

La inmunosenescencia y su impacto en la salud

Parte II

Immunosenescence and its impact on health

Part II


Adolfo Tello-Esparza

telloadolfo@hotmail.com

 <https://orcid.org/0009-0002-1983-522X>

Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes

Jairo Marentes-Betanzos

<https://orcid.org/0009-0007-9323-0241> Instituto de Servicios de Salud del Estado de Aguascalientes**Resumen**

La inmunosenescencia produce un estado inflamatorio de bajo grado que se caracteriza por la elevación de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β , factor de necrosis tumoral α , entre otras. Ese estado inflamatorio ejerce influencia tanto en la inmunidad innata como en la adquirida, produce cambios en todos los componentes, celulares y humorales de la inmunidad adquirida, lo que repercute en la calidad de la respuesta ante las infecciones y con las vacunas y la calidad y duración de la respuesta inmune relacionada con ambas. Los linfocitos T son la población celular sobre la que se han descrito más cambios, como lo son la pérdida en la producción de linfocitos T *naive* nuevos, relacionado a la atrofia tímica fisiológica; la pérdida de la expresión de la molécula de la coestimulación CD28; menor capacidad citotóxica de los linfocitos CD8⁺ y la “fatiga” celular que acompaña al proceso de senescencia.

La menor respuesta que ocurre con algunas vacunas en la vejez podría no ser solo resultado de los años de vida y el estado inflamatorio crónico que le acompaña, sino de la necesidad de individualizar condiciones personales y la dosis requerida para obtener la respuesta inmune deseada.

Al comprender profundamente los cambios inflamatorios que acompañan al envejecimiento entendemos de manera aún más clara la participación del sistema inmune en el desarrollo de enfermedades crónicas, degenerativas y autoinmunes durante la vejez, lo que nos dará más elementos para diagnosticarlas y tratarlas con oportunidad y en algún momento, quizás, a prevenirlas.

Lux Médica

Universidad Autónoma de Aguascalientes, México

ISSN: 2007-1655

Periodicidad: Cuatrimestral

Vol. 20, núm. 60, 2025

Recepción: 10/09/2023

Aprobación: 23/10/2025

URL: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica>

Abstract

Immunosenescence produces a low-grade inflammatory state characterized by an elevation of proinflammatory cytokines such as IL-6, IL-1 β , tumor necrosis factor α , and others. This inflammatory state exerts influence on both innate and acquired immunity, producing changes in the cellular and humoral components of acquired immunity, this affects the quality of the response to infections and vaccines and the quality and duration of the immune response related to both. T lymphocytes are the cell population in which the most changes have been described, loss in the production of new *naive* T lymphocytes, related to physiological thymic atrophy, loss of expression of the costimulation molecule CD28, lower cytotoxic capacity of CD8⁺ lymphocytes and the cellular “fatigue” that accompanies the senescence process.

The lower response that occurs with some vaccines in old age could not only be a result of the years of life and the chronic inflammatory state that accompanies it, but also the need to individualize personal conditions and the dose required to obtain the desired immune response.

With a better understanding of the inflammatory changes that accompany aging, we understand more clearly the participation of the immune system in the development of chronic, degenerative and autoimmune diseases during old age. This will give us more elements to diagnose and treat them with opportunity and at some point, perhaps, to prevent them.

Introducción

Desde el momento en que nacemos comenzamos a envejecer, todos nuestros órganos y sistemas inician un camino inexorable hacia su muerte. Es así que nuestro sistema inmune no goza de un destino distinto, pues el envejecimiento va restándole capacidad de respuesta ante situaciones específicas, lo que deja expuesto al adulto mayor a eventos potencialmente graves, ya que tanto el sistema inmune innato como el adaptativo sufren pérdidas en la capacidad replicativa y de proliferación celular hasta ahora irreversibles, asociados al proceso de envejecimiento.

La inflamación aguda es una respuesta fisiológica que nos permite defendernos de patógenos agresores y que suele ser autolimitada una vez que la amenaza causal se controla, pero cuando se prolonga y se establece de forma crónica pierde el efecto protector y se vuelve nocivo para el hospedero. Durante el envejecimiento ocurren cambios en las dos formas de respuesta inmune, la inflamación aguda pierde intensidad en la respuesta dejando más vulnerables a las personas a procesos infecciosos y se perpetúa una forma de inflamación crónica de baja intensidad llamada envejecimiento inflamatorio, conocido también como *inflammaging*, que parece tener un efecto relevante en el desarrollo de enfermedades durante la vejez como lo son la demencia tipo Alzheimer, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, artritis reumatoide, cáncer, entre otras muchas¹⁻⁵.

Senescencia y envejecimiento inflamatorio

Se reconoce ahora que un estado de inflamación de bajo grado se va estableciendo con el paso de los años y genera inflamación intrínseca en las células del sistema inmune favoreciendo cambios significativos en la capacidad de respuesta inflamatoria, menor respuesta a las vacunas, contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas, inflamatorias y autoinmunes y parece tener un efecto directo en la morbilidad y mortalidad en la vejez, que se perpetúa porque no logra ser compensada por los mecanismos antiinflamatorios. Se ha demostrado que hay elevación de interleucinas (IL) proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-12p70 y de IL-18, así como de proteína C reactiva y lectinas que se unen a manosas como prueba objetiva de ese estado inflamatorio crónico en adultos mayores que potencialmente podrían ser modificables con ejercicio y hábitos de alimentación saludable^{1,6-8}.

Es sabido que los ancianos suelen desarrollar formas más graves en infecciones comunes y con más frecuencia requieren hospitalizarse para resolverlas comparado con los más jóvenes. Es así que se ha propuesto que en el sistema inmune innato tiene una menor

activación debido a esta condición inflamatoria crónica, pues se sabe que ocurre disfunción mitocondrial, defectos en la autofagia, en la activación de inflamomas, disbiosis y cambios en los mecanismos de reparación del DNA dañado, todo esto favorece a que el sistema inmune innato esté activo de forma sostenida con menor capacidad de respuesta ante los retos ambientales⁹⁻¹².

Se han descrito muchos cambios en la inmunidad adaptativa asociados con el envejecimiento inflamatorio, la senescencia celular hace referencia a la incapacidad que presentan dichas células para replicarse, los linfocitos T senescentes pierden la capacidad de regular la respuesta y la homeostasis inmune, la memoria y se reduce la capacidad de respuesta ante nuevos retos inmunes. Estos cambios senescentes se caracterizan por la pérdida de actividad de las telomerasas, la cual se puede detectar por la expresión de marcadores de senescencia como CD57 y KLRG-1, moléculas p38 y gH2AX y la pérdida de expresión de la molécula de coestimulación CD28, esto incrementa con la edad. Con el envejecimiento se va atrofiando el timo, virtualmente ya no existe al llegar a los 75 años de edad, con ello se altera la homeostasis de las células T que básicamente se mantienen por la proliferación periférica de linfocitos T *naive* y de memoria, más que por la generación de nuevos linfocitos T *naive*. En múltiples estudios se ha demostrado que con el envejecimiento hay disminución de células T CD8⁺, CD4⁺ y del receptor de linfocitos T CD4⁺¹³⁻¹⁶.

Las células T reguladoras (T_{reg}) son pieza clave en la regulación de la tolerancia inmune y la conservación del equilibrio inmune para frenar la respuesta inflamatoria una vez controlado el estímulo que dio inicio a la activación inmune, se ha observado disminución de linfocitos CD25, elevación del coestimulador de linfocitos T inducible (ICOS), elevación de IL-6 y disminución de IL-2, además hay disminución de la subpoblación T_{reg} 17, encargada de la reparación de algunas mucosas y conservación de las barreras epiteliales^{11,15}.

Los linfocitos B juegan un papel crucial en la regulación de los procesos inflamatorios y autoinmunes, pues son los encargados de producir los anticuerpos, ya que presentan antígenos y participan en la regulación de los linfocitos T, provienen de células totipotenciales y en la médula ósea se diferencian en células B progenitoras que han de diferenciarse en progenitoras (pro-B), precursoras (pre B) y células B inmaduras.

Ahora sabemos que algunas subpoblaciones de linfocitos B tienen funciones reguladoras (B_{REG}) en ambientes pro y antiinflamatorios, son antígenos específicos y pueden producirse tanto por la inmunidad innata como por la adaptativa. En el caso de la adaptativa estos B_{REG} pueden presentar antígenos a los linfocitos T CD4⁺ y se activan mediante CD40-CD40-L y por la IL-21. Durante la vejez disminuye la producción de linfocitos B, probablemente asociado a los cambios en el microambiente de la médula ósea, disminución de los niveles de IL-17 que regula la supervivencia de los linfocitos pre B y a la mayor producción de células mieloides en lugar de linfoides; se afectan todas las subpoblaciones de linfocitos B, esto causa disminución en los niveles de IL-10 y contribuye a un mayor riesgo de infecciones virales y bacterianas durante este periodo de la vida, pues disminuye la producción de anticuerpos específicos y la respuesta a los anticuerpos generados previamente y se acorta la duración de la inmunidad que se adquiere^{10,17-19}.

Enfermedades autoinmunes

Aproximadamente 5% de la población desarrollará alguna enfermedad autoinmune (EA), este grupo de enfermedades representa fallas en un sistema altamente especializado que regula la autotolerancia, un sistema lleno de controles que buscan prevenir la acumulación de linfocitos autoinmunes y de aberraciones en los receptores de las células T y B, los cuales están controlados por los mismos genes que regulan las neoplasias linfoides, la proliferación de los linfocitos autoinmunes se regula anulando o limitando el grado de estímulo de los receptores del factor nuclear κ B (FN- κ B), PI3K/AKT y MYC, la selección negativa de los timocitos que favorece la apoptosis de los linfocitos auto reactivos, la activación de mecanismos celulares, de receptores y de factores genéticos que reducen la proliferación celular ante autoantígenos. Las EA se desarrollan después de largos periodos de latencia y de romper todos los puntos de control de la autotolerancia. Como se ha podido probar en diabetes tipo 1 y otras endocrinopatías de origen genético pueden pasar décadas desde el desarrollo de la anomalía genética hasta que algún disparador rompa la fase de latencia y desencadene la aparición de síntomas²⁰.

La edad es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas. La inflamación crónica de bajo grado podría acelerar la aparición de artritis reumatoide (AR) en pacientes genéticamente predispuestos, aunque se presenta a cualquier edad, la frecuencia de la AR se incrementa con el tiempo hasta la séptima década, la deficiencia del coestimulador CD28 produce cambios en los linfocitos CD8⁺ hacia una forma reguladora, en cambio en los CD4⁺ ocurre producción de citocinas proinflamatorias e incrementa la actividad citotóxica, esta desregulación inmune podría contribuir a la aparición de AR en este grupo etario. Se ha propuesto que existe relación entre el nivel de linfocitos autoreactivos CD4⁺/CD8⁻ con las erosiones y desarrollo de aterosclerosis en pacientes con AR. Queda por esclarecer si la inmunosenescencia inflamatoria temprana predispone al desarrollo de AR o, por el contrario, es una consecuencia de esta, así como la participación de agentes infecciosos como el citomegalovirus en la perpetuación del proceso inflamatorio. En pacientes mayores con AR se generan linfocitos T CD28⁻ que son autoreactivos, hay proliferación de monocitos CD^{brigh}/CD56⁺ y predomina el subtipo linfocitario TH17 sobre el TH1 y el TH2²¹⁻²⁷.

Entre 3 y 20% de los casos de lupus eritematoso sistémico (LES) ocurren después de los 50 años, en esta forma de presentación ocurre con más frecuencia la artritis, la serositis, fiebre, fenómeno de Raynaud, síndrome seco, enfermedad pulmonar y manifestaciones neuropsiquiátricas, hay menor frecuencia de anticuerpos anti DNA doble cadena e hipocomplementemia. El envejecimiento inflamatorio ocurre de forma heterogénea entre las personas debido al azar, los genes y factores ambientales, el acortamiento de los telómeros induce senescencia celular, estos cambios afectan el inicio de las EA²⁸⁻³⁰.

No está claro si la pérdida de los telómeros se relaciona con el LES, lo que sí parece claro es que hay reducción de la actividad de la telomerasa en los linfocitos T CD4⁺ *naïve*, el incremento en la actividad de las células B y que el acortamiento de los telómeros asocia con positividad para los anticuerpos anti Ro, pero no se relacionan con la actividad de la enfermedad. Se ha informado que las células mesenquimales de la médula ósea de pacientes con LES presentan incremento en la apoptosis y senescencia acelerada, además de capacidad disminuida para la diferenciación, proliferación y secreción de citocinas. Algunos estudios han reportado niveles elevados de proteínas que regulan la apoptosis como Bax y Fas y de enzimas como la caspasa 8, los cambios descritos en los receptores de células T son similares a los vistos en la AR, hay estrés oxidativo que afecta la función mitocondrial y anomalías en el inmunometabolismo, hay sobreexpresión de linfocitos B, linfocitos TH1 y TH17 y sobreproducción de macrófagos, aumento en la producción de citocinas proinflamatorias, disminución en la actividad de los linfocitos T_{reg} y un notable incremento de las células TCD4⁺CD28^{null}, estos últimos capaces de secretar mediadores inflamatorios. Se ha descrito disbiosis en el microbioma de los pacientes con LES, con pérdida de la diversidad de la microbiota y pérdida de función del microbioma que podría asociarse con la inmunosenescencia y el envejecimiento inflamatorio en estos pacientes, en muchos sentidos parece haber una superposición entre los cambios asociados al envejecimiento inflamatorio *per se* y al LES³⁰⁻³³.

Vacunas

Pocos dudarán que el desarrollo de las vacunas ha sido uno de los avances más importantes que ha tenido la medicina moderna y el impacto profundo que esto ha tenido en la reducción de la morbilidad causada por las enfermedades infecciosas, particularmente en la infancia y su contribución al incremento en la expectativa de vida.

Se prevé que para el 2050 los mayores de 65 años representarán entre 20 y 30% de la población global, 75% vivirá en países en desarrollo, por eso resulta indispensable entender a profundidad el proceso de inmunosenescencia, la inflamación crónica que le acompaña y lo que estos cambios fisiológicos pudieran afectar a la inmunidad inducida por vacunas, el estímulo constante de los receptores de reconocimiento de patrones que inducen la producción de citosinas proinflamatorias, la alteración que sufren con el paso del tiempo las células dendríticas en su capacidad para la presentación antigénica a los linfocitos T, con ello disminuye la producción eficiente de citosinas proinflamatorias necesarias para la

conclusión de la sinapsis inmunológica y garantizar memoria inmunológica a largo plazo. Se ha sugerido que estas células más que senescentes son células funcionales “cansadas” y que eso impactaría en la calidad de respuesta a las vacunas.

No es reciente la idea que sugiere que las vacunas antiinfluenza y antineumococo son menos eficientes en la población senil. Se reconoce que hasta 25% de estas personas no desarrolla anticuerpos protectores contra influenza un mes después de haber sido vacunadas, pues la intensidad de la respuesta es 2 a 4 veces menor que en los jóvenes inmunocompetentes y que la inmunogenicidad de algunas vacunas va disminuyendo con el tiempo. Se ha observado que hay menor porcentaje de transformación de células B de memoria en los ancianos comparado con jóvenes, menor diversidad en la secuencia de anticuerpos, hay alteración en la diferenciación de los linfocitos T foliculares, lo que reduce su capacidad de apoyar a los linfocitos B, como consecuencia hay una respuesta deficiente de los linfocitos T CD4⁺, se han detectado linfocitos T CD8⁺ de memoria aberrantes y una respuesta de la inmunidad humoral defectuosa ante la vacuna para la influenza.

Se ha propuesto que como la mayoría de las vacunas se diseñaron para prevenir enfermedades en la infancia y en personas inmunocompetentes los resultados no son equiparables debido a la falta de estandarización de las dosis y al hecho de que no se considera al envejecimiento inflamatorio. Por otra parte, cada persona responde de forma diferente a las vacunas, para mejorar los resultados obtenidos en los ancianos se han propuesto diversas estrategias como: incrementar las dosis antigénicas usando dosis personalizadas que han probado ser costo efectivas, poner refuerzos cuando se emplean componentes inactivados, vacunación secuencial, cambiar la vía de administración de intramuscular a subdérmica para aprovechar las células dendríticas, macrófagos y queratinocitos accesorios presentes en la piel, revisar y mejorar el uso de adyuvantes.

Queda esperar la relevancia que tenga el hecho reportado recientemente que señala que el propio hecho de haber recibido múltiples refuerzos de vacuna para influenza es un factor determinante para obtener menor respuesta de linfocitos T CD4⁺ y reconocer que podría no ser la edad el único determinante en la calidad de la respuesta obtenida con las vacunas, sino sólo ser reflejo de cómo envejecemos de manera individual y eso refuerza la necesidad de individualizar las dosis³⁴⁻⁴⁴.

Otros órganos y sistemas

Muchos factores afectan la posibilidad de alcanzar un envejecimiento fisiológico dentro del proceso inflamatorio que ahora sabemos que ocurre, esto repercute en el estado de vulnerabilidad que enfrentan algunos adultos mayores y afecta de forma directa la calidad de vejez y la expectativa de vida⁴⁵. Los hábitos que desarrollamos marcan nuestra forma de envejecer, una actividad física regular parece reducir el número de linfocitos T “exhaustos”, reduce los niveles de citocinas proinflamatorias, mejora el funcionamiento de los neutrófilos, mejora la actividad de las células *natural killer*, disminuye la respuesta inflamatoria ante infecciones bacterianas y es capaz de retrasar los cambios inmunológicos asociados a la inmunosenescencia, además de que las fuerzas mecánicas aplicadas entre células incrementan la actividad de las perforinas y parecen ejercer efecto sobre las células inmunes⁴⁶⁻⁴⁸.

Una de las cosas que rápidamente se destacó durante la pandemia de la COVID-19 fue el hecho de que ser varón, mayor de 65 años y tener comorbilidades como hipertensión, aterosclerosis, obesidad, falla renal, falla hepática y diabetes, confería mayor riesgo de desarrollar formas graves de la enfermedad y fallecer. Algunos de estos factores se relacionan con inmunosenescencia temprana, la gravedad podría, entre otras cosas, relacionarse con inhibición en la capacidad de frenar la inflamación con daño tisular descontrolado, particularmente en COVID-19 la enzima convertidora de angiotensina (ECA) cumple funciones antiinflamatorias que se perdían durante el proceso infeccioso y cuando la ECA disminuía demasiado potenciaba el efecto proinflamatorio en los pacientes que desarrollaban tormenta de citocinas, inadecuada respuesta de las células inmunes para su activación y pérdida de la respuesta del Interferón tipo I⁴⁹⁻⁵¹.

Ahora se reconoce que la nutrición es determinante en la conservación de la microbiota intestinal y en la función del sistema inmune, pues la microbiota regula el almacenaje de la grasa corporal y participa en el control de la inmunidad innata y adquirida, pero con el envejecimiento ocurren cambios en esta microbiota (disbiosis), eso contribuye al de-

sarrollo de enfermedades e impacta en el envejecimiento inflamatorio y se reconoce que no consumir alimentos sanos y frescos, abusar de alimentos industrializados, sedentarismo, alcoholismo y tabaquismo favorece el desarrollo de infecciones graves en los adultos mayores, por el efecto deletéreo que produce la falta de micronutrientes sobre el sistema inmune^{49,52,53}.

En modelos murinos de infecciones respiratorias se ha observado que los ratones más viejos retienen macrófagos en exceso en tejido pulmonar y eso determina peores desenlaces, en humanos se han reportado resultados similares en enfermos de influenza con conteos elevados de transcripciones de neutrófilos en sangre total, las células que sufren infecciones crónicas son hipermetabólicas, las bacterias encuentran en un sistema inmune senescente lleno de comorbilidades un nicho propicio para colonizar y proliferar⁵⁴⁻⁵⁸.

La inmunidad concomitante hace referencia a la relación que existe entre el sistema inmune y el tumor primario, esta capacidad indica que los tumores son capaces de despertar una repuesta inmune que no parece ser suficiente para eliminarlos, pero ayuda a prevenir el desarrollo de otro tumor o de metástasis. Los linfocitos T CD8⁺ son potentes citotóxicos, capaces de destruir células infectadas o que expresan antígenos tumorales, se ha propuesto que con la senescencia del sistema inmune más de la mitad de los linfocitos T pierden parte del repertorio antigénico, eso reduce la capacidad de responder a retos antigénicos nuevos, asimismo hay disminución de las moléculas funcionales asociadas con la actividad citotóxica como el interferón γ , la granzyma B y las porinas, ocurren modificaciones epigenéticas y disfunción mitocondrial, todo esto incrementa el riesgo de padecer cáncer en la vejez y parece afectar la agresividad de los mismos⁵⁸⁻⁶².

Los niveles crónicamente altos de IL-6 se han correlacionado con depresión, fatiga y daño cognitivo y se han encontrado elevados en pacientes con enfermedad de Parkinson y con enfermedad de Alzheimer⁶², ahora se reconoce la importancia de la inmunosenescencia en la demencia vascular y en los eventos cerebrales vasculares^{63,64}. Al respecto, hay múltiples publicaciones que asocian al envejecimiento inflamatorio y la subpoblación de linfocitos B ABC en la patogenia de la esclerosis múltiple⁶⁵⁻⁶⁷.

Recientemente se ha publicado que la manipulación biológica en modelos murinos podría modificar el curso del envejecimiento inflamatorio y el daño visceral que ocurre en la vejez^{68,69}, el envejecimiento *per se* causa reducción en el funcionamiento pulmonar con cambios estructurales y alteraciones en la oxigenación y el filtrado de los 10,000 litros diarios de aire que procesan, sufre además cambios inmunológicos que le exponen a infecciones. La COVID-19 dejó claro que los pacientes mayores desarrollaban formas más graves de la enfermedad que los jóvenes, con la vejez ocurre senescencia celular replicativa en donde las células no crecen, pero el organismo no las elimina, disminuye las células basales, disminuye el movimiento de las células ciliadas, las células alveolares tipo 2 se diferencian con menor eficacia a tipo 1 que son las encargadas del intercambio gaseoso y las tipo 1 reducen su número, incrementa el estrés oxidativo, hay disfunción mitocondrial e incrementa la infiltración de neutrófilos, además de acortamiento de telómeros, se dan procesos inflamatorios con y sin componentes atópicos, todo esto contribuye a que enfermedades crónicas, como el asma, puedan tener exacerbaciones y pobre control en la vejez⁶⁹⁻⁷¹.

Discusión

Aunque el término de senescencia se describió en 1961 en fibroblastos y el doctor Roy Walford en 1964 acuñó el término de inmunosenescencia, apenas hace un poco más de dos décadas que se ha puesto mucha atención en la inmunosenescencia. Es posible que haya más por aprender de lo que hemos avanzado hasta ahora, sabemos que se intenta compensar las carencias que produce la atrofia tímica con proliferación de linfocitos T post tímicos, que prácticamente todas las subpoblaciones de linfocitos B se afectan en la vejez y esto repercute en la cantidad y calidad de los anticuerpos que se producen, así como la memoria inmunológica a largo plazo, que sobre los linfocitos T recaen los cambios más severos, particularmente menor expresión de la molécula de coestimulación CD28, pieza crítica en la sinapsis inmunológica y posterior activación de los linfocitos B.

Hemos aprendido que la presencia crónica de IL-6, TNF α , IL-1 β correlacionan con mayor morbimortalidad en el adulto mayor, que la IL-6 tiene mayor relevancia en el desarrollo de complicaciones asociadas a la inflamación en esta etapa de la vida. Se sabe también que la elevación del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), una citocina antiinflamatoria, asocia con la senescencia del sistema inmune. Tanto el sistema proinflamatorio

como el antiinflamatorio están activos, hay disfunción mitocondrial, menor actividad de los proteasomas, disbiosis en la microbiota intestinal, todo esto podría reflejar falla en el sistema de retroalimentación negativa en los ancianos y cuando los sistemas inhibitorios no alcanzan a compensar, la función fisiológica que pudiera tener el proceso inflamatorio se pierde.

Las características representativas de la inmunosenescencia son: 1) involución tímica, que disminuye la producción de células T *naive*; 2) Disminución de células T y de la expresión de la molécula coestimuladora CD28, y 3) Inflamación crónica de bajo grado, con elevación de citocinas proinflamatorias, esto marca cambios estructurales y funcionales en múltiples órganos y sistemas corporales, favorece demencias, desarrollo de aterosclerosis, neoplasias, enfermedades autoinmunes y disminuye la calidad de respuesta inmune que se desarrolla ante algunas vacunas.

Ante la realidad que nos golpea en la cara que indica que para el 2050 casi una tercera parte de la población mundial tendrá más de 65 años, es indispensable que logremos entender detalladamente el proceso de envejecimiento inmune y su impacto en la salud sistémica, esa comprensión seguramente nos permitirá personalizar los esquemas de vacunación en este grupo de edad y prevenir las miles de muertes que ocurren cada año por influenza o por otros virus circulantes de nuestra gama de virus estacionales y de aquellos que emerjan en el futuro. También podremos actuar, si fuera necesario, en ese proceso inflamatorio años antes de que ocurra, para lograr alcanzar, en la mayoría de los casos, un equilibrio entre estos estados pro y antiinflamatorios que permitan una vejez fisiológica y de calidad.

Referencias

1. Frasca D, Blomberg B. Inflammaging decreases adaptive and innate immune responses in mice and humans. *Biogerontol.* 2016; 17(1): 7-19.
2. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2000; 908:244-254.
3. Ostolaza A, Corroza J, Ayuso T. Inmunosenescencia: El rol de la edad en la esclerosis múltiple. *Neuro.* 2020; 38:284-290.
4. Bryl E, Vallejo AN, Weyand CJ, Goronzy JJ. Down-regulation of CD28 expression by TNF- α . *J. Immunol.* 2021; 167:3231-38.
5. Larissa GP, Langhi LG, Ovsyannikova IG, Tchkonina T, Kirkland JL. Senescent cell clearance by the immune system: Emerging therapeutic opportunities. *Semin Immunol.* 2018;40:1-38.
6. Elisia I, Lam V, Hofs E, Li MY, Hay M, et al. Effect of age on chronic inflammation and responsiveness to bacterial and viral challenges. *PLOS ONE* 12:e0188881 [PubMed: 29186188].
7. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, et al. 2016. Inflammation and frailty in the elderly: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res. Rev.* 31:1-8 [PubMed: 27592340].
8. Martinez de Toda I, Ceprian N, Diaz-Del Cerro E, De la Fuente M. The Role of Immune Cells in Oxi-Inflamm-Aging. *Cells.* 2021; 10:1-20.
9. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, Witkowski JM, Franceschi C. immunosenescence and inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes. *Front. Immunol.* 8:1960. doi: 10.3389/fimmu.2017.01960
10. Frasca D, Diaz A, Romero M, Garcia D, Blomberg BB. B Cell Immunosenescence. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2020; 36: 551-574.
11. Bektas A, Schurman SH, Sen R, Ferrucci L. Human T cell immunosenescence and inflammation in aging. *J Leukoc Biol* (2017); 102(4):977-88. doi:10.1189/jlb.3RI0716-335R
12. Molony RD, Malawista A, Montgomery RR. Reduced dynamic range of antiviral innate immune responses in aging. *Exp Gerontol.* 2017; S0531-5565, (17):30483-7. doi: 10.1016/j.exger.2017.08.019
13. Kim C, Fang F, Weyand CM, Goronzy JJ. The life cycle of a T cell after vaccination – where does immune ageing strike? *Clin Exp Immunol* (2017); 187(1):71-81. doi:10.1111/cei.12829

14. Tu W, Rao S. Mechanisms underlying T cell immunosenescence: aging and Cytomegalovirus infection. *Front Microbiol.* 2016; 7:2111. doi:10.3389/fmicb.2016.02111
15. Shive C, Pandiyan P. Inflammation, Immune Senescence, and Dysregulated Immune Regulation in the Elderly. *Front. Aging.* 3:840827. doi: 10.3389/fragi.2022.840827
16. Rodríguez, I. J., Lalinde Ruiz, N., Llano León, M., Martínez Enríquez, L., Montilla Velásquez, M. D. P., Ortiz Aguirre, J. P., et al. Immunosenescence Study of T Cells: A Systematic Review. *Front. Immunol.* 11, 604591. doi:10.3389/fimmu.2020.604591
17. de Mol J, Kuiper J, Tsiantoulas D, Foks AC. The Dynamics of B Cell Aging in Health and Disease. *Front. Immunol.* 12:733566. doi: 10.3389/fimmu.2021.733566
18. Hardy RR, Shinton S. Characterization of B Lymphopoiesis in Mouse Bone Marrow and Spleen. *Methods Mol Biol.* 2004; 271:1-24. doi: 10.1385/159259-796-3:001
19. Sibaii H, El-Zayat SR, Khalil M. When wrinkles appear on the immune system can it be reversed? *Eur. Cytokine Netw.* 2020; 31(1):1-17. doi: 10.1684/ecn.2020.0441
20. Goodnow CC. Multistep Pathogenesis of Autoimmune Disease. *Cell.* 2007; 130:25-35.
21. Chalan P, van den Berg A, Kroesen BJ, Brouwer L, Boots A. Rheumatoid Arthritis, Immunosenescence and the Hallmarks of Aging. *Current Aging Science.* 2015; 8:131-146.
22. Lindstrom ML, Robinson WH. Rheumatoid Arthritis: A Role for Immunosenescence? *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58:1565-1575.
23. Barbé-Tuana F, Funchal G, Richter Schmitz CQ, Maurmann RM, Bauer ME. The interplay between immunosenescence and age-related diseases. *Seminars in Immunopathology.* 2020; <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00806-z>
24. Krasselt M, Baerwald MC, Wagner U, Rossol M. CD56+ monocytes have a dysregulated cytokine response to lipopolysaccharide and accumulate in rheumatoid arthritis and Immunosenescence. *Arthritis Research & Therapy.* 2013; 15:R139.
25. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ. Immunosenescence, autoimmunity, and rheumatoid arthritis. *Experimental Gerontology.* 2003; 38:833-841.
26. Weyand CM, Yang Z, Goronzy JJ. T-cell aging in rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2014; 26:93-100.
27. Thewissen M, Somers V, Venken K, Linsen L, Van Paassen P, Geusens P, Damoiseaux J, Stinissen P. Analyses of immunosenescent markers in patients with autoimmune disease. *Clinical Immunology.* 2007; 123:209-218.
28. Montoya-Ortiz G. Immunosenescence, Aging, and Systemic Lupus Erythematosus. *Autoimmune Diseases.* 2013; ID 267078, 15. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/267078>
29. Lazaro D. Elderly-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs Aging.* 2007;24(9):701-715.
30. Arnaud L, Mathian A, Boddaert J, Amoura Z. Late-Onset Systemic Lupus Erythematosus. *Drugs Aging.* 2012; 29(3):181-189.
31. Nurit Katz-Agranov N, Zandman-Goddard G. The microbiome links between aging and lupus. *Autoimm Rev.* 2021;20:1-7.
32. Gao L, Slack M, McDavid A, Anolik J, Looney RJ. Cell Senescence in Lupus. *Current Rheumat Rep.* 2019; 21:1.
33. López P, Rodríguez-Carrio J, Martínez-Zapico A, Caminal-Montero L, Suarez A. Senescent profile of angiogenic T cells from systemic lupus erythematosus patients. *Journal of Leukocyte Biology.* 2016; 99:1-8.
34. Grubeck-Loebenstein B, Bella SD, Lorio AN, Jean-Pierre M, Pawelec G, Solana R. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly. *Aging Clin Exp Res* 2009; 21:201-209.
35. Boraschi D, Italiani P. Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immun Lett.* 2014;162:346-353.
36. Pera A, Campos C, López N, et al. Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.004>
37. Wagner A, Weinberger B. Vaccines to Prevent Infectious Diseases in the Older Population: Immunological Challenges and Future Perspectives. *Front. Immunol.* 2020;11:717. doi: 10.3389/fimmu.2020.00717

38. Dugan HL, Henry C, Wilson PC, Aging and Influenza Vaccine-Induced Immunity. Cellular Immunology. 2019. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cellimm.2019.103998>
39. Cao W, Kim JH, Chirkova T, Reber AJ, Biber R, Shay DK, Sambhar S. Improving immunogenicity and effectiveness of influenza vaccine in older adults. Expert Rev. Vaccines. 2011;10(11), 1529-1537.
40. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Cohen AA, Provost G, Khalil A, Lacombe G, Rodrigues S, Desroches M, Hirokawa K, Franceschi C, Witkowski JM. Immunosenescence and Altered Vaccine Efficiency in Older Subjects: A Myth Difficult to Change. Vaccines 2022;10:607.
41. Fülöp T, Larbi A. Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. Front. Immunol. 2013; 4:271.
42. Brunner S, Herndler-Brandstetter D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. Persistent viral infections and immune aging. Ageing Res. Rev. 2011; 10:362-369.
43. Nikolich-Zugich J, Rudd BD. Immune memory and aging: An infinite or finite resource? Curr. Opin. Immunol. 2010;22,535-540.
44. Rodrigues LP, Rodrigues V, Alencar-Silva T, Simonassi-Paiva B, Wellerson R, Pogue R, Lott J, Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. Cytokine and Growth Factor Reviews. 2021;59:9-21.
45. Ventura MT, Casciaro M, Gangemi S, Buquicchio R. Immunosenescence in aging: between immune cells depletion and cytokines up-regulation. Ventura et al. Clin Mol Allergy. 2017;15:21.
46. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. Ageing Research Reviews. 2012;11:404-420.
47. Huse M. Mechanical forces in the immune system. Nature reviews. 2017;17:679-690.
48. Weyh C, Krüger K, Strasser B. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. Nutrients. 2020;12:622. doi:10.3390/nu12030622
49. Santoro A, Bientinesi E, Monti D. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? Agei Res Rev. 2012;71, 101422. doi:10.1016/j.arr.2021.101422
50. Zinatizadeh MR, Zarandi PK, Ghiasi M, Kooshki H, Mohammadi M, Amani J, Rezaei N. Immunosenescence and inflamm-aging in COVID-19. Agei Res Rev. 2023;84:101818.
51. Stefan N. Metabolic disorders, COVID-19 and vaccine breakthrough infections. Nat Rev. 2022;18:75-76.
52. Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. Nutrients. 2018;10:1531. doi:10.3390/nu10101531
53. Calder PC, Ortega EF, Meydani SN, Adkins Y, Stephensen CB, Thompson B, Zwickey H. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. Adv Nutr. 2022;13:1S-26S. doi: <https://doi.org/10.1093/advances/nmac052>
54. Marrella V, Facoetti A, Cassani B. Cellular Senescence in Immunity against Infections. Int. J. Mol. Sci. 2022;23,11845. <https://doi.org/10.3390/ijms231911845>
55. Tang BM, Shojaei M, Teoh S, Meyers A, Ho J, Ball TB, Keynan Y, Pisipati A, Kumar A, Eisen DP, et al. Neutrophils-related host factors associated with severe disease and fatality in patients with influenza infection. Nat. Commun. 2019;10:3422.
56. Dunning J, Blankley S, Hoang LT, Cox M, Graham CM, James PL, Bloom CI, Chaus-sabel D, Banchereau J, Brett SJ, et al. Author Correction: Progression of whole-blood transcriptional signatures from interferon-induced to neutrophil-associated patterns in severe influenza. Nat Immunol. 2019;20:373.
57. Savetamal A. Infection in Elderly Burn Patients: What Do We Know? Surgical Infections. 2020;21:X. doi: 10.1089/sur.2020.322
58. Teissier T, Boulanger E, Cox LS. Interconnections between Inflammaging and Immunosenescence during Ageing. Cells. 2022;11,359. <https://doi.org/10.3390/cells11030359>
59. Janssen LME, Ramsay EE, Logsdon CD, Overwijk WW. The immune system in cancer metastasis: friend or foe? Jour for ImmunoTherapy of Can. 2017;5:79.

60. Pawelec G. Immunosenescence and Cancer. *Biogeront*; 2017;18:717-721.
61. Lian J, Yue Y, Yu W, Zhang Y. Immunosenescence: a key player in cancer development. *J Hematol Oncol*. 2020;13:151.
62. Liu Z, Liang Q, Ren Y, Guo Ch, Ge X, Wang L, Cheng Q, Luo P, Zhang Y, Han X. Immunosenescence: molecular mechanisms and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2023;8:200.
63. Del Cuore A, Pacinella G, Riolo R, Tuttolomondo A. The Role of Immunosenescence in Cerebral Small Vessel Disease: A Review. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:7136. doi.org/10.3390/ijms23137136
64. Mishra, A.; Chauhan, G.; Violleau, M.H.; Vojinovic, D.; Jian, X.; Bis, J.C.; Li, S.; Saba, Y.; Grenier-Boley, B.; Yang, Q.; et al. Association of Variants in HTRA1 and NOTCH3 with MRI-Defined Extremes of Cerebral Small Vessel Disease in Older Subjects. *Brain*. 2019;142:1009-1023.
65. Ruan P, Wang S, Yang M, Wu H. The ABC-associated immunosenescence and lifestyle interventions in autoimmune disease. *Rheumatology and Immunology Research*. 2022;3(3):128-135.
66. Dema M, Eixarch H, Villar LM, et al. Immunosenescence in Multiple Sclerosis: The Identification of New Therapeutic Targets. *Autoimmun Rev*. 2021;20:102893.
67. Rodríguez Murúa S, Farez MF, Quintana FJ. The Immune Response in Multiple Sclerosis. *Annu Rev Pathol*. 2020;17:121-139.
68. Yousefzadeh MJ, Flores RR, Zhu Y, Zoe C. Schmiechen ZC, Robert W. Brooks RW, Trussoni CE, et al. An aged immune system drives senescence and ageing of solid organs. *Nature*. 2021;594:100.
69. Schneider JL, Rowe JH, Garcia-de-Alba C, Kim CF, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184:1990-2019.
70. Vega-Robledo GB, Rico-Rosillo MG. Senescence of the immune system and alterations related with asthma. *Rev Alerg Mex*. 2017;64(2):206-219.
71. Soma T, Nagata M. Immunosenescence, Inflammaging, and Lung Senescence in Asthma in the Elderly. *Biomolecules*. 2022;12,1456. <https://doi.org/10.3390/biom12101456>