

RECIBIDO:

14 octubre 2025

APROBADO:

22 noviembre 2025

# Avances en el conocimiento de la relación entre la aptitud inmunitaria y la rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedades pulmonares crónicas

## *Advances in the Understanding of the Relationship between Immune Fitness and Respiratory Rehabilitation in Patients with Chronic Lung Diseases*

Martin Sívori<sup>1,2</sup> , Ignacio Capparelli<sup>3</sup> , Hebe Vazquez<sup>4,5,6,7</sup> , Jose L. Montes<sup>8</sup> , Carolina Saenz<sup>8</sup> 

<sup>1</sup> Universidad de Buenos Aires, Centro Universitario de Neumonología de la Facultad de Medicina, Buenos Aires, Argentina

<sup>2</sup> Hospital Gral Agudos "Dr.J.M.Ramos Mejía", Unidad de Neumotisiología, Buenos Aires, Argentina

<sup>3</sup> Hospital de Rehabilitación Respiratoria "María Ferrer", Servicio Kinesiología, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

<sup>4</sup> Fundación Stamboulion (FUNCEI), Servicio de Infectología, Buenos Aires, Argentina

<sup>5</sup> Sociedad Argentina de Infectología, Comisión de Vacunas

<sup>6</sup> Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries (FIDEC), Grupo de Trabajo de Vacunas para Latinoamérica

<sup>7</sup> Asociación Panamericana de Infectología (API), Comité de Vacunas

<sup>8</sup> CSL-Seqirus, Buenos Aires, Argentina

### Autor corresponsal:

Dr. Martín Sívori  
Unidad de Neumotisiología,  
Urquiza 609, Código Postal 1405,  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
[sivorimartin@yahoo.com](mailto:sivorimartin@yahoo.com)

### Resumen

La adecuada aptitud inmunitaria permite el establecimiento de hábitos de vida que pueden mejorar nuestra capacidad inmunitaria: buenas relaciones sociales, limitar el consumo de alcohol, aumentar la actividad física y controlar los niveles de estrés. Se realizó una revisión narrativa de las principales bases de datos científicos entre 1996 y 2025 con el objetivo de relacionar los cambios en la aptitud inmunitaria del adulto mayor que envejece, el tabaco, las enfermedades respiratorias crónicas y la inmunoinflamación crónica que provocan; y el impacto beneficioso terapéutico que ofrece la rehabilitación respiratoria en mejorar la respuesta inmune.

La inmunosenescencia es el deterioro gradual del sistema inmunitario causado por la edad. Se asocia con capacidad reducida para responder a infecciones y desarrollar memoria inmunitaria a largo plazo. Es clave en el desarrollo de enfermedades respiratorias muy frecuentes en personas mayores, como el asma, la EPOC, intersticial difusa e infecciones respiratorias en los ancianos.

La rehabilitación respiratoria (RR) para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas mejora la capacidad para el ejercicio físico. Asimismo, comprende programas de cesación tabáquica, alimentación saludable, educación, tratamiento farmacológico, apoyo en salud mental y vacunación conforme a los calendarios nacionales vigentes, gratuitos y dirigidos a poblaciones de riesgo, como las personas con enfermedades respiratorias crónicas, los adultos mayores de 50 años y los tabaquistas. En conjunto, estas intervenciones pueden contribuir a ralentizar la inmunosenescencia.

La RR comparte muchos de los conceptos y componentes relacionados con la mejoría de la aptitud inmunitaria y probablemente sean las razones por las que los pacientes que la cumplen se reagudizan menos.

**Palabras clave:** inmunosenescencia; aptitud inmunitaria; rehabilitación respiratoria; enfermedad pulmonar crónica; vacunación

## Abstract

Adequate immune fitness allows for the establishment of lifestyle habits that can improve our immune capacity: good social relationships, limiting alcohol consumption, increasing physical activity, and controlling stress levels. A narrative review of the main scientific databases was conducted between 1996 and 2025 with the objective of relating the changes in the immune fitness of the aging older adult, tobacco, chronic respiratory diseases and the chronic immunoinflammation they cause, and the beneficial therapeutic impact offered by Pulmonary Rehabilitation in improving the immune response.

Immunosenescence is the gradual deterioration of the immune system caused by age. It is associated with a reduced capacity to respond to infections and develop long-term immune memory. It is key in the development of highly frequent respiratory diseases in older people, such as asthma, COPD, diffuse interstitial disease, and respiratory infections in the elderly.

Pulmonary rehabilitation (PR) for patients with chronic respiratory diseases improves exercise capacity. It also includes smoking cessation programs, healthy nutrition, education, pharmacological treatment, mental health support, and vaccination according to current national immunization schedules. These schedules are provided free of charge and ensure coverage for at-risk populations, including patients with chronic respiratory diseases, adults over 50 years of age, and smokers. Together, these interventions may help slow immunosenescence.

PR shares many of the concepts and components related to improving immune fitness, and this is likely the reason why patients who complete it experience fewer exacerbations.

**Keywords:** immunosenescence; immune-fitness; pulmonary rehabilitation; chronic lung disease; vaccination

## Introducción

El envejecimiento es el conjunto de cambios biológicos, celulares, subcelulares y moleculares que se desarrollan progresivamente con el avance de la edad, deteriorando la función de los órganos, aumentando la fragilidad del cuerpo y favoreciendo el desarrollo y progresión de

muchas enfermedades.<sup>1-5</sup> Se estima que el envejecimiento está en aumento y tendrá un impacto en la salud pública significativo a nivel global.<sup>4,5</sup>

La inmunosenescencia es el deterioro gradual del sistema inmunitario causado por el avance de la edad.<sup>1-4</sup> Se asocia con una capacidad reducida para responder a noxas y desarrollar memoria inmunitaria a largo plazo.<sup>1-4</sup> No es un fenómeno aleatorio y parece estar bajo control genético. Los cambios inmunológicos en el envejecimiento incluyen una reducción en la médula ósea hematopoyética y la involución tímica, lo que reduce la producción de varios precursores linfoides y su maduración.<sup>1</sup> Conduce a una respuesta inmunológica más pobre a la agresión y a un estado de inflamación crónica de bajo grado, mayor liberación de citoquinas proinflamatorias ("*immuno-inflammaging*") por la exposición crónica a antígenos endógenos, exógenos y estrés.<sup>3</sup> El concepto de "*immuno-inflammaging*" implica que, a lo largo de la vida, las partículas inhaladas promueven respuestas apropiadas o inapropiadas del sistema respiratorio (fibrosis, displasia, enfisema, bronquitis crónica, bronquiectasias, etc), donde participan células epiteliales, inmunitarias, fibroblastos y progenitoras, que ven afectada su función.<sup>3,5,6</sup> Resulta de un estado proinflamatorio dominante que promueve el daño molecular, celular, de órganos y sistemas, y que con el tiempo disminuye la capacidad de responder a nuevos antígenos. Existe una relación bidireccional entre la inmunosenescencia y la inflamación: la disfunción inmune conduce a la inflamación crónica de bajo grado y esta, asociada al envejecimiento, deteriora la respuesta inmune. Por eso, la "edad inmunológica" será superior a la edad cronológica y se asociará a una mayor incidencia de tumores o enfermedades autoinmunes/inflamatorias, mayor susceptibilidad a infecciones y menor respuesta a la vacunación.<sup>3-5</sup> En las vías respiratorias y en particular en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), estos fenómenos de inmunosenescencia están más deteriorados y acelerados. A ello se suma la pérdida de los naturales mecanismos de defensa del aparato mucociliar que genera la inflamación crónica.<sup>5-7</sup> La edad por sí sola es un factor que determina cambios en el sistema respiratorio como el aumento del tamaño alveolar, disminución de la elasticidad y aumento de la capacidad residual funcional, disminución de la relación entre el volumen espiratorio forzado del primer segundo y la capacidad vital forzada y disminución de la superficie de intercambio gaseoso.<sup>5,6</sup> En un análisis sistemático de los estudios de inmunosenescencia en la EPOC, se encontró consistentemente aumento de la producción de IL-6, acortamiento de telómeros y mayor frecuencia de células T CD28null, confirmando su aceleración e inflamación sistémica.<sup>7</sup>

Se denomina aptitud inmunológica ("*immunofitness*") al establecimiento de los hábitos de vida que puedan mejorar nuestra capacidad inmunitaria.<sup>1,2</sup> Actualmente, sabemos que tener buenos hábitos alimentarios, sanas relaciones sociales, no fumar, limitar el consumo de alcohol, hacer ejercicio, controlar los niveles de estrés y establecer un correcto programa de vacunación permite enlentecer el proceso de inmunosenescencia.<sup>2</sup> La rehabilitación respiratoria (RR) es un tratamiento dirigido a las personas con enfermedades pulmonares crónicas con síntomas respiratorios persistentes y a sus familiares, realizada por un equipo multidisciplinario de especialistas, con el objetivo de mejorar al máximo el grado de independencia y funcionamiento en su comunidad.<sup>8,9</sup> La evidencia científica de su beneficio proviene principalmente de estudios en la EPOC: mejora la calidad de vida, alivia la disnea, mejora la tolerancia al ejercicio (Evidencia 1A), reduce la ansiedad y depresión (1A), reduce las hospitalizaciones por exacerbaciones por EPOC (1A) y la mortalidad (B).<sup>8,9</sup> Sus componentes son: educación, nutrición adecuada, apoyo psicológico, vacunación, cesación tabáquica, terapia ocupacional, entrenamiento físico y actividad física regular, en el marco de un tratamiento farmacológico adecuado a la enfermedad y su severidad.<sup>11,12</sup> Es de gran relevancia clínica y sanitaria analizar las relaciones existentes en pacientes adultos mayores con enfermedades pulmonares crónicas que realizan un programa de RR y pueden mejorar su aptitud inmunitaria.

El objetivo de esta revisión narrativa es relacionar los cambios en la aptitud inmunitaria del adulto mayor que envejece, el tabaco, las enfermedades respiratorias crónicas y la inmunoinflamación crónica que provocan, y el impacto beneficioso terapéutico que ofrece la RR en mejorar la respuesta inmune.

### **Materiales y métodos:**

Se realizó una revisión narrativa no sistemática en diferentes bases de datos como Pubmed, Embase, Web of Sciences, Cochrane Library, Scopus, SciELO y Lilacs. Se incluyeron artículos publicados entre 1998 y 2025 en inglés y español. La selección de las referencias se realizó a criterio de los autores, considerando aquellas cuyas conclusiones aportaban al objetivo de la revisión.

### **Relación entre ejercicio y aptitud inmunitaria**

El entrenamiento físico es la parte central de la RR porque tiene un efecto significativo en la regulación del sistema inmunitario.<sup>9,10-12</sup> Las sesiones de ejercicio inducen un efecto dependiente de su intensidad.<sup>12</sup> Estos procesos son el resultado de la activación del sistema nervioso simpático y del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, induciendo la liberación de hormonas del estrés como las catecolaminas y los glucocorticoides.<sup>11-13</sup> El ejercicio regular de intensidad moderado ejerce efectos inmunorreguladores beneficiosos en el control de la inflamación asociada a la obesidad, la diabetes tipo 2 o las enfermedades cardiovasculares, contrarrestando también los efectos de la inmunosenescencia.<sup>11-13</sup> Ayuda a modular los efectos del envejecimiento, reduciendo la liberación de citoquinas proinflamatorias y células senescentes, e induciendo la liberación de mioquinas con propiedades antiinflamatorias.<sup>11-13</sup> La expresión reducida de los receptores Toll-like y el aumento de la movilización de subtipos de leucocitos inmunorreguladores podrían ser de vital importancia.<sup>11,12</sup> Las personas mayores que hacen ejercicio a diario muestran mejores niveles de control de la inflamación y mejor respuesta a las infecciones y las vacunas. Por ello, representa una poderosa intervención que tiene el potencial de mejorar tanto la función inmunitaria como la salud general en sujetos de todas las edades.<sup>10-13</sup> Aumenta la capacidad antioxidante local y sistémica, y estimula varios mecanismos compensatorios tisulares como un aumento de la señalización anabólica en el músculo o un aumento de la complacencia del sistema vascular.<sup>10-13</sup> La respuesta inmunitaria aguda al ejercicio depende de la intensidad y duración del esfuerzo. La mejor evidencia respalda que las altas cargas de entrenamiento físico, los eventos de competencia y el estrés fisiológico, metabólico y psicológico asociado, están vinculados a la disfunción inmunológica, inflamación, estrés oxidativo y daño muscular. A diferencia de la respuesta inmune luego de un ejercicio intenso y de larga duración, durante el ejercicio aeróbico de hasta 60% del consumo de oxígeno, y en sesiones de menos de 60 minutos, la actividad antipatógena de los macrófagos tisulares se produce en paralelo con mayor recirculación de inmunoglobulinas, citoquinas antiinflamatorias, neutrófilos, linfocitos NK, linfocitos T citotóxicos y linfocitos B inmaduros. En conjunto, estos mecanismos desempeñan un papel fundamental en la defensa inmunitaria.<sup>12</sup> Las hormonas del estrés, que pueden suprimir la función de las células inmunitarias y las citoquinas proinflamatorias, no alcanzan niveles altos durante sesiones de ejercicio moderadas y de corta duración.<sup>12</sup> Se ha demostrado que las personas que practican ejercicio moderado entre 8 semanas a un año en forma regular experimentan reducciones entre 40 y 50% de la incidencia y duración de las infecciones de la vía respiratoria superior.<sup>14</sup> La actividad física regular se asocia con una disminución de las tasas de mortalidad e incidencia de influenza y neumonía.<sup>15</sup> El entrenamiento de fuerza puede atenuar el envejecimiento inmunológico, mantiene la masa magra y la función endocrina del músculo (miocinas como las interleuquinas- IL-7, IL-15-), que tienen efectos inmunomoduladores positivos. La fuerza muscular y la actividad anabólica son

factores clave para preservar la función inmunitaria en adultos mayores.<sup>16</sup> El entrenamiento de fuerza moderado (60–80% de una repetición máxima -1RM-, 2–3 veces/semana) y progresión gradual promueve efectos antiinflamatorios, optimiza la masa magra, mejora marcadores inmunológicos sin inducir inmunosupresión en mayores de 60 años.<sup>17,18</sup> Así, el ejercicio es capaz de retrasar la aparición de la inmunosenescencia y ha sido asociado con mejoría de las respuestas a la vacunación, disminución de linfocitos T agotados/senescentes, aumento de la capacidad proliferativa de las células T, niveles circulatorios más bajos de citoquinas inflamatorias, aumento de la actividad fagocítica de los neutrófilos, disminución de la respuesta inflamatoria bacteriana, mayor actividad citotóxica de las células NK y alargamiento de los telómeros leucocitarios.<sup>1</sup> El ejercicio de resistencia en los pacientes añosos mejora particularmente la función de los linfocitos T de memoria.<sup>19</sup> No obstante, en una revisión sistemática sobre el impacto del entrenamiento físico sobre la respuesta inmune en la EPOC, los resultados son inconsistentes acerca de si el entrenamiento regular tiene un efecto antiinflamatorio.<sup>10</sup>

#### **Impacto de la rehabilitación respiratoria sobre la reducción de exacerbaciones y la aptitud inmunitaria**

Las exacerbaciones agudas de EPOC se asocian a una respuesta inflamatoria local y/o sistémica en respuesta a infecciones, contaminación ambiental u otros agentes a las vías aéreas.<sup>20</sup> Se consideran exacerbadores frecuentes cuando presentan dos o más exacerbaciones moderadas al año o una hospitalización en el año previo.<sup>21</sup> En promedio, una exacerbación se extiende por 12 días, requiriendo diez días más para recuperarse.<sup>22</sup> En general, a mayor grado de obstrucción bronquial, mayor frecuencia de exacerbaciones y hospitalizaciones.<sup>21</sup> La RR ha demostrado no solo disminuir las hospitalizaciones, sino también las exacerbaciones (Evidencia A).<sup>23,24</sup> Varios de sus componentes podrían explicarlo: ejercicio, educación, nutrición saludable, cesación tabáquica y vacunación.<sup>9</sup> Así, la RR podría ser más beneficiosa para controlar la inflamación y la inmunosenescencia en la EPOC.<sup>10</sup> La educación genera que los pacientes adquieran conocimiento y habilidades para reconocerlas precozmente, poseer planes de acción para su tratamiento, y disminuir su frecuencia.<sup>6–8</sup> La RR promueve la adherencia a largo plazo de todas estas conductas relacionadas directamente a la aptitud inmunitaria.<sup>6–8,19</sup>

#### **Relación entre el tabaquismo, el ejercicio y la aptitud inmunitaria**

La cesación tabáquica es la intervención más costo efectiva en medicina que mejora la sobrevida, fundamental componente de un programa de RR.<sup>23–29</sup> Se debe interrogar a todo paciente sobre su condición de fumador y motivarlo en cada visita médica para la cesación (1A).<sup>28,29</sup> Dedicarle 3 minutos y medio a la indicación de cesación tabáquica en cualquier consulta médica significa una tasa de abandono de 2,5% al año.<sup>28,29</sup> Existe terapia sustitutiva de la nicotina y otras estrategias (1A) como las cognitivo conductuales, que ayudan a generar cambios de estilo de vida de aquellos con mayor dependencia (1A), ya que una proporción significativa de pacientes con EPOC (~40%) continúan fumando.<sup>28–30</sup> Los ansiolíticos y la actividad física ayudan a tratar el síndrome de abstinencia.<sup>28–30</sup> Futuros estudios con la generación de vacunas de nicotina determinarán su efectividad en fumadores.<sup>31</sup> Los dispositivos de liberación electrónico (vapeo) no son recomendados en ningún caso por las sociedades científicas internacionales y nacionales.<sup>29,31</sup>

El humo de tabaco contiene más de seis mil compuestos, muchos de ellos cancerígenos, que se asocian como factor de riesgo independiente a muchas enfermedades: neoplasias, enfermedades pulmonares y cardio-cerebrovasculares.<sup>29</sup> Sin embargo, es menos reconocido que el tabaquismo afecta tanto a la inmunidad innata como adaptativa, humoral como celular.<sup>32,33</sup> Los efectos inhibidores del tabaquismo se han atribuido a la nicotina, la hidroquinona y al monóxido de carbono. El humo del tabaco conduce a concentraciones elevadas de IgE y promueve el desarrollo de enfermedades atópicas. Aumenta la actividad de

los macrófagos y las células dendríticas.<sup>32,33</sup> En el aparato respiratorio de los fumadores, se describen estrés oxidativo, daño celular y liberación de citoquinas proinflamatorias, quimioquinas y metaloproteinasas de matriz.<sup>32,33</sup> A largo plazo inducen una inflamación sistémica de bajo grado y aumento del estrés oxidativo en el sistema vascular que genera aumento de la coagulación y disfunción endotelial. En el tejido muscular, se activan vías de señalización catabólicas seguidas de pérdida muscular y sarcopenia.<sup>32,33</sup> Está establecido el mayor riesgo de infecciones virales como la influenza en los pacientes tabaquistas.<sup>34,35</sup> En tabaquistas actuales y exfumadores añosos, aumenta la mortalidad global por influenza y la mortalidad cardiovascular y respiratoria.<sup>33</sup> En un estudio caso-control, los casos hospitalizados fumadores tuvieron mayor frecuencia de riesgo de influenza vs. los casos ambulatorios.<sup>34</sup> En otro estudio, los casos hospitalizados por influenza tuvieron mayor frecuencia de tabaquismo actual y de ex-fumadores.<sup>35</sup>

El entrenamiento físico en RR parece proteger a los fumadores a largo plazo contra algunas consecuencias negativas locales y sistémicas inflamatorias secundarias al tabaquismo.<sup>10,36,37</sup> En un modelo con ratones expuestos al humo del cigarrillo, se demostró disminución del consumo de oxígeno pico revertida por el ejercicio ( $p < 0,05$ ).<sup>37</sup> También se indujo un aumento de citoquinas inflamatorias, que fueron reducidas por el ejercicio.<sup>37</sup> En el músculo, el ejercicio mejoró su estructura y la capacidad oxidativa ( $p < 0,05$ ).<sup>37</sup>

#### Relación entre la nutrición y la aptitud inmunitaria

La nutrición está estrechamente relacionada con el funcionamiento de nuestra inmunidad de manera bidireccional.<sup>1,2</sup> Los hábitos nutricionales pueden modular la respuesta inmune, haciéndonos más o menos propensos a sufrir enfermedades infecciosas, inflamatorias y cáncer.<sup>1,2</sup> Existen evidencias del efecto antiinflamatorio de las grasas poliinsaturadas, la inmunoestimulación ejercida por vitaminas, oligoelementos y aminoácidos, por lo que una nutrición adecuada podría ayudar a mejorar la aptitud inmunológica.<sup>1,2</sup> El metabolismo de los lípidos y la activación/supresión del sistema inmunitario están interconectados.<sup>35,36</sup> La expansión de los adipocitos se acompaña de aumento de la infiltración de células inmunitarias (macrófagos y células T) del fenotipo proinflamatorio, conduciendo a la secreción de adipoquinas, citoquinas, quimioquinas y lípidos proinflamatorios en los obesos.<sup>38,39</sup> Los ácidos grasos de origen animal son principalmente saturados o poliinsaturados (PUFA) omega-6 ( $\omega 6$ ), mientras que los derivados de alimentos de origen vegetal, aceites y ciertos tipos de pescado graso son principalmente insaturados omega-3 ( $\omega 3$ ).<sup>38,39</sup> Las dietas ricas en PUFA  $\omega 6$  aumentan el riesgo de desarrollar enfermedades inflamatorias.<sup>39</sup> Por otro lado, las dietas ricas en PUFA  $\omega 3$  parecen tener efectos antiinflamatorios, como lo indican la disminución del riesgo de esas enfermedades.<sup>39</sup> Adicionalmente, los ácidos grasos insaturados se pueden oxidar para generar mediadores lipídicos proinflamatorios (prostaglandinas y leucotrienos) con fuerte capacidad inmunomoduladora que se producen de manera controlada durante una respuesta inflamatoria.<sup>39</sup> Cuando se elimina el agente desencadenante, la producción de mediadores lipídicos pro-resolutivos devuelve la homeostasis.<sup>39</sup>

La dieta mediterránea o la restricción calórica muestran un efecto positivo en el control de la inflamación y estrés oxidativo, así como una microbiota sana y adecuada.<sup>38,39</sup> Otras estrategias se basan en la suplementación con micronutrientes como el zinc y las vitaminas D, E y C, que han demostrado su capacidad inmunomoduladora.<sup>38,39</sup> El zinc es un micronutriente esencial involucrado en la regulación de las respuestas inmunes innatas y adaptativas.<sup>1,2</sup> La principal causa de deficiencia es la desnutrición, en especial en personas añosas.<sup>1,2</sup> El papel de la vitamina D en su efecto antiinfeccioso e inmunomodulador es poco conocido.<sup>1,2</sup> Es el precursor de ciertos compuestos conocidos como “péptidos antimicrobianos” (catelicidinas y defensinas), que se producen dentro del aparato respiratorio.<sup>1,2</sup> Es capaz de aumentar la capacidad

fagocítica de los neutrófilos y macrófagos, controlando la inflamación a través de la activación de las células T reguladoras.<sup>1,2</sup> Recientemente, se ha demostrado que la calidad de la microbiota intestinal puede estar relacionada con la respuesta a las infecciones y la vacunación.<sup>1,2</sup> Durante el envejecimiento, aumenta significativamente la permeabilidad del intestino a la microbiota lo que contribuye al proceso de disfunción inmune. La relación entre microbiota, infección y vacunas está siendo investigada por el uso de ciertos probióticos que podrían mejorar las respuestas a infecciones y vacunas.<sup>1,2</sup> El sobre-peso, la obesidad y la desnutrición son factores determinantes y frecuentes de la severidad clínica y el pronóstico de la EPOC.<sup>9,40</sup> Aquellos pacientes que aumentan más de 2 kg de peso tras la administración de una terapia nutricional mejoran la sobrevida.<sup>41</sup> La masa muscular es el mejor predictor de supervivencia en pacientes con EPOC moderada/grave.<sup>9,42-44</sup> Se puede definir el estado nutricional por medio del índice de masa corporal (IMC normal: 21- 25 Kg/m<sup>2</sup>).<sup>9,42</sup> Se debe intervenir para lograr un peso con una adecuada relación de los compartimientos de masa grasa/magra. Existen técnicas más específicas para evaluar cada compartimiento: bio-impedanciometría y fraccionamiento antropométrico.<sup>5</sup> El entrenamiento en pacientes con EPOC intenta disminuir la masa grasa e incrementar la magra.<sup>44</sup> Se sugiere evaluar nutricionalmente a todos los pacientes (1C); existe insuficiente evidencia para sostener el uso rutinario de suplementación nutricional (1C).<sup>9</sup> La educación sobre nutrición saludable es recomendada (1C).<sup>9</sup> Se sugiere realizar una intervención nutricional en aquellos sujetos que presenten (Evidencia C):<sup>9</sup> IMC < 21 Kg/m<sup>2</sup> o > 25 Kg/m<sup>2</sup> o pérdida involuntaria de peso > 10% durante los últimos 6 meses o > 5% en el último mes.<sup>9</sup>

#### Relación entre vacunas y aptitud inmunitaria

En los programas de RR se actualiza continuamente el calendario de vacunación de cada paciente ya que las vacunas previenen infecciones y complicaciones, reducen la transmisión y fortalecen la respuesta inmune, e incluso retrasan la inmunosenescencia.<sup>9,45</sup> En América Latina, existen distintas realidades sanitarias y niveles de acceso a la vacunación gratuita para poblaciones de riesgo. En varios países, estas vacunas están disponibles y recomendadas para adultos mayores y personas con enfermedades respiratorias crónicas, con el objetivo de prevenir infecciones graves y sus complicaciones.<sup>46-48</sup>

#### Vacuna antigripal

La gripe causa cientos de miles de muertes al año, sobre todo en mayores de 65 años y personas con comorbilidades.<sup>46</sup> Puede provocar complicaciones respiratorias (neumonía) y cardiovasculares (infarto, accidente cerebrovascular), además de descompensar enfermedades crónicas.<sup>46</sup> La vacunación anual es la estrategia más eficaz de prevención.<sup>47</sup> Existen vacunas tradicionales, la trivalente (TIV) y la cuadrivalente (QIV) de dosis estándar, útiles, pero con menor efectividad en adultos mayores y pacientes crónicos, aunque reducen significativamente complicaciones como infarto agudo de miocardio y exacerbaciones de EPOC. En las últimas décadas, se han desarrollado vacunas mejoradas, diseñadas para optimizar la respuesta inmune en estas poblaciones:<sup>49</sup>

- *TIV adyuvantada (TIVa)*: Se recomienda a adultos mayores y en Argentina a partir de los 50 años con un buen perfil de seguridad y eficacia en grupos de riesgo.<sup>50</sup> En comparación con la TIV estándar, la TIVa ha demostrado efectividad adicional, reduciendo un 25% las hospitalizaciones por gripe o neumonía y un 39% las hospitalizaciones por neumonía y accidentes cerebrovasculares.<sup>50-52</sup>
- *QIV de alta dosis (QIV-HD)*: indicada ≥ 65 años, disponible solo en sector privado.<sup>53</sup>
- *QIV celular (QIVc)*: desde los 6 meses, especialmente útil en menores de 50 años, acceso privado.<sup>54</sup>

Si no se accede a ellas, se recomienda igualmente la vacunación anual con las formulaciones tradicionales, ya que siguen disminuyendo la morbilidad por influenza.

### Vacunación antineumocócica

El neumococo provoca neumonía y enfermedad invasiva con alta morbilidad y mortalidad. Los principales factores de riesgo son la edad  $\geq 65$  años, las enfermedades crónicas, la inmunosupresión, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol.<sup>46</sup>

La vacuna conjugada de 20 serotipos (VCN20), y disponible en varios países de la región, se indica en una dosis única para adultos de 18 a 64 años con factores de riesgo y para todos los adultos de 65 años o más. Amplía la cobertura frente a la VCN13 y simplifica los esquemas que combinaban las de 13 y 23 serotipos.<sup>46,47</sup>

### Otras vacunas para adultos mayores y personas con comorbilidades

Además de la antigripal y la antineumocócica, se recomienda la vacunación con la triple acelular (Tdpa) contra difteria, tétanos y tos ferina; contra el herpes zóster (HZ); contra el virus sincicial respiratorio (VSR), tanto la bivalente recombinante como la adyuvantada; y contra SARS-CoV-2 con sus refuerzos, según indicación nacional.<sup>55-59</sup>

Una adecuada estrategia de inmunización contribuye no solo a prevenir infecciones graves y sus complicaciones, sino también a mantener la autonomía, mejorar la calidad de vida y fortalecer la respuesta inmunitaria frente a futuros desafíos. La educación continua, el seguimiento activo y la coordinación entre equipos de salud pueden mejorar la adherencia y el acceso a la vacunación en estas poblaciones.

### Relaciones entre el bienestar bio-psico-social y la aptitud inmunitaria

En las enfermedades pulmonares crónicas, la prevalencia de depresión y ansiedad es muy frecuente (20-40%) y la RR disminuye la frecuencia de ambas (Evidencia A).<sup>9,55</sup> Existe evidencia de que la forma de afrontar el estrés y el mal estado de ánimo tiene un impacto directo en la supervivencia de pacientes con enfermedades graves.<sup>1,2</sup> La disminución en la actividad social tiene una influencia significativa en la capacidad del sistema inmunitario.<sup>1,2</sup> Las personas mayores que viven solas muestran peor respuesta inmune a infecciones e incluso a las vacunas. Por ello, ciertas intervenciones psicológicas pueden influir en el curso de las enfermedades.<sup>1,2</sup> Adicionalmente, la cantidad y calidad adecuada de sueño favorece la función inmune y reduce los riesgos infecciosos, mejorando también las respuestas a la vacunación.<sup>1,2</sup>

Por otra parte, la activación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal por citoquinas como respuesta neuroendocrina al estrés, modula la función inmunitaria a través del cortisol, el que a su vez regula la respuesta inflamatoria.<sup>60,61</sup> La disregulación del eje, observada en la depresión, afecta el control de la inmunidad.<sup>62</sup>

### Conclusiones

La inmunosenescencia, como deterioro gradual del sistema inmunitario causado por el avance de la edad, se asocia con una capacidad reducida para responder a las infecciones y desarrollar memoria inmunitaria a largo plazo, en especial en pacientes mayores con enfermedades respiratorias crónicas.

La adecuada aptitud inmunitaria permite el establecimiento de hábitos de vida saludables que pueden mejorar nuestra capacidad inmunitaria como las buenas relaciones sociales, limitar el consumo de alcohol, la actividad física, controlar los niveles de estrés y establecer un programa de vacunación adecuado pueden ralentizar el proceso de inmunosenescencia. En este sentido, Latinoamérica tiene diferentes coberturas vacunales de acceso gratuito. A manera de ejemplo, se expuso el de Argentina que cuenta con un Calendario Nacional de Vacunación amplio y gratuito, que garantiza la cobertura de las poblaciones en riesgo.<sup>44</sup> Sin embargo,

además de las vacunas incluidas en el calendario oficial, es fundamental considerar la aplicación de vacunas recomendadas fuera de calendario, especialmente en grupos vulnerables, como a partir de los 50 años, la vacuna antigripal adyuvantada y a los tabaquistas las vacunas antigripal y antineumocócica.<sup>44</sup> Incluir este tipo de estrategias vacunales permitirá optimizar la prevención de enfermedades infecciosas y reducir complicaciones en poblaciones de riesgo.

La RR como intervención terapéutica integradora mejora la aptitud inmunitaria, enlenteciendo la inmunosenescencia a través del ejercicio físico aeróbico, cesación tabáquica, nutrición saludable, vacunación y mejor salud mental, en el marco del tratamiento farmacológico acorde a la enfermedad y su severidad. Futuras investigaciones deberán evaluar biomarcadores inmunológicos que nos permitan predecir niveles de aptitud inmunitaria y respuesta a las diferentes estrategias que se incluyen en un programa de RR.

**Financiamiento:** los autores declaran que el trabajo no tuvo financiamiento.

**Conflicto de intereses:** MS: declara brindar conferencias en programas de educación médica continua de Glaxo SmithKline, Pfizer y Seqirus. IC: declara no tener conflicto de intereses. HV: declara haber brindado conferencias y asesoría médica externa a Merck Sharp Dohme, SANOFI, Glaxo SmithKline y Seqirus. JLM: es Director Medical Affairs LATAM de CSL-Seqirus Argentina. CS: es Medical Science Liaison de CSL-Seqirus Argentina.

**Contribuciones de los autores:** MS: escritura, revisión y edición; investigación. IC: escritura, revisión y edición; investigación. HV: escritura, revisión y edición; investigación. JLM: revisión y edición. CS: revisión y edición.

Los Editores en Jefe, Dres. Carlos Luna y Francisco Arancibia, realizaron el seguimiento del proceso de revisión y aprobaron este artículo.

## Referencias

- Villar Alvarez F, de la Rosa Carrillo D, Fariñas Guerrero F, Jimenez Ruiz CA. Immunosenescence, Immune Fitness and vaccination Schedule in the adult respiratory patient. *Open Respir Arch* 2022;100181. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2022.100181>
- Verster B, Kraneveld AD, Garssen J. The assessment of Immune Fitness. *J Clin Med* 2023;12,22: 1-12. <https://doi.org/10.3390/jcm12010022>
- Franceschi C, Bonafè M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E et al. Inflammaging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244-54. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06651.x>
- Martínez de Toda I, Vida C, Díaz-Del Cerro E, De la Fuente M. The immunity clock. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2021;76:1939-45. <https://doi.org/10.1093/gerona/glab136>
- Bowdish D. The aging lung: is lung health good health for older adults. *Chest* 2019;155:391-400. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.003>
- Schneider JL, Rowe JH, Garcia del Alba C, Kim C, Sharpe AH, Haigis MC. The aging lung: Physiology, disease and immunity. *Cell* 2021;184:1990-2019. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.03.005>
- Jesus FR, Correia Passos F, Lopes Falcao MM, Sarno Filho MV, Neves da Silva IL, Santiago Moraes AC et al. Immunosenescence and inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a systematic review. *J Clin Med* 2024;12:3449. <https://doi.org/10.3390/jcm13123449>
- Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:e13-e64. <https://doi.org/10.1164/rccm.201309-1634ST>
- Sívori M, Almeida M, Benzo R, Boim C, Brassesco M, Callejas O et al. Nuevo Consenso Argentino de Rehabilitación Respiratoria: Actualización 2008. *Medicina (Buenos Aires)* 2008;68:325-44.
- Abbasi A, Wang D, Stringer WW, Casaburi R, Rossiter HR. Immune system benefits of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol* 2026;111:2787-804. <https://doi.org/10.1113/EP091678>
- Madani A, Alac K, Richter MJ, Krüger K. Immune regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. *J Inflamm Res* 2018;11:155-67. <https://doi.org/10.2147/JIR.S141149>

12. Nieman DC, Wentz LM. The compelling link between physical activity and the body's defense system. *J Sport Health Sci* 2019;8: 201-17. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2018.09.009>
13. Dhabhar N. Stress-induced enhancement of immune function- Stress: Immunology and Inflammation. Academic Press 2024;5:31-8. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817558-3.00013-5>
14. Nieman DC. Is infection risk linked to exercise workload? *Med Sci Sports Exerc* 2000;32(7 Suppl):S406-S411. <https://doi.org/10.1097/00005768-200007001-00005>
15. Wong CM, Lai HK, Ou CQ, Ho SY, Chan P, Thach TQ et al. Is exercise protective against influenza-associated mortality? *PLoS One* 2008;3:e2108. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002108>
16. Duggal NA, Niemi G, Harridge SDR, Simpson RJ, Lord JM. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nature Reviews. Immunology* 2019;19:563-72. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>
17. de Luz Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165823. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165823>
18. Izquierdo M, Merchant RA, Morley JE, Anker SD, Aprahamian I, Arai H et al. International Exercise Recommendations in Older Adults (ICFSR): Expert Consensus Guidelines. *J Nutr Health Aging* 2021;25:824-53. <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1665-8>
19. Nieman DC, Henson DA. Role of endurance exercise in immune senescence. *Med Sci Sports Exerc* 1994;26:172-81. <https://doi.org/10.1249/00005768-199402000-00007>
20. Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, Agusti A, Brook R, Criner G et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204:1251-8. <https://doi.org/10.1164/rccm.202108-1819PP>
21. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2010;363:1128-38. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0909883>
22. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9908022>
23. van Ranst D, Stoop WA, Meijer JW, Otten HJ, van de Port IG. Reduction of exacerbation frequency in patients with COPD after participation in a comprehensive pulmonary rehabilitation program. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:1059-1067. <https://doi.org/10.2147/COPD.S69574>
24. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. *Eur Respir J* 1999;13:125-32. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13112599>
25. Stoilkova A, Janssen DJ, Wouters EF. Educational programs in COPD management interventions: a systematic review. *Respir Med* 2013;107:1637-50. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2013.08.006>
26. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, Rouleau M, Beaupré A, Bègin R et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med* 2003;163:585-91. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.5.585>
27. Trappenburg JC, Monnikhof EM, Bourbeau J, Troosters T, Schrijvers AJP, Verheij TJM et al. Effect of an action plan with ongoing support by a case manager on exacerbation-related outcome in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax* 2011;66:977-94. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200071>
28. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000135. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000165.pub4>
29. Ministerio de Salud Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional de tratamiento de la adicción al tabaco. Edición 2021. [Internet]. [Consultado 25 mar 2025]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/guia-de-practica-clinica-nacional-de-tratamiento-de-la-adiccion-al-tabaco-edicion-2021>
30. American Medical Association. Guideline for a diagnosis and treatment of nicotine dependence: How to help patients to stop smoking. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2008.04.009>
31. Montes de Oca M, Laucho Contreras ME. Smoking cessation and vaccination. *Eur Respir Rev* 2023;32:220187. <https://doi.org/10.1183/16000617.0187-2022>
32. Arson Y, Shoenfeld Y, Amital H. Effects of tobacco smoke on immunity, inflammation and autoimmunity. *J Autoimm* 2010;34:258-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2009.12.003>
33. Qiu F, Liang CL, Liu H, Zeng YQ, Hou S, Huang S et al. Impacts of cigarette smoking on immune responsiveness: Up and down or upside down? *Oncotarget* 2017;8:268-84. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13613>
34. Godoy P, Castilla J, Soldevila N, Mayoral JM, Toledo D, Martin V et al. Smoking may increase the risk of hospitalization due to influenza. *Eur J Public Health* 2016;26:882-7. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx130>
35. Wong CM, Yang L, Chan KP, Chan WM, Song L, Lai HK et al. Cigarette smoking as a risk factor for influenza associated mortality: evidence from an elderly cohort. *Influenza Other Respir Viruses* 2013;7:531-9. <https://doi.org/10.1111/j.1750-2659.2012.00411.x>
36. Hartmann T, Marino F, Duffield R. Tobacco smoking and acute exercise on immune-inflammatory responses among relative short and longer smoking histories. *Cytokine* 2019;123:154754. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154754>
37. Krüger K, Seimetz M, Ringseis R, Wilhem J, Pichl A, Couturier A et al. Exercise training reverses inflammation and muscle wasting after tobacco smoke exposure. *J Physiol Regul Inter Comp Physiol* 2018;314:366-76. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00316.2017>
38. Yaquob P, Calder PC. Fatty acids and immune function: new insights into mechanisms. *Br J Nutr* 2007;98(Suppl 1):S41-5. <https://doi.org/10.1017/S0007114507832995>
39. Garcia C, Andersen CJ, Blesso CN. The role of lipids in the regulation of immune responses. *Nutrients* 2023;15:3899. <https://doi.org/10.3390/nu15183899>
40. Ministerio de Salud de Argentina. Cuarta Encuesta Nacional de Factores de Riesgo en Argentina. [Internet]. [Consultado 10 mar 2025]. Disponible en: [http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001659cnt-4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo\\_2019\\_informe-definitivo.pdf](http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001659cnt-4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf)

41. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.157.6.9705017>
42. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R. Nutritional supplementation in COPD: a systematic overview. *Chest* 2001;119:353-63. <https://doi.org/10.1378/chest.119.2.353>
43. Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein R, White J. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochr Database Syst Rev* 2005;CD000998. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000998.pub2>
44. Schols S. Nutritional and metabolic modulation in chronic obstructive pulmonary disease management. *Eur Respir J* 2003;22:815-865. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00004611>
45. Lord JM. The effect of aging of the immune system on vaccination responses. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9:1364-7. <https://doi.org/10.4161/hv.24696>
46. Luna CM, Pulido L, Rizzo O, Gauna ML, Chirino A, Videla AJ. Update on Vaccination Recommendations in Adults with Respiratory Diseases. Document from the Argentinian Association of Respiratory Medicine for Pulmonologists. *Medicina (Buenos Aires)* 2024;84:108-24. <https://doi.org/10.56538/ramr.bvih9262>
47. Ministerio de Salud Argentina. Calendario Nacional de Vacunación. [Internet]. [Consultado 10 mar 2025]. Disponible en: <http://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2025-01-v2-calendario-nacional-vacunacion.pdf>
48. Pan American Health Organization. Immunization in the Americas: 2022 Summary. PAHO 2023. [Internet]. [Consultado 10 mar 2025]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56642>
49. Vazquez H, Vidal G, Rozenek M, Bonhevi P, Nacinovich F, Cahn F et al. Vacunas contra la gripe en adultos y niños. Actualización 2026. Sociedad Argentina de Infectología. [Internet]. [Consultado 10 mar 2025]. Disponible en: <https://sadi.org.ar/publicaciones/1950-recomendaciones-de-vacunacion-antigripal-en-adultos-y-ninos-actualizacion-2026>
50. Poder A, Oberije J, Meyer J, Heymer P, Molrine D, Versage E et al. Immunogenicity and Safety of MF59-Adjuvanted Quadrivalent Influenza Vaccine Compared with a Nonadjuvanted, Quadrivalent Influenza Vaccine in Adults 50-64 Years of Age. *Vaccines* 2023;11:1528. <https://doi.org/10.3390/vaccines11101528>
51. Mannino S, Villa M, Apolone G, Weiss NS, Groth N, Aquino I et al. Effectiveness of adjuvanted influenza vaccination in elderly subjects in northern Italy. *American J Epidemiology* 2012;176:527-33. <https://doi.org/10.1093/aje/kws313>
52. Lapi F, Marconi E, Simonetti M, Baldo V, Rossi A, Sessa A et al. Adjuvanted versus non-adjuvanted influenza vaccines and risk of hospitalizations for pneumonia and cerebro/cardiovascular events in the elderly. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:663-70. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1622418>
53. Diaz Granados CA, Dunning AJ, Kimmel M, Kirby D, Treanor J, Collins A et al. Efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in older adults. *N Engl J Med* 2014;371:35-45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1315727>
54. Boikos C, Imran M, Nguyen VH, Ducruet T, Sylvester GC, Mansi JA. Effectiveness of the Cell-Derived Inactivated Quadrivalent Influenza Vaccine in Individuals at High Risk of Influenza Complications in the 2018-2019 United States Influenza Season. *Open Forum Infect Dis* 2021;8:ofab167. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab167>
55. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2026. [Internet]. [Consultado 4 Ago 2026]. Disponible en: <https://goldcopd.org/2026-gold-report/>
56. Bonvehí P, Nacinovich F, Rozenek M, Vazquez H. Recomendaciones 2023 de Vacunación contra el Herpes Zoster de la Sociedad Argentina de Infectología. [Internet]. [Consultado 18 abr 2025]. Disponible en [www.sadi.org.ar/publicaciones/1613-recomendaciones-2023-de-vacunacion-contra-el-herpes-zoster](http://www.sadi.org.ar/publicaciones/1613-recomendaciones-2023-de-vacunacion-contra-el-herpes-zoster)
57. Davis M, Towner W, DeHaan E, Jiang Q, Li W, Rahman F et al. Bivalent RSVpreF Vaccine in Adults 18 to <60 Years Old With High-Risk Conditions. *Clin Inf Dis* 2025;80:911-20. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae550>
58. Ferguson M, Schwarz TF, Nuñez SA, Rodríguez García J, Mital M, Zala C et al. Noninferior Immunogenicity and Consistent Safety of Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Adults 50-59 Years Compared to ≥60 Years of Age. *Clin Infect Dis* 2024;79:1074-84. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae364>
59. Ministerio de Salud de la Nación. Memorandum uso de vacuna monovariante SPIKEVAX XBB.1.5 contra COVID-19 del laboratorio Moderna en personas desde los 6 meses de edad 22 de abril de 2024 /Lineamientos Técnicos y Manual de Vacunación. Vacuna COMINARTY MONOVARIANTE Ómicron XBB.1.5 (Vacuna COVID-19 ARNm, Pfizer monovariante). [Internet]. [Consultado 20 ago 2024]. Disponible en [www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos](http://www.argentina.gob.ar/salud/inmunoprevenibles/recomendaciones-manuales-y-lineamientos)
60. Besedovsky HO, del Rey, A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal review. *Brain Behav Immun* 2007;21:34-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.09.008>
61. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009;10:397-409. <https://doi.org/10.1038/nrn2647>
62. Pariante CM, Lightman SL. The HPA axis in major depression: classical theories and new developments. *Trends Neurosci* 2008;31:464-8. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.06.006>