

LA IMPORTANCIA DE LA ACTIVACIÓN DEL SISTEMA INMUNE Y LA VACUNACIÓN EN PEDIATRÍA

GUILLERMO DOCENA¹, GABRIELA BARBAS², ANA CEBALLOS³, DANIELA HOZBOR⁴,
IGNACIO MAGLIO⁵, MIRTA ROSES PERIAGO⁶, ANDREA UBOLDI⁷, GABRIELA VIDAL⁸, ÁNGELA GENTILE⁹

¹Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos (IIFP), Universidad Nacional de La Plata, CONICET, asociado a la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires, Facultad de Ciencias Exactas, Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, ²Departamento Laboratorio Central de Córdoba, Ministerio de Salud de Córdoba, Córdoba ³Comité de Contralor de Infectología Pediátrica, Consejo de Médicos de Córdoba, Centro de Investigaciones Clínicas, Instituto Médico Río Cuarto, Córdoba, ⁴Laboratorio VacSal, Instituto de Biotecnología y Biología Molecular IBBM, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, CONICET, La Plata, Buenos Aires, ⁵Red Bioética para Latinoamérica y el Caribe UNESCO, ⁶Academia Nacional de Ciencias de Buenos Aires, ⁷Ministerio de Salud de Santa Fe, Santa Fe, ⁸Comisión de Vacunas, Sociedad Argentina de Infectología (SADI), Buenos Aires, ⁹Departamento de Epidemiología, Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Guillermo Docena, Instituto de Estudios Inmunológicos y Fisiopatológicos, Boulevard 62 N° 1389, 1900 La Plata, Buenos Aires, Argentina

E-mail: guillermo.docena@gmail.com

Recibido: 26-IV-2026

Aceptado: 12-VI-2026

Resumen

La vacunación ha transformado la salud infantil a nivel mundial, previniendo millones de muertes por enfermedades infecciosas. Las respuestas inmunes en etapas tempranas de la vida difieren de las de los adultos debido a la relativa inmadurez de la inmunidad innata y adaptativa, lo que hace que la vacunación precoz sea fundamental para la protección individual y poblacional. Las vacunas imitan la infección natural para inducir una activación inmunológica dirigida, controlada y segura, promoviendo tanto respuestas efectoras como memoria inmunológica a largo plazo, evitando al mismo tiempo los riesgos de la enfermedad. La inmunidad entrenada, una forma de memoria de la inmunidad innata inducida por vacunas con microorganismos vivos atenuados, potencia además la protección inespecífica y heteróloga en la infancia. La evidencia demuestra de manera consistente que la vacunación pediátrica es segura, no sobrecarga el sistema inmune y es esencial para la salud individual, la inmunidad colectiva y la prevención de la reemergencia de enfermedades. Esta comunicación destaca los mecanismos inmunes subyacentes a las

respuestas vacunales, las características distintivas del sistema inmune pediátrico, el impacto en salud pública de los programas de vacunación y aporta recomendaciones para optimizar las estrategias de inmunización.

Palabras clave: vacunación, inmunidad pediátrica, inmunidad entrenada, inmunidad colectiva, seguridad de vacunas, activación inmune

Abstract

The importance of immune system activation and vaccination in pediatrics

Vaccination has transformed child health worldwide, preventing millions of deaths from infectious diseases. Early life immune responses differ from adults due to the relative immaturity of innate and adaptive immunity, making early-life vaccination critical for individual and population-level protection. Vaccines mimic natural infection to induce targeted, controlled, and safe immune activation, promoting both effector responses and

long-term immune memory while avoiding the risks of disease. Trained immunity, a form of innate immune memory induced by live attenuated vaccines, further enhances non-specific and heterologous protection in early life. Evidence consistently shows that pediatric vaccination is safe, does not overload the immune system, and is essential for individual health, herd immunity, and the prevention of disease resurgence. This communication highlights the immune mechanisms underlying vaccine responses, the distinctive features of the pediatric immune system, the public health impact of vaccination programs, and provides recommendations for optimizing immunization strategies.

Key words: vaccination, pediatric immunity, trained immunity, herd immunity, vaccine safety, immune activation

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- La vacunación pediátrica oportuna, sin retrasos, constituye una de las intervenciones de salud pública más efectivas para prevenir enfermedades infecciosas que impactan en la morbimortalidad y la calidad de vida. La acción de las vacunas es consecuencia de su capacidad para activar de manera coordinada la inmunidad innata y adaptativa, así como para generar memoria inmunológica específica. El éxito de las mismas requiere de coberturas vacunales superiores al 90%.

Contribución del artículo al conocimiento actual

- Esta revisión integra la evidencia disponible sobre los mecanismos inmunológicos que sustentan la vacunación en la infancia, incluyendo el concepto de inmunidad entrenada, y sintetiza la información que demuestra que la administración simultánea y multidosis de vacunas es segura, no sobrecarga el sistema inmune y fortalece tanto la protección individual como la colectiva.

La vacunación ha transformado profundamente la salud infantil desde la década de 1970,

cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) lanzó el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en 1974. Este programa permitió, por primera vez, a escala mundial, la implementación de esquemas de vacunación sistemática contra enfermedades pediátricas altamente prevalentes y potencialmente letales, incluyendo inicialmente BCG, DTP (difteria, tétanos, tos ferina), poliomielitis y sarampión. Antes de la creación del PAI, menos del 5% de los niños tenía acceso a vacunas de rutina. En la actualidad, la cobertura supera el 80% para muchas vacunas y, según estudios basados en modelos, se estima que desde su implementación hasta el presente aproximadamente 154 millones de personas han sobrevivido gracias a las vacunas, de las cuales alrededor de 101 millones eran niños menores de un año que, de otro modo, habrían fallecido por enfermedades prevenibles por vacunación¹.

A pesar de estos logros, la cobertura de vacunación continúa enfrentando desafíos significativos. Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en 2023 la cobertura regional de la tercera dosis de DTP (DTP3) alcanzó el 88% (13.5 millones de niños), cifra insuficiente para garantizar una protección poblacional óptima y aún distante del objetivo del 95% establecido por la OPS para la eliminación y control estricto de enfermedades prevenibles por vacunación. La pandemia de COVID-19 agravó aún más esta situación: UNICEF informó que uno de cada cuatro niños en América Latina y el Caribe no recibió todas las vacunas esenciales. Además, estos niveles de cobertura no son homogéneos, lo que incrementa el riesgo de brotes de enfermedades prevenibles, como los recientes brotes de sarampión y tos ferina detectados en distintos países de la región.

Los cambios en las políticas de inmunización que no se sustentan en estándares técnicos basados en evidencia científica implican riesgos en tres dimensiones críticas: epidemiológica, por el aumento en la importación de casos y brotes; comunicacional, al privilegiar debates ideológicos por sobre la evidencia científica; e institucional, al debilitar los calendarios nacionales de vacunación sin justificación científica.

En la actualidad, el mayor riesgo no radica únicamente en la aparición de nuevos patógenos, sino en la difusión de dudas y desconfianza hacia estrategias preventivas sólidamente esta-

blecidas. Cuando disminuye la confianza, descienden las tasas de vacunación y, cuando esto ocurre, reaparecen enfermedades prevenibles, con consecuencias preocupantes para los sistemas de salud.

El progreso científico ha ampliado considerablemente el arsenal de vacunas disponibles, incluyendo esquemas combinados y la coadministración de múltiples vacunas. Por lo tanto, la implementación de políticas de vacunación debe basarse estrictamente en evidencia científica, libre de presiones externas y evaluaciones no técnicas. Desde esta perspectiva, cualquier modificación en los calendarios o en los procesos de recomendación debe surgir de evaluaciones técnicas transparentes, con la participación de expertos independientes convocados en Grupos Técnicos Asesores Nacionales de Inmunización (NITAG), como la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIn) en Argentina, y mediante revisiones sistemáticas de la evidencia. Sin embargo, la efectividad de las políticas de prevención depende también de la solidez institucional y la gobernanza técnica. La reciente modificación del reglamento y la composición de la CoNaIn (Resol. 3344/2025)², que incluye la presidencia por un directivo de la Dirección de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, la reducción del núcleo central de expertos y la inclusión, solo mediante convocatoria puntual, de organismos técnicos nacionales e internacionales de referencia, como OPS, ANMAT y PAI, plantea riesgos que pueden impactar negativamente en la formulación de recomendaciones basadas en evidencia y, por ende, en la capacidad del país para prevenir reemergencias. En un contexto de caída de coberturas vacunales y reintroducción de enfermedades prevenibles (sarampión, tos convulsa), cualquier debilitamiento de la independencia y multidisciplinariedad de los comités asesores puede aumentar el riesgo epidemiológico, empeorar el pronóstico poblacional y complicar la estratificación de riesgo a nivel nacional³.

En este contexto, la presente revisión tiene como objetivo aclarar los mecanismos inmunes involucrados en la administración simultánea de vacunas, un aspecto fundamental para garantizar la eficacia de los calendarios nacionales de vacunación y, en última instancia, la protección de la salud infantil.

Activación del sistema inmune por infección natural o vacunación

La activación del sistema inmune es un proceso fundamental en la respuesta frente a agentes infecciosos y tiene impacto en la salud, a corto y a largo plazo, a través de la memoria inmune. Tanto durante la infección natural como tras la administración de vacunas, la respuesta inmune se inicia mediante el reconocimiento de estructuras de los microorganismos infecciosos, desencadenando una compleja cascada de eventos celulares y moleculares destinada a limitar el daño inducido por el patógeno, favorecer su eliminación y generar memoria inmune. Sin embargo, la magnitud, calidad y consecuencias de esta activación difieren sustancialmente entre la inmunidad inducida por infección natural y la inducida por vacunación, con implicancias clínicas relevantes, particularmente en la población pediátrica.

Durante la infección natural, la inmunidad innata reconoce patrones moleculares conservados de los patógenos –ausentes en las células del huésped– mediante receptores de reconocimiento de patrones. Esta activación temprana, desencadenada únicamente en presencia de microorganismos, promueve la inducción de citoquinas proinflamatorias e interferones de tipo I, esenciales para el control inicial de la infección y la activación de la inmunidad adaptativa, responsable en última instancia de generar memoria inmune específica. Sin embargo, respuestas inflamatorias excesivas o desreguladas pueden contribuir al daño tisular y a la inmunopatología, fenómeno particularmente crítico durante los primeros años de vida, cuando el sistema inmune y los procesos regulatorios se encuentran en etapas de maduración dinámica.

La vacunación, en cambio, ha sido diseñada para inducir una activación específica, controlada y segura del sistema inmune, promoviendo mecanismos protectores sin los riesgos asociados a la infección natural que conduce a la enfermedad. Cuando se administran antes de la exposición al patógeno, las vacunas preparan inmunológicamente al huésped para responder de manera eficiente. A través del uso de antígenos específicos, frecuentemente acompañados de adyuvantes que potencian y dirigen la respuesta inmune, las vacunas favorecen la activación de

células presentadoras de antígeno, la diferenciación de linfocitos T colaboradores y citotóxicos, y la generación de linfocitos B productores de anticuerpos de alta afinidad, junto con la inducción de células de memoria B y T. La duración y calidad de la memoria inmune dependen de la vacuna utilizada, el esquema de vacunación y las características individuales del huésped.

A nivel individual, la vacunación reduce significativamente la enfermedad grave y la mortalidad; a nivel poblacional, disminuye la transmisión de patógenos entre individuos, protege a grupos vulnerables y reduce la presión sobre los sistemas de salud, contribuyendo al control, eliminación y, en algunos casos, erradicación de enfermedades prevenibles por vacunación.

Importancia de la activación inmune inducida por vacunas

Las vacunas imitan las respuestas inmunes a la infección natural sin causar enfermedad y deben promover protección dirigida, limitada, predecible y segura. La activación coordinada de la inmunidad innata y adaptativa permite disociar la protección inmune de la enfermedad, generando mecanismos efectores protectores y memoria inmune sin inducir enfermedad. Por lo tanto, la administración de vacunas, particularmente durante la infancia, es esencial para prevenir enfermedades infecciosas a nivel individual y para preparar al sistema inmune para etapas posteriores de la vida, cuando la función inmunológica fisiológica declina.

Además, la inmunización colectiva o comunitaria reduce la circulación de microorganismos y protege a las poblaciones vulnerables. Esta protección es crucial para individuos con sistemas inmunes senescentes (adultos mayores), con función inmune ausente (pacientes inmunocomprometidos o con inmunodeficiencias), o aquellos que no pueden recibir ciertas vacunas (algunos individuos inmunosuprimidos, mujeres embarazadas y en período de lactancia).

Activación del sistema inmune y vacunación en la infancia

El sistema inmune en los niños presenta características distintivas que condicionan las respuestas tanto a infecciones como a vacunas⁴. Durante la primera infancia existe una relativa inmadurez funcional de la inmunidad innata y

adaptativa, con particularidades en la activación de células dendríticas, la producción de citoquinas y la polarización de linfocitos T necesarias para inducir respuestas efectoras protectoras frente a cada microorganismo patógeno. Estas características influyen en la susceptibilidad a infecciones y en la calidad de las respuestas inmunes inducidas por vacunas, y varían según factores individuales, genéticos y ambientales⁵.

Es importante destacar que el sistema inmune neonatal es funcional, aunque con estas particularidades; por lo tanto, la vacunación neonatal puede ser eficaz, aunque debe superar obstáculos inmunitarios propios de esta etapa del desarrollo. Las vacunas pediátricas cumplen un rol central en compensar esta vulnerabilidad inmunitaria al inducir mecanismos protectores específicos desde etapas tempranas⁶. La activación controlada de la inmunidad innata por componentes vacunales o adyuvantes es crítica para inducir adecuadamente respuestas adaptativas, favoreciendo la generación de anticuerpos funcionales específicos y células de memoria T y B, incluso en etapas precoces de la vida⁷. En este contexto, la selección de plataformas vacunales y adyuvantes es particularmente relevante, ya que determina la magnitud y polarización de las respuestas inmunes (Tabla 1).

Más allá de la protección individual, la vacunación en la infancia contribuye de manera decisiva a la inmunidad colectiva al restringir la circulación de patógenos en la población y proteger a grupos vulnerables, como lactantes no completamente inmunizados o niños con inmunodeficiencias^{1,8}.

Seguridad de las vacunas y ausencia de evidencia de "sobrevacunación"

La vacunación pediátrica es un tema ampliamente estudiado y respaldado por abundante evidencia científica. Las vacunas aprobadas por agencias regulatorias internacionales reconocidas, como la OMS, FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) y EMA (Agencia Europea de Medicamentos), han demostrado seguridad y eficacia^{9,10}.

Las preocupaciones acerca de una supuesta "sobrevacunación" o administración excesiva de vacunas en pediatría carecen actualmente de sustento científico¹¹. No existen estudios rigurosos que demuestren que la administración

Tabla 1 | Mecanismos inmunológicos clave inducidos por las vacunas en niños

Mecanismo	Descripción	Ejemplo/Impacto
Activación innata	Activación de receptores de reconocimiento de patrones, producción de citoquinas y quimioquinas, inducción de inflamación	Promueve la presentación de antígenos y el reconocimiento y control inicial del patógeno
Respuesta adaptativa	Diferenciación de linfocitos T, activación de linfocitos B, producción de anticuerpos	Genera respuestas efectoras específicas y memoria inmunológica
Linfocitos de memoria	Inducción de células B y T de memoria	Protección a largo plazo frente a patógenos específicos
Inmunidad entrenada	Reprogramación epigenética y metabólica de células innatas	Potencia respuestas inespecíficas frente a patógenos no relacionados
Inmunidad de rebaño	Reducción de la circulación del patógeno a nivel poblacional	Protege a individuos susceptibles, vulnerables e inmunocomprometidos

de vacunas según los esquemas recomendados cause una sobrecarga o disfunción del sistema inmune¹¹. El agotamiento inmune en humanos ocurre exclusivamente en contextos de infecciones crónicas, inflamación crónica o enfermedades malignas¹².

Por lo tanto, en pediatría el verdadero riesgo es la falta de vacunación o la vacunación incompleta, lo que favorece la reemergencia de enfermedades previamente controladas mediante estrategias de inmunización. Los efectos adversos asociados a las vacunas son, en general, leves a moderados y transitorios.

La vacunación es clave para sostener la calidad de vida y el desarrollo saludable. Por ello, la adherencia a los calendarios de vacunación recomendados es esencial para proteger la salud de los niños y de la comunidad en general.

Inmunidad entrenada y vacunación en pediatría

Estudios iniciales en modelos animales en la década de 1980 demostraron que la exposición a patógenos como *Candida albicans* inducía una protección inespecífica y duradera, independiente de la inmunidad adaptativa¹³. Estas observaciones sentaron las bases del concepto de inmunidad entrenada, formalmente defini-

do por Netea y colaboradores en 2011 como una reprogramación tipo memoria de las células de la inmunidad innata que modifica su respuesta funcional ante una segunda exposición a un estímulo, que no necesariamente debe ser idéntico al primero¹⁴.

Ciertas vacunas, particularmente las que contienen microorganismos vivos atenuados, pueden imitar este proceso, potenciando respuestas innatas y proporcionando protección amplia frente a patógenos no relacionados, lo que destaca un mecanismo adicional mediante el cual la vacunación contribuye a la defensa del huésped más allá de la inmunidad adaptativa clásica¹⁴.

La inmunidad entrenada opera de manera independiente de los linfocitos T y B convencionales y está mediada por la reprogramación de células de la inmunidad innata, principalmente monocitos, macrófagos, células NK y progenitores mieloides en la médula ósea^{13,14}. Esta plasticidad permite respuestas más rápidas y eficaces ante exposiciones posteriores, incluso frente a patógenos no relacionados. Aunque tradicionalmente la memoria inmune se atribuía exclusivamente a la inmunidad adaptativa, hoy se reconoce que las células innatas pueden experimentar reprogramaciones epigenéticas y metabólicas que modifican sus respuestas futuras.

Cuando estos cambios ocurren en las células madre mieloides, el efecto puede persistir por períodos prolongados¹⁵.

En pediatría, la inmunidad entrenada es particularmente relevante debido a la relativa inmadurez de la inmunidad adaptativa en etapas tempranas de la vida. Vacunas que contienen microorganismos vivos atenuados –como BCG, sarampión, poliovirus oral (OPV) y fiebre amarilla– han demostrado inducir inmunidad entrenada y se asocian con protección heteróloga frente a infecciones inespecíficas, incluyendo infecciones respiratorias, gastrointestinales y sepsis^{14,16}.

Hasta la fecha, no existe evidencia que sugiera que este fenómeno aumente el riesgo de inflamación patológica; por el contrario, constituye un argumento mecanístico adicional que refuerza la importancia de la vacunación en los primeros años de vida¹³⁻¹⁷.

La inmunidad entrenada también podría contribuir a la optimización de los calendarios de vacunación, ya que el orden y tipo de vacunas podrían influir en las respuestas inmunes individuales. Sin embargo, aún no está completamente establecido por qué algunas vacunas inducen inmunidad entrenada y otras no. Además, la magnitud y duración del efecto pueden variar según la edad, el estado nutricional, la composición de la microbiota y la exposición previa a agentes infecciosos, entre otros factores.

Conclusiones y recomendaciones

La evidencia científica confirma que la vacunación pediátrica constituye una de las intervenciones de salud pública más costo-efectivas de la historia. Tras más de 50 años de uso de vacunas contra 14 patógenos, se estima que se han salvado 154 millones de vidas a nivel mundial, lo que equivale a seis vidas por minuto¹.

Su valor radica no solo en inducir una activación inmune controlada y segura para la protección individual, sino también en consolidar la inmunidad colectiva. El sistema inmune pediátrico ha demostrado suficiente robustez para procesar múltiples desafíos antigénicos simultáneos o secuenciales sin evidencias de agotamiento funcional. Además, fenómenos como la inmunidad entrenada sugieren beneficios he-

terólogos que potencian las respuestas innatas frente a patógenos no relacionados.

En este escenario, la verdadera amenaza no es la complejidad de los calendarios de vacunación, sino la reemergencia de enfermedades controladas como consecuencia de la disminución y la difusión de narrativas carentes de evidencia científica.

En base a lo expuesto, se proponen las siguientes recomendaciones:

- Asegurar la gobernanza técnica: las políticas de inmunización deben basarse estrictamente en evidencia científica y ser validadas por comités asesores independientes e interdisciplinarios⁹⁻¹¹.
- Optimizar los calendarios: priorizar el uso de vacunas combinadas y simultáneas para maximizar la cobertura en cada contacto con el sistema de salud⁸.
- Garantizar el acceso: ampliar la disponibilidad de la vacunación mediante más centros, horarios extendidos, atención en fines de semana, campañas y estrategias puerta a puerta¹.
- Capacitación continua: brindar educación permanente al personal de salud en vacunas y vacunación^{9,10}.
- Fortalecer la comunicación: enfatizar que el verdadero riesgo radica en la no vacunación o la vacunación incompleta, y que la “sobrevacunación” no existe¹¹.
- Promover la investigación científica: apoyar la investigación continua en vacunología, incluyendo estudios sobre inmunidad entrenada y efectos heterólogos de las vacunas¹⁴⁻¹⁷.

Agradecimientos: Los autores de este trabajo fueron miembros del equipo central del Grupo Técnico Asesor Nacional sobre Inmunizaciones (NITAG) de Argentina entre febrero de 2023 y marzo de 2026. Agradecemos a todos los miembros del NITAG durante este período por mantener un entorno técnico rico y riguroso, cuyas discusiones contribuyeron indirectamente a las preguntas que dieron origen a esta comunicación. No obstante, este artículo refleja exclusivamente las opiniones de los autores y no necesariamente representa la posición o el consenso del NITAG ni de sus miembros individuales.

Apéndice A

Miembros de CoNaln (2023–2025): Ángela Gentile, Mirta Roses Periago, Ana Ceballos, Andrea Uboldi, Daniela Hozbor, Gabriela Barbás, Gabriela I. Vidal, Guillermo Docena, Ignacio Maglio (gru-

po Core), Maximiliano Nitto (Defensoría del Pueblo), Silvia De Donatis, Adriana Jure, Ana Bertone, Alejandra Marcos, Julio Arroyo (representantes de las regiones del Programa Ampliado de Inmunizaciones), María Marta Contrini, Carlota Russ, Hebe Vázquez,

Daniela Carreras, Cecilia Freire, Rubén Lastra (Sociedades Científicas Nacionales).

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Shattock AJ, Johnson HC, Sim SY, et al. Contribution of vaccination to improved survival and health: modelling 50 years of the Expanded Programme on Immunization. *Lancet* 2024; 403:2307–16.
2. Ministerio de Salud. Resolución 3344/2025. En: <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/336658/20251223>; consultado abril 2026.
3. Stecher D. Comisión Nacional de Inmunizaciones de Argentina: algunas reflexiones sobre los cambios recientes. *Medicina (B Aires)* 2026; 86:564-5.
4. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015; 282:20143085.
5. Zimmermann P, Curtis N. Factors that influence the immune response to vaccination. *Clin Microbiol Rev* 2019; 32:e00084-18.
6. Semmes EC, Chen JL, Goswami R, Burt TD, Permar SR, Fouda GG. Understanding early-life adaptive immunity to guide interventions for pediatric health. *Front Immunol* 2021;11:595297.
7. Sakala IG, Eichinger KM, Petrovsky N. Neonatal vaccine effectiveness and the role of adjuvants. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:869–78.
8. Sáfadi MAP. The importance of immunization as a public health instrument. *J Pediatr (Rio J)* 2022; 99(Suppl 1):S1–3.
9. World Health Organization. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: safety of multiple simultaneous vaccinations. *Wkly Epidemiol Rec* 2014; 89:221–36.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccine safety: multiple vaccines at once. CDC; 2024. En: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety/about/multiples.html>; consultado abril 2026.
11. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109:124–9.
12. Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining 'T cell exhaustion'. *Nat Rev Immunol* 2019; 19:665–74.
13. Bistoni F, Vecchiarelli A, Cenci E, Puccetti P, Marconi P, Cassone A. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Candida albicans* infection. *Infect Immun* 1986; 51:668–74.
14. Netea MG, Quintin J, van der Meer JW. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 2011; 9:355–61.
15. Mitroulis I, Ruppova K, Wang B, et al. Modulation of myelopoiesis progenitors is a key mechanism of trained immunity. *Cell* 2018; 172:147–61.e12.
16. Blok BA, Arts RJW, van Crevel R, Benn CS, Netea MG. Trained innate immunity as underlying mechanism for the long-term, nonspecific effects of vaccines. *J Leukoc Biol* 2015; 98:347–56.
17. Benn CS, Netea MG, Selin LK, Aaby P. A small jab—a big effect: nonspecific immunomodulation by vaccines. *Trends Immunol* 2013; 34:431–9.