

Artículo de revisión

Pneumocystis y su interacción con la microbiota y el microbioma pulmonar: una revisión narrativa integrativa

Enrique J. Calderón^{a,b,c*}, Yaxsier de Armas^{d,e}, María Mercedes Panizo^f, Vicente Friaza^{b,c}

^aDepartamento de Medicina. Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España. ^cInstituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla, Sevilla, España. ^dDepartamento de Diagnóstico de Microbiología Clínica. Departamento de Anatomía Patología, Centro Hospitalario del Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri", La Habana, Cuba. ^eDepartamento de Microbiología y Patología. Instituto de Patología Infecciosa y Experimental "Francisco Ruiz Sánchez". Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México. ^fCátedra de Epidemiología, Departamento de Salud Pública, Escuela de Bioanálisis "Dr. Rafael Rangel", Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

Recibido 19 de octubre de 2025; aceptado 23 de noviembre de 2025

<https://doi.org/10.69833/RSVM.2025.45.2.11>

Resumen: El pulmón, tradicionalmente considerado un órgano estéril, se reconoce hoy como un ecosistema microbiano complejo que alberga una microbiota diversa con funciones estructurales e inmunomoduladoras. En este contexto, *Pneumocystis jirovecii* un hongo oportunista atípico históricamente asociado con infecciones en pacientes inmunocomprometidos, ha emergido como un posible modulador del microbioma pulmonar, incluso en individuos inmunocompetentes. Esta revisión narrativa integrativa analiza la evidencia disponible sobre la interacción entre *Pneumocystis*, la microbiota y el microbioma pulmonar. Se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos biomédicas internacionales hasta septiembre de 2025, seleccionando estudios originales relevantes. Los hallazgos indican que la infección o colonización por *Pneumocystis* se asocia con una reducción de la diversidad microbiana pulmonar y una reorganización de la comunidad microbiana. Funcionalmente se observan alteraciones en importantes rutas metabólicas. En conjunto, los resultados sugieren que *P. jirovecii* podría actuar como modulador inmunometabólico y del ecosistema del microbioma pulmonar. Se propone avanzar hacia estudios multiómicos integrados que permitan establecer relaciones causales y evaluar el potencial diagnóstico y terapéutico de esta interacción en enfermedades respiratorias crónicas e infecciones oportunistas.

Palabras clave: *Pneumocystis*, microbiota pulmonar, microbioma pulmonar, disbiosis, ecología microbiana.

Pneumocystis and its interaction with the lung microbiota and microbiome: an integrative narrative review

Abstract: The lung, traditionally considered a sterile organ, is now recognized as a complex microbial ecosystem harboring a diverse microbiota with structural and immunomodulatory functions. In this context, *Pneumocystis jirovecii*, an atypical opportunistic fungus historically associated with infections in immunocompromised patients, has emerged as a potential modulator of the lung microbiome, even in immunocompetent individuals. This integrative narrative review analyzes the available evidence on the interaction between *Pneumocystis*, the microbiota, and the lung microbiome. A systematic search of international biomedical databases was conducted up to September 2025, selecting relevant original studies. The findings indicate that *Pneumocystis* infection or colonization is associated with a reduction in lung microbial diversity and a reorganization of the microbial community. At the functional level, alterations in important metabolic pathways are observed. Taken together, the results suggest that *P. jirovecii* could act as an ecological and immune-metabolic modulator of the lung microbiome. We propose moving toward integrated multi-omic studies to establish causal relationships and evaluate the diagnostic and therapeutic potential of this interaction in chronic respiratory diseases and opportunistic infections.

Keywords: *Pneumocystis*, lung microbiota, lung microbiome, dysbiosis, microbial ecology.

* Correspondencia:
E-mail: ecalderon@us.es
ORCID: 0000-0002-3166-5086

Introducción

Los avances en secuenciación de nueva generación (NGS, por sus siglas en inglés) han transformado la comprensión del pulmón, revelándolo como un ecosistema microbiano activo y funcional. En este contexto, los conceptos de microbiota y microbioma pulmonar adquieren relevancia, aunque a veces se utilicen de manera indistinta. La microbiota pulmonar se define como el conjunto de microorganismos vivos que habitan el tracto respiratorio, mientras que el microbioma incluye el total de sus genes, funciones y metabolitos [1]. El equilibrio de este ecosistema resulta fundamental para la homeostasis respiratoria. Alteraciones en su composición o función, denominadas disbiosis, se asocian con enfermedades como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma o fibrosis pulmonar idiopática [2]. En este marco, *Pneumocystis jirovecii*, un hongo atípico, tradicionalmente vinculado a la neumonía en inmunocomprometidos, cobra interés como potencial modulador del microbioma pulmonar, incluso en individuos inmunocompetentes. Comprender las interacciones entre *Pneumocystis* y la microbiota pulmonar podría ofrecer nuevas perspectivas sobre los mecanismos de inflamación, colonización y susceptibilidad a enfermedades respiratorias.

Aunque múltiples estudios han descrito la composición y función del microbioma pulmonar, la influencia específica que pudiera tener la presencia de *Pneumocystis* en dicho ecosistema está escasamente concretada [3,4]. La colonización o infección subclínica por este hongo podría alterar la estructura microbiana y desencadenar respuestas inmunológicas persistentes, favoreciendo la inflamación crónica [5]. Sin embargo, la evidencia es fragmentaria y carece de un análisis integrador que vincule los aspectos estructurales, funcionales e inmunológicos de esta interacción. Por ello, resulta necesario sintetizar críticamente la información disponible y proponer un marco conceptual que unifique las observaciones ecológicas, genómicas e inmunológicas relacionadas con *P. jirovecii* y el microbioma pulmonar, lo que constituye el objetivo de esta revisión.

Materiales y métodos

Se efectuó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos hasta septiembre de 2025, utilizando como palabras clave: *Pneumocystis* y microbiota o microbioma. Se incluyeron estudios originales y series de casos que abordaran la relación entre *Pneumocystis* y la microbiota o el microbioma pulmonar. Se excluyeron estudios sin datos sobre la composición de la microbiota, editoriales y

comunicaciones breves o artículos sin acceso al texto completo. Los hallazgos se agruparon en tres categorías: estudios en niños, estudios en pacientes adultos con neumonía por *Pneumocystis* (PcP) y en pacientes adultos con colonización por *Pneumocystis*, efectuándose una síntesis narrativa de los resultados, destacando tendencias y limitaciones metodológicas.

Resultados y análisis del tema

Interrelación entre *Pneumocystis jirovecii* y el microbioma pulmonar en niños

La demostración de la capacidad de *P. jirovecii* de transmitirse verticalmente vía transplacentaria ha suscitado el interés por conocer que implicaciones podría tener esta primoinfección [6]. En este sentido, estudios recientes han evidenciado una asociación entre la infección primaria por *P. jirovecii* en recién nacidos prematuros y el desarrollo de síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN) por una parte, y displasia broncopulmonar por otra, las dos principales causas de morbimortalidad en recién nacidos prematuros [7,8].

Para dilucidar el posible papel de otros hongos en el desarrollo de estas alteraciones, recientemente se llevó a cabo un estudio que analizó por primera vez la microbiota de las vías respiratorias en recién nacidos a término y pretérmino, con y sin SDRN, para explorar su posible relación con la patología respiratoria neonatal. Se estudiaron 39 neonatos (26 pretérmino y 13 a término), mediante PCR para identificar *P. jirovecii* y secuenciación del espaciador ITS ribosomal para el resto de hongos, a partir de aspirados nasofaríngeos tomados al nacer. Los resultados mostraron que el filo Ascomycota era el más frecuente (89,7 %), con *Cladosporium* como género predominante, seguido de *Candida* y *Malassezia* en menor proporción. Aunque no se hallaron diferencias significativas en la composición fúngica entre los grupos con y sin SDRN, resultó relevante que *P. jirovecii* y *Candida sake* se detectaran exclusivamente en neonatos pretérmino, lo que sugiere un posible vínculo con el riesgo de prematuridad y alteraciones del desarrollo pulmonar. Los autores plantearon que la presencia de ciertos hongos oportunistas podría contribuir a un microambiente inflamatorio que altere la colonización bacteriana y favorezca complicaciones respiratorias tempranas [9].

En esta línea, un reciente estudio investigó el microbioma pulmonar en lactantes durante el primer año de vida, utilizando tejido pulmonar obtenido de 53 autopsias forenses de niños aparentemente sanos sin enfermedad constatada. Mediante NGS utilizando las regiones 16S rRNA (bacterias) e ITS (hongos), los autores describieron

una gran variabilidad interindividual y un conjunto limitado de géneros microbianos que constituyen el núcleo estable del microbioma respiratorio, entre ellos *Streptococcus*, *Veillonella*, *Haemophilus* y los hongos *Candida*, *Aspergillus* y *Pneumocystis*. Se observó un cambio dinámico en la composición microbiana entre los 2 y 4 meses de edad, periodo considerado una “ventana crítica” de maduración del microbioma pulmonar. En esta etapa, la colonización asintomática por *P. jirovecii* alcanzó su máxima prevalencia y se asoció con alteraciones significativas en la estructura del microbioma y, en menor grado, del microbioma bacteriano. La presencia y carga de *Pneumocystis* se correlacionaron con un aumento de *Yarrowia lipolytica* y *Lactobacillus johnsonii*, y con una disminución de los géneros *Aspergillus* y *Cladosporium*, lo que sugiere un papel ecológico modulador de este hongo durante la colonización pulmonar temprana. Además, los autores plantearon que *P. jirovecii* podría inducir respuestas inmunes locales tipo Th2 y activar vías innatas (NF-κB, STAT6), afectando la homeostasis mucosa y el ensamblaje del ecosistema microbiano respiratorio. En conjunto, este trabajo propuso que *P. jirovecii* actúa como un “motor ecológico” temprano, capaz de influir en el equilibrio microbiano y, potencialmente, en la salud respiratoria futura de los niños [10].

Por último, el estudio mediante NGS de la composición microbiana presente en lavados broncoalveolares, de 126 niños con neumonía grave ingresados en unidades de cuidados intensivos (UCI), mostró una amplia diversidad microbiana, incluyendo bacterias, virus, hongos y protozoos potencialmente patógenos. Se observó que la abundancia bacteriana se correlacionó positivamente con los niveles séricos de marcadores inflamatorios (Interleucina-6, proteína C reactiva, procalcitonina), y que especies como *Pseudomonas aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* se asociaron con una mayor gravedad. El estudio reveló coinfecciones virales y fúngicas frecuentes -entre ellas virus de *Epstein-Barr*, *Cytomegalovirus*, *Aspergillus fumigatus* y *P. jirovecii*-, especialmente en pacientes inmunodeprimidos o con sepsis. La presencia de *Pneumocystis* se correlacionó significativamente con mayor mortalidad y gravedad de la neumonía, lo que sugiere su papel como patógeno oportunitista y modulador del microbioma pulmonar en estados críticos [11]. En este sentido, en otro estudio que analizó la presencia de ácido nucleico microbiano libre de células, mediante NGS en la sangre de niños con sepsis, se identificó la presencia de *P. jirovecii* con una correlación directa entre su abundancia y el grado de inmunodepresión e inversa con los niveles de leucocitos [12].

Microbioma pulmonar en adultos con neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

La neumonía causada por PcP continúa representando un problema frecuente, con una alta morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos, lo que justifica el interés en dilucidar los mecanismos exactos de su patogénesis [13]. En este contexto, el estudio de la microbiota pulmonar surge como un componente fundamental para desentrañar cómo las comunidades microbianas residentes influyen en la susceptibilidad y progresión de la enfermedad. Por otra parte, el concepto emergente del “eje intestino-pulmón”, que postula una comunicación bidireccional entre los microbiomas de ambos órganos, añade una capa de complejidad y una nueva perspectiva desde la cual abordar la disbiosis asociada a patologías respiratorias [1,2].

En un estudio, con pacientes críticos ingresados en UCI intubados y con ventilación mecánica, los autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las métricas de diversidad alfa ni beta que analizaron entre los pacientes con PcP y sin PcP. Tampoco se logró identificar una firma taxonómica asociada a la PcP. Los filos dominantes, Firmicutes y Proteobacteria, fueron similares en los pacientes con y sin PcP. Esto sugirió que, en este colectivo heterogéneo, la PcP no se asociaba con un cambio detectable en la estructura general de la comunidad microbiana pulmonar [14].

Sin embargo, en marcado contraste, otro estudio, en este caso en pacientes receptores de trasplante pulmonar, sí detectó alteraciones significativas. Aunque la diversidad alfa no mostró diferencias estadísticamente significativas, el análisis de diversidad beta reveló que la composición de la microbiota era significativamente distinta en pacientes con PcP, en comparación con los pacientes colonizados por *Pneumocystis* y los controles. En concreto, encontró una huella microbiana distintiva en los pacientes con PcP con aumento de *Phreatobacter oligotrophus* y *Pseudomonas balearica*, y una correlación negativa entre la abundancia de *P. jirovecii* y 10 especies bacterianas enriquecidas en el grupo control, como *Acinetobacter venetianus* y *Pseudomonas guariconensis*, sugiriendo un posible antagonismo por parte de una microbiota comensal sana. Notablemente, el grupo de pacientes con PcP mostró una mayor dispersión en la composición comunitaria, sugiriendo una pérdida de estabilidad ecológica [15].

En otro estudio que comparó la composición microbiana en muestras de lavado broncoalveolar, de pacientes con infección pulmonar por *P. jirovecii* con y sin infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), se evidenció que los pacientes VIH-positivos presentaban una microbiota más diversa y eran significativamente más propensos a tener coinfecciones virales, causadas por virus herpes. En cambio, los pacientes VIH-negativos mostraron una mayor prevalencia de coinfecciones bacterianas, y aunque su carga microbiana era menor, su pronóstico clínico fue peor, lo que sugiere que la gravedad de la

enfermedad está más influenciada por la desregulación de la respuesta inmunitaria del huésped que por la simple carga microbiana [16].

Por último, el trabajo de Zhu *et al.* aportó una perspectiva sistémica, al analizar simultáneamente el microbioma del intestino y del pulmón en pacientes con infección por el VIH con y sin PCP, y en controles sin infección VIH [17]. El hallazgo más llamativo fue el drástico incremento en el número de especies bacterianas compartidas entre el lavado broncoalveolar y las heces, a medida que empeoraba la situación clínica de los sujetos: de solo 8 en controles sanos, a 109 en pacientes con infección VIH pero sin PCP, y 228 en pacientes con infección VIH y PCP, lo que sugiere una ruptura progresiva de la barrera intestinal y una translocación microbiana masiva hacia los pulmones [17].

En síntesis, los hallazgos taxonómicos se presentan como una jerarquía de evidencia. La ausencia de un patrón claro de la microbiota en el estudio de Kehrmann *et al.*, limitado por su cohorte heterogénea y su método de secuenciación del *gen16S* (regiones V3/V4), pudo deberse a una falta de poder estadístico para detectar un patrón que fue posteriormente descubierto por el enfoque más sensible y específico de Lian *et al.*, con secuenciación metagenómica por NGS [14,15]. El estudio de Zhu *et al.*, añadió una capa de complejidad, sugiriendo que el origen de este patrón podría ser, al menos en parte, extrapulmonar, originándose en el intestino [17].

Microbioma pulmonar en sujetos colonizados por *Pneumocystis jirovecii*

La inmunodeficiencia progresiva causada por el VIH altera drásticamente el entorno pulmonar, debilitando las defensas locales y sistémicas. Esta alteración crea un nicho ecológico permisivo para la colonización y proliferación de una amplia gama de microorganismos oportunistas, que raramente causarían enfermedad en un huésped inmunocompetente [16,18]. La caracterización precisa de este microbioma alterado es esencial, no solo para comprender la patogénesis de las complicaciones pulmonares, que son una causa principal de morbilidad y mortalidad en esta población, sino también para guiar un manejo clínico más preciso y eficaz [18].

Los estudios basados en NGS revelan una disbiosis marcada en los pulmones de los pacientes con infección VIH. En un trabajo que comparó la composición microbiana del tracto respiratorio inferior en pacientes con infección VIH, en relación con el estado inmunitario del huésped medido por los niveles de células CD4, se observó que, a medida que el número de células CD4 disminuye, la diversidad bacteriana total se reduce, mientras que la diversidad y el número de especies fúngicas aumentan, lo que sugiere un vínculo directo entre la pérdida de la

función inmunitaria y las alteraciones en el microbioma pulmonar. Específicamente, se observó un aumento significativo en hongos patógenos comunes, como *Pneumocystis* y *Candida*, lo que enfatiza que los cambios en la microbiota están asociados con la inmunosupresión [19].

En este sentido, en el estudio de Tan *et al.*, se comprobó que la terapia antirretroviral se asociaba con una reducción de patógenos oportunistas específicos, como *Tropheryma whipplei* y los mencionados hongos, así como Citomegalovirus (CMV), lo que subraya la influencia de la reconstitución inmunitaria producida por el tratamiento antirretroviral en el microbioma pulmonar, y ofrece información valiosa para un diagnóstico y tratamiento más tempranos en individuos con infección por el VIH [18].

En esta misma línea, otro estudio realizado en receptores de trasplantes de órganos sólidos que padecían infecciones respiratorias, reveló que la presencia de CMV, el virus más común detectado en estos pacientes, se asociaba significativamente con un aumento de la mortalidad, incluso cuando los virus no eran la causa principal de la infección. Su presencia se interpretó como un marcador de mal pronóstico sugiriéndose, aunque no se analizaron pruebas inmunológicas, que podría indicar una peor situación inmunitaria de los pacientes. Además, el estudio mostró que la presencia de CMV alteraba drásticamente la composición microbiana pulmonar, destacando un alto grado de coinfección con *P. jirovecii* [20].

En un estudio, que comparó específicamente la microbiota pulmonar en pacientes con infección VIH con y sin EPOC, se comprobó que existían diferencias en su composición, pero en ambos grupos *P. jirovecii* se encontraba sobrerepresentado en comparación con los sujetos sin infección VIH, planteándose que *Pneumocystis* podría contribuir al desarrollo de EPOC en pacientes con VIH, al estimular la inflamación y la liberación de metaloproteasas de matriz, lo que puede dañar los pulmones [21].

No solo las alteraciones en el sistema inmunitario pueden perturbar la microbiota pulmonar, sino que las alteraciones estructurales o funcionales pulmonares también pueden hacerlo, como se evidencia en el caso de la fibrosis quística (FQ). La investigación en FQ está experimentando un cambio de paradigma, desplazando el foco casi exclusivo sobre el microbioma bacteriano, para reconocer el papel fundamental del microbioma respiratorio. La microbiota fúngica, que abarca desde colonizadores comensales hasta patógenos oportunistas, está siendo reevaluada a medida que nuevas tecnologías revelan su verdadera prevalencia y diversidad [22].

Sin embargo, la información sobre colonización por *Pneumocystis* y microbiota pulmonar en estos pacientes es muy limitada, en parte porque debido a que *Pneumocystis* posee una sola copia de la región del espaciador transcrita

interno (ITS, por sus siglas en inglés) del ADN ribosomal, su detección mediante secuenciación utilizando solo dicha región es poco sensible. Por lo tanto, se requiere añadir al estudio mediante NGS técnicas moleculares específicas y más sensibles, como la PCR anidada, para una detección precisa de la presencia de *Pneumocystis* en la microbiota de estos pacientes. Este es el abordaje empleado por Martínez-Rodríguez *et al.* En este estudio de cohorte se demostró una alta prevalencia de colonización fúngica. Se detectaron hongos en el 66,1 % de las 180 muestras analizadas y en 44 de los 45 pacientes (97,8 %) en al menos una de sus visitas de seguimiento, siendo los dos géneros más frecuentemente identificados *Candida* (27,7 % de las muestras) y *Pneumocystis* (24,4 % de las muestras). Este estudio evidenció también una marcada variabilidad geográfica en la distribución de géneros fúngicos y la naturaleza dinámica de la colonización fúngica. Se observaron múltiples ciclos de aclaramiento y recolonización, donde 25 de los 45 pacientes alternaron entre resultados positivos y negativos para hongos durante el año de seguimiento, aunque 11 pacientes mostraron una colonización crónica, principalmente por *Candida albicans* y *P. jirovecii* [23].

En un estudio de la microbiota pulmonar en pacientes con neumoconiosis, otro tipo de enfermedad pulmonar crónica, también destacó la presencia de *P. jirovecii* como uno de los hongos más detectados en los pacientes con neumoconiosis complicada con infección pulmonar. En este grupo, *Pneumocystis* se detectó en un 35,2 % de los casos, siendo uno de los tres hongos más comunes junto con *Aspergillus flavus* y *Schizophyllum commune*. Además, se observó que los géneros *Malassezia* y *Pneumocystis* tuvieron una mayor presencia en este grupo de pacientes, en comparación con un grupo de sujetos con infección respiratoria sin neumoconiosis, lo que sugiere una posible asociación entre la neumoconiosis y la susceptibilidad a infecciones por estos hongos. Aunque el estudio no profundiza en el impacto clínico específico de *P. jirovecii* en estos pacientes, su detección frecuente en el grupo de pacientes con neumoconiosis sugiere que podría desempeñar un papel relevante en las infecciones pulmonares asociadas a la esta patología [24].

En un estudio de la microbiota pulmonar, realizado mediante PCR acoplada a la electroforesis en gel de gradiente desnaturalizante (PCR-DGGE), en muestras de lavado broncoalveolar de pacientes con neumopatías intersticiales idiopáticas y controles sanos, se evidenció por primera vez la existencia de una relación inversa entre la presencia de *P. jirovecii* y la detección de bacterias que disminuían, tanto en cantidad como en variedad. Este trabajo aportó la primera descripción *in vivo* de una relación de antagonismo entre *P. jirovecii* y la microbiota bacteriana pulmonar, lo que sugiere una dinámica de competencia o exclusión en el microambiente alveolar. Los

resultados de este estudio no solo contribuyeron a caracterizar el microbioma pulmonar en pacientes con neumopatías intersticiales idiopáticas, sino que, de forma más significativa, revelaron una interacción microbiana previamente no descrita *in vivo* [25]. Este hallazgo abre nuevas e importantes vías de investigación para comprender la compleja fisiopatología de las enfermedades pulmonares crónicas.

En esta línea, un reciente estudio, pionero en aplicar un enfoque proteómico para analizar el efecto de la colonización por *P. jirovecii* en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), la forma más frecuente de neumopatía intersticial idiopática, identificó una activación de la vía de la glucólisis/gluconeogénesis en los pacientes con FPI colonizados, frente a un predominio de la ruta metabólica de las pentosas fosfato y la vía de señalización JAK-STAT en los no colonizados, mostrando en ambos grupos un enriquecimiento en procesos relacionados con la respuesta inmune humoral y la señalización mediada por interleucina-12. Estas diferencias sugieren que la colonización por *P. jirovecii* modula activamente el metabolismo celular en el contexto de la FPI, induciendo un fenotipo de reprogramación metabólica hacia la glucólisis [26].

En contraste, la ausencia del hongo se asocia con un perfil metabolómico y de señalización proinflamatorio divergente. Además, en el estudio se observó por primera vez que la vimentina, una proteína implicada en la tumorogénesis, la fibrosis y la respuesta al estrés, estaba subregulada en los sujetos sanos colonizados por *P. jirovecii*, pero marcadamente sobreregulada en todos los pacientes con FPI, independientemente de su estado de colonización [26,27]. La subregulación observada en este estudio en los controles colonizados por *P. jirovecii* sin FPI es análoga a lo comunicado en infecciones por *Plasmodium*, donde el patógeno suprime la vía AKT/GSK-3β/snail, llevando a una disminución de vimentina, pero no había sido descrito previamente en infecciones fúngicas [26,28]. Probablemente en la FPI, la preexistente e intensa señalización profibrótica mantiene esta vía constitutivamente activa, haciendo que el efecto modulador de *Pneumocystis* sea insuficiente para revertir la sobreexpresión de vimentina [28].

Reflexiones finales y perspectivas a futuro

El cuerpo de evidencia disponible permite afirmar que el pulmón no es un órgano estéril, sino un ecosistema microbiano complejo y dinámico en el que interactúan múltiples taxones bacterianos, fúngicos y virales que contribuyen a la homeostasis respiratoria [1]. En este contexto, la escasa evidencia disponible señala a *Pneumocystis* no solo como un patógeno oportunista clásico, sino como un modulador potencial del microbioma

pulmonar, con capacidad para influir tanto en su estructura como en su función, jugando un papel en la patología humana que va más allá del desarrollo de neumonías [29].

Los estudios revisados demostraron que la infección o la colonización por *P. jirovecii* se asocian con alteraciones estructurales del microbioma pulmonar, caracterizadas por una reducción de la diversidad microbiana y un desplazamiento hacia comunidades dominadas por géneros patógenos [10-12,14-25]. En paralelo, se ha documentado una modulación funcional, evidenciada por cambios en rutas metabólicas y perfiles de metabolitos [26]. Estas modificaciones estructurales y funcionales parecen traducirse en una respuesta inmunitaria alterada, con incremento de citocinas proinflamatorias [5].

En conjunto, los hallazgos sugieren que *Pneumocystis* podría desempeñar un papel dual: por un lado, como indicador de disbiosis en enfermedades respiratorias crónicas, y por otro, como agente activo en la reconfiguración del ecosistema pulmonar, capaz de amplificar procesos inflamatorios y contribuir a la progresión de patologías respiratorias subyacentes.

A pesar de los avances alcanzados, el conocimiento actual sobre la relación entre *Pneumocystis* y el microbioma pulmonar sigue siendo limitado y fragmentario. Existen lagunas metodológicas y conceptuales que deben abordarse para avanzar hacia una comprensión más profunda y causal de esta interacción.

En el ámbito de la investigación básica, es prioritario el desarrollo de modelos experimentales *in vivo* e *in vitro* controlados, que permitan diferenciar entre colonización, infección activa y coexistencia ecológica. Los estudios deben incorporar enfoques multi-ómicos integrados (metagenómica, transcriptómica, metabolómica e inmunómica) para capturar de manera global las interacciones entre *Pneumocystis*, el huésped y la comunidad microbiana pulmonar. Además, se requiere estandarizar los protocolos de muestreo y análisis molecular, para evitar sesgos derivados de la baja biomasa pulmonar y la contaminación orofaríngea, factores que históricamente han limitado la reproducibilidad de los estudios respiratorios.

Desde el punto de vista clínico, la integración del análisis del microbioma pulmonar en la práctica médica podría ofrecer nuevas herramientas diagnósticas y pronósticas [30]. La detección temprana de disbiosis asociada a *Pneumocystis* podría servir como biomarcador de riesgo para exacerbaciones en pacientes con EPOC, fibrosis pulmonar o inmunosupresión. Asimismo, la modulación del microbioma, mediante intervenciones dirigidas -como probióticos, prebióticos o terapias antimicrobianas selectivas-, representa una estrategia terapéutica emergente que merece evaluación en ensayos clínicos controlados.

En términos globales, la comprensión de cómo *Pneumocystis* interactúa con el microbioma pulmonar

invita a un cambio de paradigma: pasar de una visión centrada en la infección aislada hacia un modelo eco-inmunológico, en el que el equilibrio entre microorganismos, huésped y microambiente determine la salud o la enfermedad pulmonar. El desafío futuro radica en integrar la ecología microbiana, la inmunología y la medicina traslacional para desarrollar nuevas estrategias de diagnóstico, prevención y tratamiento que consideren al pulmón como un ecosistema interdependiente, donde *Pneumocystis* no es un actor marginal, sino un elemento que puede ser clave en la red microbiana que define la homeostasis respiratoria humana.

Conflictos de interés

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés. María Mercedes Panizo es miembro de la Comisión Editora de Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología; la Revista ha aplicado su procedimiento editorial establecido con objeto de garantizar que el manuscrito fuera tratado con imparcialidad.

Financiamiento

Este trabajo forma parte del proyecto financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) [AC23_2/00027], con cofinanciación del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER).

Agradecimientos

Este artículo se integra en el programa de trabajo de la Acción COST “Delve-into-*Pneumocystis*” CA23142, apoyada por COST (*European Cooperation in Science and Technology*) y financiada por la Unión Europea.

Referencias

1. Berg G, Rybakova D, Fischer D, Cernava T, Vergès MC, Charles T, et al. Microbiome definition revisited: old concepts and new challenges. *Microbiome*. 2020; 8:103. DOI: [10.1186/s40168-020-00905-x](https://doi.org/10.1186/s40168-020-00905-x)
2. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2022; 7:135. DOI: [10.1038/s41392-022-00974-4](https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4)
3. Zhao L, Luo JL, Ali MK, Spiekerkoetter E, Nicolls MR. The human respiratory microbiome: Current understandings and future directions. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2023; 68:245-255. DOI: [10.1165/rcmb.2022-0208TR](https://doi.org/10.1165/rcmb.2022-0208TR)
4. Avalos-Fernandez M, Alin T, Métayer C, Thiébaut R, Enaud R, Delhaes L. The respiratory microbiota

- alpha-diversity in chronic lung diseases: first systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022; 23:214. DOI: [10.1186/s12931-022-02132-4](https://doi.org/10.1186/s12931-022-02132-4)
5. Calderón EJ, Rivero L, Respaldiza N, Morilla R, Montes-Cano MA, Friaza V, et al. Systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease who are colonized with *Pneumocystis jirovecii*. *Clin Infect Dis.* 2007; 45:e17-9. DOI: [10.1086/518989](https://doi.org/10.1086/518989)
 6. Montes-Cano MA, Chabe M, Fontillon-Alberdi M, de la Horra C, Respaldiza N, Medrano FJ, et al. Vertical transmission of *Pneumocystis jirovecii* in humans. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15:125-7. DOI: [10.3201/eid1501.080242](https://doi.org/10.3201/eid1501.080242)
 7. Rojas P, Friaza V, García E, de la Horra C, Vargas SL, Calderón EJ, Pavón A. Early acquisition of *Pneumocystis jirovecii* colonization and potential association with respiratory distress syndrome in preterm newborn infants. *Clin Infect Dis.* 2017; 65:976-81. DOI: [10.1093/cid/cix454](https://doi.org/10.1093/cid/cix454)
 8. Szydłowicz M, Królak-Olejnik B, Vargas SL, Zajączkowska Ż, Paluszyńska D, Szczygieł A, Matos O, Hendrich AB, Kicia M. *Pneumocystis jirovecii* colonization in preterm newborns with respiratory distress syndrome. *J Infect Dis.* 2022; 225:1807-10. DOI: [10.1093/infdis/jiab209](https://doi.org/10.1093/infdis/jiab209)
 9. Friaza V, Rojas P, de la Horra C, García E, Morilla R, Pavón A, et al. Fungal microbiota in newborn infants with and without respiratory distress syndrome. *PLoS One.* 2024; 19: e0302027. DOI: [10.1371/journal.pone.0302027](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0302027)
 10. Magne F, Ruiz-Ruiz S, Pérez-Brocal V, Ponce CA, Bustamante R, Martin VS, et al. *Pneumocystis jirovecii* is a potential pivotal ecological driver contributing to shifts in microbial equilibrium during the early-life lower airway microbiome assembly. *Commun Biol.* 2025; 8:609. DOI: [10.1038/s42003-025-07810-9](https://doi.org/10.1038/s42003-025-07810-9)
 11. Zhang C, Liu T, Wang Y, Chen W, Liu J, Tao J, et al. Metagenomic next-generation sequencing of bronchoalveolar lavage fluid from children with severe pneumonia in pediatric intensive care unit. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13:1082925. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1082925](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1082925)
 12. Yan G, Liu J, Chen W, Chen Y, Cheng Y, Tao J, et al. Metagenomic next-generation sequencing of bloodstream microbial cell-free nucleic acid in children with suspected sepsis in pediatric intensive care unit. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11:665226. DOI: [10.3389/fcimb.2021.665226](https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665226)
 13. Panizo MM, Ferrara G, García N, Moreno X, Navas T, Calderón E, et al. Diagnosis, burden and mortality of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in Venezuela. *Curr Fungal Infect Rep.* 2020; 14:29-39. DOI: [10.1007/s12281-020-00377-4](https://doi.org/10.1007/s12281-020-00377-4)
 14. Kehrmann J, Veckollar B, Schmidt D, Schildgen O, Schildgen V, Wagner N, et al. The lung microbiome in patients with pneumocystosis. *BMC Pulm Med.* 2017; 17:170. DOI: [10.1186/s12890-017-0512-5](https://doi.org/10.1186/s12890-017-0512-5)
 15. Lian Q, Song X, Yang J, Wang L, Xu P, Wang X, et al. Alterations of lung microbiota in lung transplant recipients with *Pneumocystis jirovecii* pneumonia. *Respir Res.* 2024; 25:125. DOI: [10.1186/s12931-024-02755-9](https://doi.org/10.1186/s12931-024-02755-9)
 16. Zhang CR, Wang M, Wang L, Liu L, Shen YD, Chen RF, et al. Differential composition of the pulmonary microbiome in HIV-positive versus HIV-negative patients with *Pneumocystis jirovecii*. *PLoS One.* 2025; 20:e0334220. DOI: [10.1371/journal.pone.0334220](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0334220)
 17. Zhu M, Liu S, Zhao C, Shi J, Li C, Ling S, et al. Alterations in the gut microbiota of AIDS patients with *Pneumocystis* pneumonia and correlations with the lung microbiota. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:1033427. DOI: [10.3389/fcimb.2022.1033427](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.1033427)
 18. Tan Y, Chen Z, Zeng Z, Wu S, Liu J, Zou S, et al. Microbiomes detected by bronchoalveolar lavage fluid metagenomic next-generation sequencing among HIV-infected and uninfected patients with pulmonary infection. *Microbiol Spectr.* 2023; 11:e0000523. DOI: [10.1128/spectrum.00005-23](https://doi.org/10.1128/spectrum.00005-23)
 19. Chen Z, Tian Y, Wang Y, Zhao H, Chen C, Zhang F. Profile of the lower respiratory tract microbiome in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome and lung disease. *Front Microbiol.* 2022; 13:888996. DOI: [10.3389/fmicb.2022.888996](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.888996)
 20. Pan L, Wu F, Cai Q, Xu Z, Hu H, Tang T, et al. Whole genome profiling of lung microbiome in solid organ transplant recipients reveals virus involved microecology may worsen prognosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12:863399. DOI: [10.3389/fcimb.2022.863399](https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.863399)
 21. Cui L, Lucht L, Tipton L, Rogers MB, Fitch A, Kessinger C, et al. Topographic diversity of the respiratory tract mycobiome and alteration in HIV and lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191:932-42. DOI: [10.1164/rccm.201409-1583OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201409-1583OC)
 22. Angebault C, Botterel F. Metagenomics applied to the respiratory mycobiome in cystic fibrosis. *Mycopathologia.* 2024; 189:82. DOI: [10.1007/s11046-024-00887-6](https://doi.org/10.1007/s11046-024-00887-6)
 23. Martínez-Rodríguez S, Friaza V, Girón-Moreno RM, Gallego EQ, Salcedo-Posadas A, Figuerola-Mulet J, et al. Fungal microbiota dynamics and its geographic, age and gender variability in patients with cystic

- fibrosis. Clin Microbiol Infect. 2023; 29: 539.e1-539.e7. DOI: [10.1016/j.cmi.2022.11.001](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.11.001)
24. Yuan X, Xie L, Shi Z, Zhou M. Application of mNGS in the study of pulmonary microbiome in pneumoconiosis complicated with pulmonary infection patients and exploration of potential biomarkers. Front Cell Infect Microbiol. 2023; 13:1200157. DOI: [10.3389/fcimb.2023.1200157](https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1200157)
25. Friaza V, la Horra Cd, Rodríguez-Domínguez MJ, Martín-Juan J, Cantón R, Calderón EJ, Del Campo R. Metagenomic analysis of bronchoalveolar lavage samples from patients with idiopathic interstitial pneumonia and its antagonistic relation with *Pneumocystis jirovecii* colonization. J Microbiol Methods. 2010; 82:98-101. DOI: [10.1016/j.mimet.2010.03.026](https://doi.org/10.1016/j.mimet.2010.03.026)
26. Carmona-Pírez J, Salsoso R, Charpentier E, Olmedo C, Medrano FJ, Román L, et al. Proteomic approach to study the effect of *Pneumocystis jirovecii* colonization in idiopathic pulmonary fibrosis. J Fungi (Basel). 2025; 11:102. DOI: [10.3390/jof11020102](https://doi.org/10.3390/jof11020102)
27. González-Jiménez P, Duarte S, Martínez AE, Navarro-Carrasco E, Lalioti V, Pajares MA, Pérez-Sala D. Vimentin single cysteine residue acts as a tunable sensor for network organization and as a key for actin remodeling in response to oxidants and electrophiles. Redox Biol. 2023; 64:102756. DOI: [10.1016/j.redox.2023.102756](https://doi.org/10.1016/j.redox.2023.102756)
28. Liang Y, Chen X, Tao Z, Ma M, Adah D, Li X, et al. *Plasmodium* infection prevents recurrence and metastasis of hepatocellular carcinoma possibly via inhibition of the epithelial-mesenchymal transition. Mol Med Rep. 2021; 23:418. DOI: [10.3892/mmr.2021.12057](https://doi.org/10.3892/mmr.2021.12057)
29. Calderón EJ, Friaza V. *Pneumocystis jirovecii* in human disease: just pneumonia? Rev Clin Esp (Barc). 2024; 224:546-8. DOI: [10.1016/j.rceng.2024.07.005](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2024.07.005)
30. Gilbert JA, Azad MB, Bäckhed F, Blaser MJ, Byndloss M, Chiu CY, et al. Clinical translation of microbiome research. Nat Med. 2025; 31:1099-113. DOI: [10.1038/s41591-025-03615-9](https://doi.org/10.1038/s41591-025-03615-9)

YdA ORCID: [0000-0002-6255-5525](https://orcid.org/0000-0002-6255-5525)MMP ORCID: [0000-0001-8438-4993](https://orcid.org/0000-0001-8438-4993)VF ORCID: [0000-0002-2900-4334](https://orcid.org/0000-0002-2900-4334)

Este artículo está bajo licencia CC BY-NC-SA 4.0