

Imunización por vía intranasal como medida preventiva contra SARS-CoV-2

Intranasal immunization as a preventive measure against SARS-CoV-2

Ortiz Serrano, Maricarmen; Sanabria Martínez, Efraín Eleazar; Torres Díaz, Adriana Denisse

 **Maricarmen Ortiz Serrano**

maricarmenortiz.ortiz@gmail.com

Universidad Dr. José Matías Delgado, Antiguo
Cuscatlán, El Salvador

 **Efraín Eleazar Sanabria Martínez**

Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

 **Adriana Denisse Torres Díaz**

Universidad Dr. José Matías Delgado, El Salvador

Alerta

Ministerio de Salud, El Salvador

ISSN-e: 2617-5274

Periodicidad: Semestral

vol. 6, núm. 2, 2023

ralerta@salud.gob.sv

Recepción: 28 Junio 2023

Aprobación: 11 Julio 2023

Publicación: 20 Julio 2023

URL: <http://portal.amelica.org/amei/journal/419/4194315016/>

DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v6i2.16398>

Citación recomendada: Ortiz Serrano M, Sanabria Martínez EE, Torres Díaz AD. Inmunización por vía intranasal como medida preventiva contra SARS-CoV-2. Alerta. 2023;6(2):187-188. DOI: 10.5377/alerta.v6i2.16398

SEÑORA EDITORA:

Sabemos que el desarrollo de la vacunación ARN intramuscular ha sido una medida de prevención efectiva contra la infección por SARS-CoV-2 al producir respuestas inmunes humorales y celulares, que previenen la viremia y las manifestaciones sistémicas provocadas por la COVID-19. Sin embargo, Tiboni *et al.* detallan que la vía intramuscular no brinda una protección completa en la replicación viral debido a la ausencia de activación de la inmunidad de las mucosas de las vías aéreas superiores, conservando el riesgo de transmisión¹.

La vacunación intranasal es una vía de inmunización novedosa, que utiliza como entrada la mucosa respiratoria para el desarrollo de anticuerpos. La inmunización intranasal es una opción prometedora

para combatir la COVID-19, ya que al utilizar la misma ruta de infección que el virus, esteriliza las vías respiratorias y previene la transmisión del virus; además, su administración es fácil y es conveniente para las personas con tripanofobia².

En el 2003, se aprobó la primera vacuna por vía nasal, FluMist, que ha sido eficaz para disminuir la incidencia y las complicaciones de la influenza. Al momento, las vacunas intranasales contra la COVID-19 se encuentran en investigación, como ensayos clínicos en fases preclínicas y clínicas I y II. Únicamente en China e India se han aprobado las vacunas intranasales, difiriendo en su presentación, ya que en China se utiliza en forma de spray, mientras que en India se usa como gotas³.

Chavda *et al.* observaron cómo las vacunas intranasales tienen un efecto al nivel de las mucosas y al nivel sérico, y producen respuestas inmunes sistémicas, al igual que las vacunas intramusculares, lo que podría prevenir formas más severas de la enfermedad, y además evitar que el virus llegue al tracto respiratorio inferior, lo que reduce la transmisión del virus².

Aqu Alu *et al.* explican que las vacunas inhaladas son atractivas ya que no requieren agujas, ni personal calificado y describen la existencia actual de avances significativos de las vacunas a partir de proteínas de subunidades y las vacunas con vectores de virus en vacunas intranasales de SARS-CoV-2 en estudios de entornos preclínicos y clínicos³.

Lei *et al.* utilizaron el dominio de unión al receptor para el desarrollo de una vacuna intranasal, en la que observaron inmunogenicidad superior a la intramuscular que se mantuvo a largo plazo para variables salvajes y nuevas. El uso de tres dosis produjo y mantuvo niveles altos de anticuerpos neutralizantes IgG en suero durante al menos un año, esto provocó también fuerte inmunidad en los anticuerpos IgA de las mucosas y la memoria de células T de los pulmones, en consecuencia evidenciaron que este proceso se debía a la proliferación local de células T y no a la migración de estas células desde los ganglios linfáticos, con el resultado de una vacuna prometedora debido a una buena inmunogenicidad local y sistémica en ratones⁴.

Cohen *et al.* determinaron que los anticuerpos anti-S se derivan de la trasudación de la sangre más la producción local en personas enfermas y en vacunados. Si bien, la vacuna contra el SARS-CoV-2 administrada de forma intramuscular reforzó las respuestas inmunitarias de las mucosas en las personas infectadas, el aumento en los títulos de anticuerpos fue mayor en el plasma que en las mucosas, que sugiere la necesidad de desarrollar vacunas a nivel de las mucosas para inducir respuestas inmunitarias potentes en los sitios donde se produce la infección⁵.

Debido a los beneficios de la inmunidad local en la mucosa nasal investigadores de Charité-Universitätsmedizin-Berlin han desarrollado una vacuna viva atenuada intranasal, ellos establecen que las vacunas intramusculares con dos dosis funcionan significativamente peor en la protección de la mucosa nasal debido a que el virus puede dañar las capas superiores del tejido⁶.

Por lo anterior, Diallo *et al.* determinaron en su vacuna experimental (IM/IN) que los anticuerpos inducidos con la secuencia ancestral (WT) de la proteína-S eran menos eficaces para neutralizar Omicron. Esto sustenta la necesidad de utilizar versiones más recientes del trómero-S o de añadir otros antígenos como la nucleocápside, el ORF y otras proteínas que estén menos mutadas que Spike en futuras formulaciones. Dado que las variantes virales escapan a los anticuerpos más fácilmente que las células T, una vacuna que induzca tanto células T como anticuerpos, particularmente en el tracto respiratorio, puede tener una ventaja significativa, debido a esto sugieren que una vacuna proteica nasal formulada con un adyuvante potente puede ser un enfoque útil para proporcionar protección a largo plazo contra el SARS-CoV-2 en humanos⁷.

De esta manera Tang J *et al.* sostienen que las vacunas COVID-19 actuales son muy eficaces contra el desarrollo de la enfermedad grave, probablemente a través del reclutamiento de respuestas circulantes de células B y T durante la reinfección, pero ofrecen protección limitada contra la infección avanzada, especialmente para Ómicron; siendo necesaria la vacunación de refuerzo de las mucosas para establecer inmunidad respiratoria esterilizante robusta contra el SARS-CoV-2⁸.

Zhong *et al.* describen cómo la administración de la vacuna intramuscular crea una carga económica mundial ya que se requiere un almacenamiento a baja temperatura y personal de salud capacitado para su administración. Por otro lado, la administración intranasal se puede realizar a través de dispositivos desechables con requisitos mínimos de almacenamiento para la vacunación masiva, resultando en una opción viable para los países en desarrollo⁹.

Tal es el caso de El Salvador, razón por la cual es importante continuar las investigaciones de la vacunación intranasal ya que todavía no se puede concluir sobre su efectividad clínica en humanos, ni el perfil de seguridad de la vacuna intranasal, al seguir en fases de evaluaciones clínicas. Por lo tanto, es recomendable seguir realizando estudios para consolidar la efectividad y seguridad de la vía intranasal, al ser una vía de administración prometedora que necesita profundizar sus estudios en humanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tiboni M, Casettari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: Synergistic or alternative to intramuscular vaccines? *International Journal of Pharmaceutics*. 2021;603:120686. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2021.120686
2. Chavda VP, Vora LK, Pandya AK, Patravale VB. Intranasal vaccines for SARS-CoV-2: From challenges to potential in COVID-19 management. *Drug Discovery Today*. 2021;26(11):2619-2636. DOI: 10.1016/j.drudis.2021.07.021
3. Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *eBioMedicine*. 2022;76:103841. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103841
4. Lei H, Alu A, Yang J, Ren W, He C, Lan T, *et al.* Intranasal administration of a recombinant RBD vaccine induces long-term immunity against Omicron-included SARS-CoV-2 variants. *Sig Transduct Target Ther*. 2022;7(1):159. DOI: 10.1038/s41392-022-01002-1
5. Cohen JI, Dropulic L, Wang K, Gangler K, Morgan K, Liepshutz K, *et al.* Comparison of Levels of Nasal, Salivary, and Plasma Antibody to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 During Natural Infection and After Vaccination. *Clinical Infectious Diseases*. 2023;76(8):1391-1399. DOI: 10.1093/cid/ciac934
6. Nouailles G, Adler JM, Pennitz P, Peidli S, Teixeira Alves LG, Baumgardt M, *et al.* Live-attenuated vaccine sCPD9 elicits superior mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 variants in hamsters. *Nat Microbiol*. 2023;8(5):860-874. DOI: 10.1038/s41564-023-01352-8
7. Diallo BK, Ní Chasaide C, Wong TY, Schmitt P, Lee KS, Weaver K, *et al.* Intranasal COVID-19 vaccine induces respiratory memory T cells and protects K18-hACE mice against SARS-CoV-2 infection. *npj Vaccines*. 2023;8(1):68. DOI: 10.1038/s41541-023-00665-3
8. Tang J, Zeng C, Cox TM, Li C, Son YM, Cheon IS, *et al.* Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 after mRNA vaccination. *Sci. Immunol*. 2022;7(76):eadd4853. DOI: 10.1126/sciimmunol.add4853
9. Zhong J, Liu S, Cui T, Li J, Zhu F, Zhong N, *et al.* Heterologous booster with inhaled adenovirus vector COVID-19 vaccine generated more neutralizing antibodies against different SARS-CoV-2 variants. *Emerging Microbes & Infections*. 2022;11(1):2689-2697. DOI: 10.1080/22221751.2022.2132881