

# Hipersensibilidad retardada frente a patógenos y su relación con el estado nutricional en mujeres adultas mayores

## Delayed hypersensitivity and its relationship with the nutritional status of older adult women.

José Luis Gálvez-Romero,<sup>1</sup> Natali Loranca-González,<sup>1</sup> Ángel Ethian Meraz-Portilla,<sup>1</sup> Gabriela Odette Hernández-Briones,<sup>1</sup> Rosaura Olivos-Rodríguez,<sup>2</sup> Enrique Pérez-Romero<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Investigación.

<sup>2</sup> Servicio de Geriatría.

Hospital Regional ISSSTE Puebla, Puebla, México

### Correspondencia

José Luis Gálvez Romero

dr.galvez.romero@gmail.com

**Recibido:** 02-09-2024

**Aprobado:** 10-10-2024

**Publicado:** 30-03-2025

<https://doi.org/10.29262/ram.v72i1.1436>

### ORCID

José Luis Gálvez Romero

0000-0002-6560-3596

Natali Loranca González

0009-0008-1593-4566

Ángel Ethian Meraz Portilla

0009-0001-2797-1208

Gabriela Odette Hernández Briones

0009-0007-7041-5358

Rosaura Olivos Rodríguez

0009-0008-3192-873X

Enrique Pérez Romero

0009-0007-5408-0295

### Resumen

**Objetivo:** Analizar la relación entre la respuesta inmune celular, medida a través de pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada, y el estado nutricional en mujeres adultas mayores.

**Métodos:** Estudio observacional, de correlación, efectuado en mujeres adultas mayores, sin evidencia de infección, con edad promedio de  $69.2 \pm 5.9$  años. El estado nutricional se evaluó mediante la escala MNA (Mini Nutritional Assessment), y la respuesta inmune celular *in vivo* a través de pruebas de hipersensibilidad retardada a diversos antígenos microbianos

**Resultados:** Se registraron 36 mujeres adultas mayores. El 83.3% tuvo un estado nutricional normal y 16.7% se presentó riesgo de malnutrición, con una puntuación promedio de la escala MNA de  $25.6 \pm 2.7$ . La prueba de intradermorreacción a las 48 horas, mostró induración mayor de 5 mm en el 58.3% para bacterias Grampositivas, 38.9% para tétanos-difteria y 66.7% para candidina. La respuesta positiva a candidina fue más frecuente en mujeres en riesgo de malnutrición (OR: 1.3; IC<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ). Luego de 96 horas, la induración de candidina mayor de 7 mm mostró un área bajo la curva ROC de 0.75 (IC<sub>95%</sub>: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) para predecir el riesgo de malnutrición.

**Conclusión:** Las mujeres adultas mayores con buen estado nutricional mantienen una respuesta inmune celular adecuada, mientras que las permanecen en riesgo de malnutrición tienen mayor reactividad a la candidina, lo que sugiere una posible alteración inmunológica asociada con malnutrición.

**Palabras clave:** Hipersensibilidad retardada; Mujeres adultas mayores; Escala MNA; Estado nutricional; Malnutrición; Candidina.

### Abstract

**Objective:** To analyze the relationship between cellular immune response, assessed through delayed hypersensitivity intradermal tests, and nutritional status in older adult women.

**Methods:** A correlational observational study was conducted on elderly women, without evidence of infection, with an average age of  $69.2 \pm 5.9$  years. Nutritional status was assessed using the Mini Nutritional Assessment (MNA) scale, and the *in vivo* cell-mediated immune response was measured through delayed hypersensitivity tests to various microbial antigens.

**Results:** A total of 36 older adult women were enrolled in the study. Of these, 83.3% had a normal nutritional status, while 16.7% were at risk of malnutrition, with an average MNA score of  $25.6 \pm 2.7$ . The intradermal reaction test at 48 hours, showed an induration greater than 5 mm in 58.3% for Gram-positive bacteria, 38.9% for tetanus/diphtheria, 66.7% for candidin, and 0% for *Escherichia coli*. A positive response to candidin was more frequent in women at risk of malnutrition (OR: 1.3; CI<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ). After 96 hours, a candidin induration greater than 7 mm showed an area under the ROC curve of 0.75 (CI<sub>95%</sub>: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) for predicting the risk of malnutrition.

**Conclusion:** Older adult women with good nutritional status maintain an adequate cellular immune response, whereas those at risk of malnutrition exhibit greater reactivity to candidin, suggesting a possible immunological alteration associated with malnutrition.

**Keywords:** Delayed hypersensitivity, Elderly women; MNA Scale; Nutritional status; Malnutrition; Candidin.

## ANTECEDENTES

Con el envejecimiento, el sistema inmunológico experimenta cambios adaptativos conocidos como inmunosenescencia. El proceso de adaptación deficiente provoca mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas, autoinmunes, inflamatorias y neoplásicas en los adultos mayores.<sup>1</sup> En algunos casos aparece un estado proinflamatorio, caracterizado por aumento en la producción de citocinas (IL-1, IL-3, IL-6, TNF- $\alpha$ / $\beta$  y proteína C reactiva), así como disminución en la función de linfocitos T reguladores, T citotóxicos, células Natural Killer, linfocitos T vírgenes y sus receptores. Estos cambios se han denominado por algunos autores como “*inflammaging*”.<sup>2,3</sup>

En los adultos mayores, el hígado, los pulmones, intestinos y, especialmente, la piel, producen citocinas proinflamatorias de manera continua.<sup>4</sup> Dentro de los factores implicados con la senescencia cutánea y el *inflammaging* e encuentran: edad avanzada, tabaquismo, exposición a la luz ultravioleta, contaminación ambiental y estados de malnutrición.<sup>5</sup> Los trastornos nutricionales son comunes en la población adulta mayor; entre el 50 y 80% consumen menos del 75% de las cantidades diarias recomendadas de nutrientes, lo que sugiere que un tercio de las personas mayores de 65 años tiene déficit nutricional.<sup>6</sup>

La hipersensibilidad retardada se ha estudiado en humanos de diferentes edades, y se ha observado que en adultos mayores de 60 años existe una disminución en la respuesta intradérmica, debido al declive de los linfocitos T asociado con la edad y exposición al estrés crónico.<sup>7,8</sup> La deficiente respuesta a diversos antígenos, conocida como anergia, puede detectarse de manera oportuna y, potencialmente, mejorar la tasa de morbilidad y mortalidad.<sup>9</sup> Por lo tanto, es crucial estudiar la interrelación entre vejez, nutrición e inmunidad, ya que estos factores son determinantes para la calidad de vida de los adultos mayores.<sup>10</sup>

El objetivo de este estudio fue: analizar la relación entre la respuesta inmune celular, evaluada a través de pruebas intradérmicas de hipersensibilidad retardada, y el estado nutricional de mujeres adultas mayores.

## MÉTODOS

Estudio observacional, de correlación, efectuado en mujeres adultas mayores jubiladas de un Hospital Regional. Se incluyeron pacientes sin infección activa, previo consentimiento informado. El proyecto fue dictaminado y aprobado por los comités de investigación y ética en investigación del Hospital Regional ISSSTE Puebla y otorgaron número de registro 615.2023.

Se aplicaron pruebas de intradermorreacción en el antebrazo no dominante, con una distancia de 5 cm entre cada uno, utilizando 0.1 mL de:

- 1) **Antígeno de candidina** (Monilia Skin test Antigen): Dilución 1:100 en solución salina al 0.9%.
- 1) **Antígeno de bacterias Gram (+)** [*Staphylococcus aureus* 180 UFC/mL, *Streptococcus pneumoniae* 22.5 UFC/mL, *Klebsiella pneumoniae* 22.5 UFC/mL, *Branhamella catarrhallis* 22.5 UFC/mL, *Haemophilus influenzae* 22.5 UFC/mL] (Alergomex). Dilución 1:10 en solución salina al 0.9%.
- 3) **Antígeno de *Escherichia coli***: Para obtener los antígenos se seleccionaron cepas sensibles a partir de urocultivos. El cultivo se llevó a una concentración de 0.5 McFarland ( $1 \times 10^8$  /mL bacterias). Posteriormente para la aplicación de los antígenos, las bacterias fueron esterilizadas en UV durante 30 min (se confirmó la falta de crecimiento en medio de cultivo), y finalmente para la prueba de intradermorreacción se aplicó una concentración de  $1 \times 10^8$  /mL bacterias.
- 4) **Antígenos de tétanos/difteria**: Dilución 1:10 en solución salina al 0.9%.

La respuesta se midió a las 4, 24, 48, 72 horas, y posteriormente a las 96 hora de la aplicación. La induración se consideró positiva con una medida > 5 mm.

Se utilizaron las escalas: 1) MNA (Mini Nutritional Assessment) para evaluar el estado nutricional,<sup>11</sup> y 2) Lawton-Brody para valoración de la funcionalidad. Se colectaron los datos de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina) a partir del expediente clínico.

Para el análisis estadístico se implementaron coeficientes de correlación *r* de Pearson o Rho de Spearman, según la distribución de las variables. Para la predicción de malnutrición se calculó el área bajo la curva ROC, y se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p > 0.5$  y  $p < 0.05$ .

### Responsabilidades éticas

Todos los procedimientos realizados durante el desarrollo de esta investigación se realizaron conforme al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, así como la Declaración de Helsinki. El número de aprobación por los comités de investigación, ética en investigación y bioseguridad del Hospital Regional ISSSTE Puebla, fue el **615.2023**.

## RESULTADOS

Se registraron 36 mujeres con promedio de edad de  $69.2 \pm 5.9$  años; el 66.7% tuvo sobrepeso y 27.8% diabetes. El 83.3% mostró un estado nutricional normal y el 16.7% con riesgo de malnutrición. La escala MNA reportó un puntaje de  $25.6 \pm 2.7$  (0 a 29). La induración mayor de 5 mm, posterior a 48 horas de los diferentes antígenos fue: bacterias Gram + 21 (58.3%), tétanos-difteria 14 (38.9%), candidina 24 (66.7%), y *Escherichia coli* 0 (0%; **Cuadro 1**). Luego de 48 horas, excepto de *Escherichia coli*, el promedio de la induración fue mayor de 5 mm. **Cuadro 2**

Respecto de la coexistencia de bacteriuria asintomática, apareció en el 33.3% de las pacientes con riesgo de malnutrición versus 30.8% con estado nutricional normal ( $p = 0.7$ ). La respuesta a candidina fue más frecuente en las mujeres adultas mayores con riesgo de malnutrición (OR: 1.3; IC<sub>95%</sub>: 1.1 - 1.7;  $p = 0.05$ ).

### Cuadro 3

La correlación de induración entre las diferentes mediciones de los mismos antígenos fue: candidina a las 4 h con candidina a las 72 h mostró una correlación moderada: + 0.42 ( $p = 0.01$ ); la induración de bacterias Gram (+) a las 4 h con bacterias Gram + a las 72 h mostró correlación fuerte: + 0.62 ( $p = 0.001$ ); la induración con *E. coli* a las 4 versus 96 h tuvo correlación moderada: + 0.41 ( $p = 0.01$ ), y la induración de tétanos-difteria a las 4 h versus 72 horas reportó correlación

**Cuadro 1.** Comorbilidades, estado nutricional, funcionalidad y respuesta de hipersensibilidad retardada de mujeres adultas mayores

Variables	n = 36 Frecuencia (%)
Edad en años $\bar{x} \pm DE$	69.2 $\pm$ 5.9
IMC kg/m <sup>2</sup> $\bar{x} \pm DE$	27.1 $\pm$ 5.3
Sobrepeso y obesidad	24 (66.7)
Diabetes Mellitus Tipo 2	10 (27.8)
Hipertensión	16 (44.4)
Enfermedad tiroidea	10 (27.8)
Cardiopatía	2 (5.6)
Estado nutricional	
Normal	30 (83.3)
Riesgo de malnutrición	6 (16.7)
Funcionalidad	
Independencia total	36 (100)
Análisis clínicos	
Hemoglobina g/dL $\bar{x} \pm DE$	13.5 $\pm$ 1.8
Leucocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	7.2 $\pm$ 0.5
Linfocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	1.9 $\pm$ 1.0
Neutrófilos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	4.3 $\pm$ 1.7
Monocitos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	0.5 $\pm$ 0.2
Eosinófilos 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	0.1 $\pm$ 0.7
Plaquetas 103/ $\mu$ L $\bar{x} \pm DE$	258 $\pm$ 68.2
Glucosa mg/dL $\bar{x} \pm DE$	122.6 $\pm$ 55.9
Colesterol total mg/dL $\bar{x} \pm DE$	197.0 $\pm$ 30.3
Triglicéridos mg/dL $\bar{x} \pm DE$	141.5 $\pm$ 35.4
Bacteriuria asintomática	5 (19.5%)
Respuesta de hipersensibilidad a las 48 h (induración mayor a 5 mm)	
Bacterias Gram +	21 (58.3)
Tétanos/difteria	14 (38.9)
Candidina	24 (66.7)
<i>Escherichia coli</i>	-

fuerte: +0.64 ( $p = 0.001$ ). Además, la correlación entre la induración de los diferentes antígenos mostró una correlación débil: +0.39 ( $p = 0.02$ ) de candidina con la induración de bacterias Gram (+), ambas a las 72 horas. **Figura 1**

En cuanto a la correlación entre induración de los diferentes antígenos con el puntaje de nutrición (MNA), se observó que la induración de *Escherichia coli* a las 72 h mostró una correlación moderadamente negativa de -0.5 ( $p = 0.002$ ), mientras que la induración de candidina a las 72 h tuvo un área bajo la curva ROC de 0.75 (IC95%: 0.57 - 0.94;  $p = 0.05$ ) y punto de corte de 7 mm para predecir el riesgo de malnutrición. **Figuras 2 y 3**



**Cuadro 2.** Hipersensibilidad retardada a diversos antígenos microbianos en mujeres adultas mayores

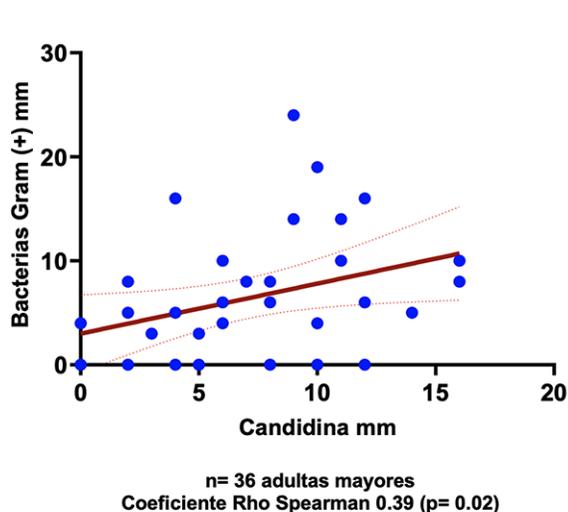
Antígeno	4 h n = 36 $\bar{x} \pm DE$	24 h n = 36 $\bar{x} \pm DE$	48 h n = 36 $\bar{x} \pm DE$	72 h n = 36 $\bar{x} \pm DE$	96 h n = 36 $\bar{x} \pm DE$
Candidina mm	4.2 ± 3.2	7.4 ± 3.6	7.3 ± 4.0	7.1 ± 4.4	4.9 ± 4.4
Bacterias Gram (+)*mm	6.6 ± 4.9	11.8 ± 7.9	9.1 ± 7.0	6.4 ± 6.0	3.2 ± 4.9
Escherichia coli mm	0.5 ± 1.1	0.4 ± 1.1	0.3 ± 0.9	0.1 ± 0.7	0.1 ± 0.7
Tétanos y difteria mm	4.3 ± 4.0	6.3 ± 4.9	5.4 ± 4.5	4.4 ± 4.1	2.6 ± 3.7

\*Bacterias Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhallis*, *Haemophilus influenzae*.

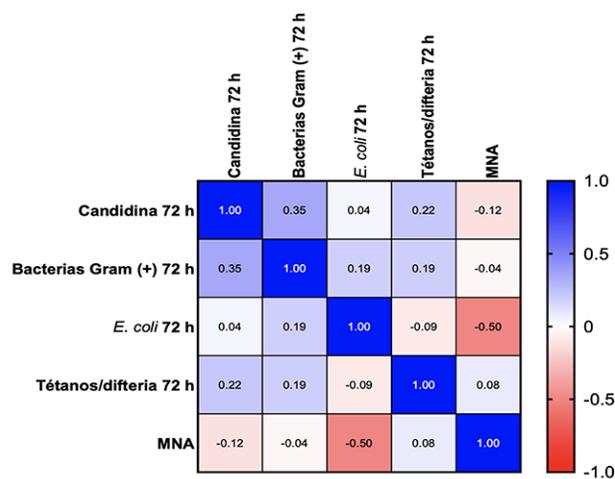
**Cuadro 3.** Respuesta inmune celular in vivo y su relación con malnutrición en mujeres adultas mayores

Antígeno evaluado	Nutrición normal n = 30 (%)	Riesgo de malnutrición n = 6 (%)	OR (IC95%)	* p
<b>Bacterias Gram +</b>				
Sin respuesta	13 (43.3)	2 (33.3)	0.6 (0.1 a 4.1)	0.5
Con respuesta	17 (56.6)	4 (66.6)		
<b>Candidina</b>				
Sin respuesta	12 (40.0)	-	1.3 (1.1 a 1.7)	0.05
Con respuesta	18 (60.0)	6 (100)		
<b>Tétanos-difteria</b>				
Sin respuesta	20 (66.6)	2 (33.3)	0.3 (0.04 a 1.6)	0.1
Con respuesta	10 (33.1)	4 (66.6)		
<b>Escherichia coli</b>				
Sin respuesta	30 (100)	6 (100)	1	1
Con respuesta	-	-		

\*Bacterias Gram (+): *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Branhamella catarrhallis*, *Haemophilus influenzae*.

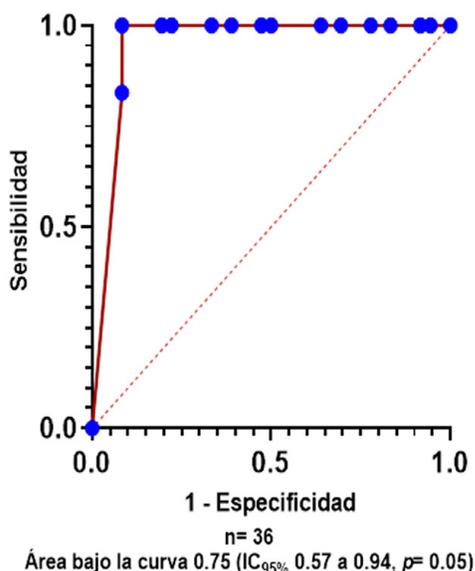


**Figura 1.** Correlación entre induración a las 72 h de candidina y bacterias Gram (+) en mujeres adultas mayores.



**Figura 2.** Coeficiente de correlación de Spearman (p) entre los antígenos microbianos y el estado nutricional en mujeres adultas mayores.





**Figura 2.** Curva ROC de la induración de candidina a las 72 h para predecir el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores.

## DISCUSIÓN

La prueba de hipersensibilidad retardada permite evaluar la memoria inmunológica y la respuesta celular frente a diferentes antígenos. La edad avanzada, el estado nutricional y la senescencia de las células inmunológicas y cutáneas pueden deteriorar este tipo de respuesta. En nuestro estudio aplicamos diversos antígenos microbianos (bacterias, toxoides y hongos) a un grupo de mujeres adultas mayores, y relacionamos la respuesta obtenida con su estado nutricional. El mayor porcentaje de respuesta se observó con la candidina; la mitad de las pacientes respondió a bacterias Gram positivas, una tercera parte mostró respuesta a tétanos y difteria, y ninguna respondió a *Escherichia coli*. Estos resultados son similares a los reportados por Caínzos y colaboradores, quienes encontraron que la candidina es uno de los antígenos con mayor respuesta, con prevalencia del 58%, incluso detectaron anergia en mujeres mayores de 70 años.<sup>12</sup>

En nuestro estudio la intensidad de respuesta a la candidina se asoció con mayor probabilidad de malnutrición. Es posible que esta relación se deba a una mayor senescencia y a un estado de *inflammaging* en la piel. En este sentido, Vukmanovic y su grupo, al aplicar

el antígeno de varicela zoster, identificaron en cortes histológicos de piel de adultos mayores escasa inducción, disminución en la cantidad de células CD11c+ (dendríticas), CD4+ y CD8+, y menor expresión de E-selectina. Además, demostraron que la inflamación excesiva en la piel retrasa la respuesta inmune específica al antígeno, lo que puede relacionarse con aumento en las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6 y TNF- $\alpha$  en el sistema vascular.<sup>13</sup>

Las diferentes dimensiones de la respuesta inmune (constitutiva, innata y adquirida) pueden evaluarse *in vivo* a través de la piel. Los queratinocitos, que expresan el complejo principal de histocompatibilidad clase II, y las células de Langerhans, ubicadas en el estrato basal de la epidermis, interactúan con los linfocitos TCD4+ y TCD8+. Esta interacción forma un vínculo crucial para la regulación de la respuesta inmune adquirida.<sup>14-16</sup>

A medida que avanza la edad, la capacidad defensiva de la piel puede afectarse debido a la disminución de la vasculatura, sensibilidad y producción de ácidos grasos, así como al aumento del pH y la alteración de diversas moléculas que mantienen la funcionalidad de los queratinocitos. Dentro de estos cambios se observa disminución del receptor sensible al calcio (CaSR) en los queratinocitos, reducción de la E-cadherina y de las moléculas de adhesión, y del coactivador PGC-1 $\alpha$  (coactivador 1 del receptor activador gamma proliferador de peroxisomas). Incluso se incrementa la actividad del factor de transcripción NF- $\kappa$ B y disminuye la expresión de la acuaporina 3 (AQP3).<sup>17-20</sup>

La respuesta celular inicial depende del reconocimiento de patrones moleculares asociados con microorganismos y, al parecer, los receptores de reconocimiento de patrones TLR2 y TLR4 experimentan disfunción con el envejecimiento.<sup>21</sup> Sin embargo, la capacidad de las células dendríticas para fagocitar y reconocer antígenos a través de TLR2 y TLR4, específicamente frente a *Candida albicans*, se mantiene intacta a pesar de la edad.<sup>22</sup> Este hecho podría explicar la alta prevalencia de respuestas positivas a la candidina observada en nuestros pacientes. En contraste con el estudio de Pence y colaboradores, los adultos mayores con respuesta a candidina se relacionaron con menor cantidad de proteína C reactiva en suero, lo que sugiere la relación con disfunción en la respuesta inmune en el adulto mayor.<sup>23</sup>

Es importante exponer que, en el análisis de la respuesta a los antígenos de tétanos y difteria, casi la mayoría de los pacientes no mostraron respuesta adecuada. Es probable que muchos de estos individuos no hayan recibido las inmunizaciones correspondientes, o quienes sí fueron inmunizados carezcan de memoria inmunológica suficiente para generar una respuesta efectiva.

La intensidad de la respuesta en las pruebas de hipersensibilidad depende de varios factores: edad avanzada, estado de salud de la persona y variabilidad geográfica.<sup>24</sup> La edad avanzada suele asociarse con menor respuesta inmunológica. Coincidimos con Caínzos y su grupo en que es necesario estandarizar los valores de estas pruebas, considerando los diferentes grupos de edad, estado de salud, estilo de vida y hábitats.<sup>12</sup>

Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que se enfocó exclusivamente en mujeres. Sin embargo, la evidencia sugiere que en la posmenopausia, la respuesta inmune es similar a la observada en hombres de la misma edad.<sup>25</sup> Otra limitación es la falta de correlación entre la respuesta celular *in vivo* e *in vitro*, como los estudios de proliferación linfocitaria. Incluir estos datos puede fortalecer nuestros resultados. Es crucial emprender estudios complementarios que integren biomarcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-6 o TNF- $\alpha$ ), y continuar con líneas de investigación que permitan determinar el estado de *inflammaging*. Hasta la fecha, este es el primer estudio que reporta la relación entre la respuesta inmune celular a la candidina y el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores.

Este estudio aporta evidencia significativa de la relación entre la respuesta inmune celular a la candidina y el riesgo de malnutrición en mujeres adultas mayores, un área poco explorada en la bibliografía actual. Los hallazgos refuerzan la importancia de considerar el estado nutricional y los factores inmunológicos en el tratamiento integral de la salud en esta población.

Los estudios futuros deben incluir a hombres y mujeres para evaluar si la diferencia de género influye en la respuesta inmunológica, incluso incluir a pacientes adultos o pediátricos como grupo control para comparar dicha respuesta inmune conforme avanza la

edad, al igual que la determinación de biomarcadores inflamatorios que refuercen la comprensión del estado de *inflammaging*.

## CONCLUSIÓN

Las mujeres adultas mayores con buen estado nutricional mantienen una respuesta inmune celular adecuada, mientras que quienes permanecen en riesgo de malnutrición muestran mayor reactividad a la candidina, lo que sugiere una posible alteración inmunológica asociada con la malnutrición.

## Agradecimientos

Agradecemos el apoyo para la aplicación de la escala de Mininutritional Assessment y lectura de las pruebas de intradermorreacción a: Contreras Carillo Alejandra, Merino Rojas Camila, Godos Hernández Diana Laura, Sánchez Fernández Andrea Nicole, Rojas Candia Laura Sofia, y Castillo Menéndez Víctor Hugo.

## Conflicto de intereses

Declaramos, como investigadores, que no existió ningún conflicto de interés durante la ejecución de este estudio.

## Financiación

No se recibió financiación para el desarrollo del presente estudio.

## REFERENCIAS

1. Hernández DS, Verdecia BG. Inmunosenescencia: efectos de la edad sobre el sistema inmune. Rev Cuba Hematol Inmunol Hemoter 2014; 30 (4): 332-345.
2. Salam N, Rane S, Das R, et al. T cell ageing: effects of age on development, survival & function. Indian J Med Res 2013; 138 (5): 595-608.
3. Franceschi C, Capri M, Monti D, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: a systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. Mech Ageing Dev 2007; 128 (1): 92-105.
4. Man MQ, Elias PM. Could Inflammaging and Its Sequelae Be Prevented or Mitigated? Clin Interv Aging 2019; 14: 2301-2304. doi: 10.2147/CIA.S235595

5. Wong QYA, Chew FT. Defining skin aging and its risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 22075.
6. Álvarez-Fernández B, Ordoñez G, López Trigo JA, Marín Carmona JM, et al. Modificación de la respuesta inmune en los ancianos con tratamientos nutricionales. *Anales de Medicina Interna* 2002; 19: 47-53. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992002000800009&script=sci\\_arttext&lng=en](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992002000800009&script=sci_arttext&lng=en)
7. Jara LJ. La interacción immuno-neuro-endocrina en enfermedades reumáticas autoinmunes: un nuevo desafío para el reumatólogo. *Reumatol Clínica* 2011; 7 (2): 85-87.
8. Wayne SJ, Rhyne RL, Garry PJ, Goodwin JS. Cell-mediated immunity as a predictor of morbidity and mortality in subjects over 60. *J Gerontol* 1990; 45 (2): M45-M48.
9. Méndez-Castillo A, Hernández-Castillo A, Gravalosa-Cruz AJ, León-Lobeck A. Valoración de la respuesta inmune retardada en pacientes sanos de la tercera edad. *Rev Cuba Med Gen Integral* 2001; 17 (1): 56-61.
10. Fernández SS, Avilés AGP, Castillo Y del CM. Funcionalidad en adultos mayores y su calidad de vida. *Rev Espec Méd-Quirúrgicas* 2009; 14 (4): 161-172.
11. Casanovas AS. El Mini Nutritional Assessment. Veinte años de desarrollo ayudando a la valoración nutricional. *Esp Geriatria Gerontol* 2012; 47 (6): 245-246.
12. Caínzos M, Culebras JM, Lozano F, et al. A Study of the Delayed Hypersensitivity Response in Healthy People in Spain: Spanish National Tables. *J Parenter Enter Nutr* 1993; 17 (5): 454-457. doi: 10.1177/0148607193017005454
13. Vukmanovic-Stejic M, Chambers ES, Suárez-Fariñas M, et al. Enhancement of cutaneous immunity during aging by blocking p38 mitogen-activated protein (MAP) kinase-induced inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 142 (3): 844-856.
14. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (8): 1811.
15. Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol* 2019; 19 (8): 490-502.
16. Meister M, Tounsi A, Gaffal E, et al. Self-antigen presentation by keratinocytes in the inflamed adult skin modulates T-cell auto-reactivity. *J Invest Dermatol* 2015; 135 (8): 1996-2004.
17. Bollag WB, Aitkens L, White J, Hyndman KA. Aquaporin-3 in the epidermis: more than skin deep. *Am J Physiol-Cell Physiol* 2020; 318 (6): C1144-C1153. doi: 10.1152/ajpcell.00075.2020
18. Wong W, Crane ED, Zhang H, et al. Pgc-1 $\alpha$  controls epidermal stem cell fate and skin repair by sustaining NAD<sup>+</sup> homeostasis during aging. *Mol Metab* 2022; 65: 101575.
19. Gravel SP, Khalifa YB, McGuirk S, et al. PGC-1s shape epidermal physiology by modulating keratinocyte proliferation and terminal differentiation. *Iscience* 2023; 26 (4). [https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042\(23\)00391-7](https://www.cell.com/iscience/fulltext/S2589-0042(23)00391-7)
20. Celli A, Tu CL, Lee E, Bikle DD, Mauro TM. Decreased calcium-sensing receptor expression controls calcium signaling and cell-to-cell adhesion defects in aged skin. *J Invest Dermatol* 2021; 141 (11): 2577-2586.
21. Bailey KL, Smith LM, Heires AJ, Katafiasz DM, et al. Aging leads to dysfunctional innate immune responses to TLR2 and TLR4 agonists. *Aging Clin Exp Res* 2019; 31 (9): 1185-1193. doi: 10.1007/s40520-018-1064-0
22. Do Nascimento MPP, Pinke KH, Penitenti M, Ikoma MRV, et al. Aging does not affect the ability of human monocyte-derived dendritic cells to phagocytose *Candida albicans*. *Aging Clin Exp Res* 2015; 27 (6): 785-789. doi: 10.1007/s40520-015-0344-1
23. Pence BD, Lowder TW, Keylock KT, et al. Relationship between systemic inflammation and delayed-type hypersensitivity response to *Candida* antigen in older adults. *Plos One* 2012; 7 (5): e36403.
24. Blackburn E, Mur P, Jofré B, Coll C, Jurlew E. Inmunosenescencia: pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada en adultos mayores chilenos autovalentes. *Rev Médica Chile*. 2000; 128 (4): 379-386.
25. Gameiro CM, Romão F, Castelo-Branco C. Menopause and aging: changes in the immune system—a review. *Maturitas* 2010; 67 (4): 316-320.