] detectadas en nuestros pacientes presentan ahora resistencias ambientales, lo que ha llevado incluso a los médicos a dejar de utilizar fungicidas azólicos como primer tratamiento”, se lamenta Paul Verweij, profesor de micología del Centro Médico Radboud de Nímega (Países Bajos) y autor de los primeros estudios que documentan esta resistencia cruzada entre fungicidas y medicamentos antifúngicos. Estas cepas resistentes de *Aspergillus*, que provienen particularmente del cultivo intensivo de tulipanes, son exportadas después a todo el mundo. En 2019, un estudio realizado por el Hospital Universitario de Besançon demostró que los tulipanes que estaban en la terraza del hospital eran una fuente de difusión de cepas resistentes a los azoles (4). “De las sesenta y nue-

ve muestras que se aislaron de *Aspergillus fumigatus* resistentes (...) vinculadas con el uso de fungicidas en el medio ambiente, cincuenta y nueve procedían de macetas de tulipanes importadas de los Países Bajos, cinco de la tierra de árboles cultivados en macetas y cinco de los pasillos del hospital”, informan los autores. En Francia, estos casos de resistencia aumentaron fuertemente en los últimos años, como constató el CNRMA: de los aproximadamente quinientos casos de aspergilosis invasiva registrados en 2023 por el Instituto Pasteur, el 9% de las cepas de *Aspergillus fumigatus* era resistente a los antifúngicos azólicos. “Sólo hay cuatro clases de antifúngicos médicos, y los otros tres son menos eficaces o más tóxicos para los pacientes. Si perdemos la ventaja de los fungicidas azólicos, todo el modelo de lucha contra las infecciones fúngicas invasivas corre el riesgo de derrumbarse”, alerta Millon.

En efecto, los casos de resistencia aumentan considerablemente la tasa de mortalidad de las IFI. “Estas infecciones son muy rápidas –sigue explicando–. Los cuatro o cinco días que hacen falta para detectar si la cepa es resistente y después administrar el fungicida alternativo permiten en general que el hongo se desarrolle en el pulmón y asfixie al paciente, o que penetre en los vasos sanguíneos e invada el sistema circulatorio”. Esta tardanza no perdona. “Cuando se diagnostica una aspergilosis invasiva, la tasa de mortalidad suele pasar del 40%, cuando la cepa no es resistente, al 90% cuando sí lo es”, concluye. Además, los fungicidas alternativos a los azoles administrados por vía intravenosa implican muchos efectos secundarios nocivos. “Las células de los hongos presentan enormes similitudes con las humanas –explica Verweij–. Por eso, cuando queremos destruirlas, tenemos que administrar tratamientos muy tóxicos para los pacientes”. Comprender estos obstáculos a las terapias médicas exige tratar el problema en su origen.

Posibles salidas

A unos cien kilómetros de Bollenstreek, la granja de los Huiberts se sitúa más bien al norte de los Países Bajos. Cielo bajo, viento húmedo y lluvia glacial: en esta tarde de invierno, todo parece detenido. En su patio embarrado, John Huiberts nos recibe con su overol de trabajo, recién bajado de su tractor. Este discreto horticultor acepta reunirse con nosotros para hablarnos de su conversión a la agricultura biológica. “Hace diez años, mi hija se enfermó de encefalitis aguda –nos cuenta–. Los médicos barajaron la posibilidad de que fuera por exposición a pesticidas”. La causalidad sigue siendo difícil de establecer, aunque los primeros estudios sugieren que se podría culpar a los pesticidas del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson. Pero la semilla de la duda ya estaba sembrada y la pareja decidió cambiar de rumbo. “Tuviimos que cambiar de mentalidad, porque el uso de pesticidas estaba anclado en nuestras prácticas, y los primeros años fueron muy duros –cuenta Huiberts–. Pero hoy, los hongos ya no son un problema para nosotros: en lugar de limitarnos a alimentar únicamente a la planta, la floricultura ecológica alimenta el suelo, y un suelo en buen estado de salud no necesita fungicidas”.

¿Es suficiente lo ecológico para reducir significativamente la resistencia? En Besançon, el equipo de Millon hizo un experimento y pidió que se sustituyeran los canteiros de tulipanes convencionales del hospital

por bulbos provenientes de la agricultura ecológica. Un año después, la tasa de cepas resistentes había bajado del 71% al 3%. Sin embargo, migrar hacia la agricultura ecológica sigue siendo difícil cuando priman las lógicas mercantiles propias de la agricultura intensiva, sobre todo en los Países Bajos, donde casi el 80% de los bulbos producidos están destinados a la exportación. “Las explotaciones convencionales producen bulbos más grandes y baratos, por lo que exportan más cantidad, y esto genera más impuestos –resume Huiberts–. Políticamente hablando, son las que tienen el viento a favor”.

Los especialistas también proponen una mejor regulación del uso de pesticidas a escala europea. El 30 de enero de 2025, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) publicó, junto con otras cuatro agencias, un informe en el que recomendaba agregar “nuevas obligaciones en los procesos de aprobación y autorización de fungicidas azólicos dentro de la Unión Europea”. “Si no vamos a prohibir los fungicidas en su totalidad, al menos deberíamos preservar una clase de moléculas para uso médico, y garantizar que no se vuelvan ineficaces por su uso en la agricultura”, argumenta Millon. Pero estas medidas chocan contra la gran porosidad de los mundos de la investigación médica y la agroquímica. Bayer, el gigante alemán de la industria farmacéutica y de la agroquímica, por ejemplo, produce a la vez fungicidas agrícolas azólicos (como el ProSaro) y antifúngicos médicos (como el Fluconazol).

Las resistencias de los hongos que arruinan los cultivos, también en aumento, hacen que la industria fitosanitaria se lance a una carrera para renovar las moléculas antifúngicas. La Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos acaba de autorizar el uso en la agricultura de una nueva clase de molécula recién desarrollada, a pesar de que un estudio de 2024 demostró que el uso de ipflufenquin en el campo generaba resistencias a su versión médica, el olorofim (5). La falta de transparencia de esta industria también dificulta su control. “Ni siquiera los agricultores saben lo que pulverizan –señala Verweij–. Tenemos datos sobre los productos vendidos, pero no hay ningún registro preciso de los productos químicos utilizados”. Y la dificultad de probar los vínculos causales entre productos fitosanitarios específicos y los fenómenos de resistencia parece dejar a la industria de los pesticidas días prometedores. El 6 de febrero de 2025, la Presidenta de la Comisión Europea, Ursula von der Leyen, retiró una propuesta de reglamentación del uso sostenible de pesticidas. Elemento central del Pacto Verde para Europa, este proyecto apuntaba a reducir a la mitad el uso de pesticidas dentro la Unión Europea de acá a 2030. ■

1. “Industrie florale des Pays-Bas. Analyse de la taille et de la part. Tendances et prévisions de croissance (2024-2029)”, www.mordorintelligence.com
 2. Simon Pierreffe, “Les champignons. Amis ou ennemis”, *Insermé magazine*, N° 62, Paris, septiembre de 2024.
 3. “Candida auris”, US Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov
 4. Chloé Godeau et al., “Azole-resistant *Aspergillus fumigatus* in the hospital: Surveillance from flower beds to corridors”, *American Journal of Infection Control*, Vol. 6, N° 48, Arlington, junio de 2020.
 5. Mike Birch et al., “*Aspergillus fumigatus* strains that evolve resistance to the agrochemical fungicide ipflufenquin in vitro are also resistant to olorofim”, *Nature Microbiology*, N° 9, Vol. 1, Londres, 2024.