



Universidad de Valladolid
Grado en Enfermería
Facultad de Enfermería de Valladolid



Curso 2022-2023
Trabajo de Fin de Grado

Ventajas e inconvenientes del uso
de vacunas intranasales sobre otras
vías de administración

Raúl Dueñas Garrido

Tutor/a: Manuela Del Caño Espinel

-RESUMEN

Introducción y objetivos: Las vacunas intranasales son aquellas terapias por las cuales se adquiere inmunización mediante la cavidad nasal, actualmente se encuentran en pleno desarrollo, y podrían suponer una revolución a nivel global por las ventajas que ofrecen en comparación al resto de métodos de vacunación. Su principal propósito es brindar protección localizada en las vías respiratorias a la par que inmunidad sistémica como el resto de vacunas. El objetivo de este estudio es comparar estos efectos y determinar si su comercialización es factible y beneficiosa.

Material y métodos: Se ha realizado una revisión con metodología sistemática con el fin de recopilar los efectos generales de las vacunas intranasales en un mismo artículo, basada en las últimas evidencias de la base de datos PubMed hasta el 13 de marzo de 2023.

Resultados y conclusión: Se ha demostrado que las vacunas intranasales producen tanto inmunidad sistémica, como local en las mucosas, generando IgA capaces de actuar como barrera protectora directamente desde el lugar de la infección y durante un largo plazo de tiempo. Además, es una vía de administración sin aguja, mucho más atractiva que las inyectables y con la que se puede reducir el gasto de conservación y personal profesional, ya que permitiría la autoadministración. Esta posibilidad es determinante si queremos lograr la inmunidad global ante cualquier enfermedad o epidemia en el menor tiempo posible, evitando infecciones e incluso fallecimientos y haciendo más fácil su erradicación.

Palabras clave: Vacunas intranasales, inmunidad mucosa, vacunas intramusculares, adyuvantes.

-ÍNDICE

1. Introducción	1
a. Vacunas en la actualidad	1
b. Método intranasal	3
2. Justificación	5
3. Objetivos	6
4. Material y métodos	7
5. Resultados	10
a. Inmunidad mucosa	21
b. Inmunidad sistémica	22
c. Adyuvantes	22
d. Administración intranasal	22
6. Discusión	23
7. Conclusiones	26
8. Bibliografía	27

-ÍNDICE DE FIGURAS

• Figura 1: Proceso de recopilación de datos	9
--	---

-ÍNDICE DE TABLAS

• Tabla 1: Criterios de inclusión y exclusión	8
• Tabla 2: Principales características de los artículos	10
• Tabla 3: Niveles de evidencia del Johana Briggs Institute	21

-INTRODUCCIÓN

Vacunas en la actualidad

Definimos las vacunas como sustancia o grupos de sustancias en formatos de inyecciones, líquidos, pastillas o aerosoles nasales destinadas a estimular una respuesta del sistema inmunitario que reduzca o elimine los efectos perjudiciales de un tumor o de microorganismos, como bacterias o virus¹.

Para garantizar la conservación y eficacia, las vacunas están elaboradas a partir de una serie de compuestos que actúan de forma conjunta. Los más comunes son:

Antígeno: es una forma muerta o debilitada de un patógeno (por ejemplo, un virus o una bacteria) que prepara al organismo para reconocer y combatir una enfermedad determinada en el futuro².

Adyuvantes: mejoran la respuesta inmunitaria de la vacuna, bien reteniendo la disolución en el lugar de la inyección o mediante la estimulación de células inmunitarias locales.

Conservantes: protegen a la vacuna de bacterias y hongos externos para garantizar su eficacia. Impiden que la vacuna se contamine cuando se utiliza el mismo vial para varias administraciones; por ello, algunas terapias monodosis no tienen conservantes y se desechan tras su uso.

Estabilizantes: protegen a la vacuna durante su elaboración, transporte y almacenamiento y evitan que sus componentes se adhieran al vial permitiendo su correcta administración³.

En este momento, existen 5 tipos diferentes de vacunas aprobadas para su administración en humanos, entre ellas nos encontramos las **vacunas de virus vivos**, que usan la forma del virus debilitada o atenuada, con efectos similares a la infección natural ayudan a prevenir, crean una respuesta inmunitaria fuerte y de larga duración (Triple viral, Viruela, Fiebre amarilla); las **vacunas muertas (inactivadas)**, elaboradas a partir de una proteína u otros pequeños fragmentos del virus o bacteria, las cuales no generan tanta inmunidad como las atenuadas y en ocasiones es necesario administrar dosis de refuerzo (Tos

ferina, Hepatitis A, Gripe); las **vacunas toxoides**, que contienen una toxina o químico producido por la bacteria o virus. Crean inmunidad contra los efectos dañinos de la infección, en lugar de a la infección en sí (Antidiftérica y Antitetánica); las **vacunas biosintéticas**, elaboradas a partir de sustancias artificiales que son muy similares a pedazos de virus o bacterias (Hepatitis B); y las **vacunas de ARNm** con el código genético del virus, que el organismo puede usar para crear anticuerpos y combatirlo (algunas contra el Covid)⁴.

Como vías de administración, se encuentran en el mercado una variedad limitada principalmente por los laboratorios y los efectos buscados con la vacuna; teniendo en cuenta que no se administra ninguna por vía intravenosa, ya que posee una rápida eliminación y en consecuencia, mínimo efecto inmunológico deseado.

En cuanto a métodos inyectables, tenemos las vacunas intradérmicas (ID), que inoculan el producto debajo de la parte más superficial de la piel (epidermis); subcutáneas (SC), donde administramos el producto en el tejido adiposo que localizado bajo la piel y sobre el músculo; e intramuscular (IM), utilizada por excelencia donde el producto se inyecta en el tejido muscular profundo⁵.

Como no inyectables contamos con la vía oral (O), proporcionando el producto por boca y con el principal inconveniente del desconocimiento en el grado de absorción en caso de vómito temprano y la Intranasal (IN), donde mediante el proceso de inhalación se administran directamente en la cavidad nasal distintos aerosoles, líquidos (en gotero o jeringa) o polvo seco⁶.

Por razones como una respuesta inmune sistémica confiable y el conocimiento de las dosificaciones exactas suministradas, siempre se ha recurrido al método intramuscular para la investigación dejando de lado otras vías que podrían ser más eficaces⁷.

Ante esta situación, aparecen algunos temas de preocupación, debates y desafíos donde se encuentran: niveles de protección variables, dosis de refuerzo, viabilidad de la reinfección y efectos de la enfermedad en individuos vacunados, eficacia sobre las nuevas variantes emergentes y mutantes, niveles de inmunidad colectiva, ausencia de información para grupos de riesgo y

equidad de acceso a la población mundial entre otros⁸, actualmente se estima que el costo de la vacuna está repartido de la siguiente manera: 60% salario del profesional, 20% costo del medicamento, 10% transporte y mantenimiento, 8% material y equipo de campo y 2% educación para la salud. Reduciendo o eliminando uno o más de estos factores (sobre todo aquellos relacionados con el personal sanitario, la producción del medicamento y las condiciones de almacenaje), se conseguiría un precio mucho más accesible para aquellos países con un menor nivel económico⁹.

Método intranasal

Como se menciona previamente, las vacunas intranasales son aquellas no inyectables que se administran a través de las fosas nasales, normalmente mediante nebulización. Esta modalidad crea en la mucosa anticuerpos capaces de actuar antes de que la infección llegue hasta los pulmones¹⁰.

Considerando que la gran mayoría de los agentes infecciosos ingresan al huésped a través de las vías respiratorias, se presenta como una alternativa atractiva para la administración de vacunas¹¹.

Por ello se busca la adquisición de inmunidad tanto a nivel sistémico como de las mucosas. El método de actuación propone la introducción de antígenos en las células inmunitarias, que los procesarán y drenarán al tejido linfoide asociado a la nariz; lo que provoca ambas respuestas inmunológicas con la presencia de IgA e IgG secretoras, células B y T en tejidos mucosos e inducción de células Th17¹².

Esta no es su única virtud, frente a la vacunación inyectable, las vacunas intranasales nos ofrecen una serie de ventajas evidentes: muestran una eficacia inmunológica igual o mejorada y adaptada a las vías mucosas a la par de brindar ventajas prácticas como la administración no invasiva y sin aguja; evitando la exposición a transmisiones cruzadas en el personal sanitario, administración no dolorosa; proporcionando una mejor adaptación para pacientes sensibles como los niños, posibilidad de eliminación de la cadena de frío en almacenaje y transporte o menor coste de fabricación¹³.

En relación con la vía oral; única posibilidad mucosa aprobada actualmente, la administración intranasal esquivada los entornos altamente ácidos y enzimas digestivas en el tracto gastrointestinal evitando la degradación de los antígenos¹¹.

Frente a la escasez de vacunas y centros de atención médica, la terapia de inhalación intranasal puede ser una alternativa viable como la barrera de primera línea tanto para la entrada como para la diseminación viral. Partiendo de la base de tener un bajo costo de fabricación y con la posibilidad de ser autoadministrada por parte de los pacientes sin necesidad de conocimientos médicos previos, reduce la demanda de visitas al hospital y alivia la carga del establecimiento de atención médica. Convirtiéndose así en el método óptimo para aumentar la facilidad y rapidez de la vacunación masiva en casos de alto riesgo¹³.

-JUSTIFICACIÓN

Durante los últimos años y tras la reciente pandemia del COVID-19, se ha producido un descenso progresivo en el porcentaje de vacunación infantil como resultado de una peor situación económica y un resurgimiento del movimiento antivacunas¹⁴.

Partiendo de la base de que la única forma desarrollada hasta el momento para la erradicación de enfermedades ha sido el uso de una vacuna, como sucedió con la Viruela en 1979 (única enfermedad humana eliminada), la reducción en el número de infantiles inmunizados es un claro paso hacia atrás¹⁵.

Con la posible aparición de más epidemias (como pasó con el COVID-19) en el futuro, la población debe de tener conciencia sobre cómo actuar y hacerlo de forma coordinada¹⁶.

A pesar de ello, los datos de la pandemia actual nos dejan resultados muy mejorables a simple vista; empezando por la falta de equidad en cuanto a la repartición de recursos, siendo África el continente más perjudicado donde a excepción de Marruecos (62,8%), ninguno de sus países llega a la cifra del 50% de población inmunizada¹⁷.

O la necesidad de recibir una o varias dosis de refuerzo con un ritmo de vacunación que en un país como España, con buenos recursos y gran conocimiento de la enfermedad tras la situación crítica vivida, se demoró hasta un año para administrar la primera dosis a unos 40 millones de personas, lo que suponía más o menos el 84% de la población del país¹⁸.

En vista de esta circunstancia, la posibilidad de producir inmunización mediante la vía intranasal, nos ofrece varias ventajas en cuanto al bloqueo de la transmisión entre individuos, la posibilidad de ser autoadministrada eficazmente y el ahorro que supondría una terapia sin condiciones estrictas de almacenaje ni personal sanitario necesario para su inoculación¹⁹.

El objetivo de este trabajo es comparar las nuevas variantes de administración de anticuerpos; en este caso, la vía intranasal sobre las actualmente utilizadas (vía intramuscular) para determinar si es factible y beneficioso tanto para el

usuario como para la salud pública global el uso de esta nueva vía, fomentando su investigación y consumo en caso afirmativo.

-OBJETIVOS

-General: Comparar la eficacia de las nuevas variantes de vacunas intranasales frente a la ofrecida por la actual inmunización mediante las rutas aprobadas y comúnmente usadas.

-Específicos:

Conocer las ventajas que ofrece la vacunación intranasal sobre el resto de vías.

Detectar los posibles riesgos que conlleva este modo de inmunización.

Determinar si la vacunación intranasal como administración habitual es un proceso factible globalmente.

-MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio: El tipo de diseño utilizado para la realización de este trabajo de fin de grado es una revisión siguiendo la metodología sistemática; con el objetivo de sintetizar toda la información disponible en los diseños más relevantes y recientes sobre el tema de estudio, basándome en la estrategia de trabajo de las revisiones sistemáticas, tratando de alcanzar los resultados y conclusiones en el menor tiempo posible con los recursos y costos mínimos necesarios.

Pregunta PICOT: Para acceder a la información más precisa acerca del ámbito del estudio, en primer lugar realizamos la pregunta PICOT de investigación, para concretar cuál sería la ruta de investigación que ofreciese los resultados más relevantes para poder sacar resultados y conclusiones.

Pregunta de investigación: ¿Es la administración de las vacunas intranasales un método fiable y que ofrece ventajas sobre la vía intramuscular?

P (Pacientes) -> Individuo que recibe la inmunización

I (Intervención) -> Administración de la terapia intranasal

C (Comparación) -> Vacunas inyectadas intramuscularmente

O (Resultado) -> Inmunización segura a nivel sistémico y de las mucosas

T (Tiempo) -> Desde el 6 de febrero de 2023 al 13 de marzo de 2023

Estrategia de búsqueda: La búsqueda de artículos se llevó a cabo mediante el uso de la base de datos Pubmed entre el 6 de febrero y el 13 de marzo de 2023, donde se seleccionaron los artículos más relevantes para la realización del documento. Utilizamos como palabras clave “vacunas”, “intranasales” e “intramusculares” unidas por el operador booleano AND de donde obtuvimos 996 resultados. A mayores, aplicamos como filtros: Textos publicados en los últimos 5 años, traducidos a lengua española o inglesa; consiguiendo reducir hasta 232 artículos. Se decidió hacer una preselección mediante la lectura de todos los títulos de los trabajos obtenidos tras filtrar según los criterios

explicados, de los cuales seleccionamos finalmente tras el análisis de su “abstract”, un total de 22 artículos.

Estrategia de selección: La búsqueda y posterior selección de artículos fue realizada examinando cada artículo por título, resumen y texto completo, de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión recogidos en la siguiente tabla:

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión de artículos

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos publicados desde el año 2018.	Ensayos sin resultados clínicos concluyentes.
Presencia de efectos producidos en consecuencia a la administración de una vacuna intranasal.	Estudios que analizasen únicamente consecuencias de una vacuna por administración no intranasal.

Con el fin de completar y contrastar la información, se consultaron otras fuentes, entre las que destacan: Organización mundial de la salud (OMS), National institutes of health (NIC), MedlinePlus, Agencia Española de medicamentos y productos sanitarios (CIMA), SciELO, Asociación Española de Vacunología (AEV), Servicio Vasco de Salud (Osakidetza), Unicef.

Para el uso del lenguaje tanto español como inglés, se emplearon los diccionarios de la Real Academia Española (RAE) y Oxford English Dictionary, respectivamente.

Proceso de recopilación de datos: La siguiente figura plasma el proceso empleado para la criba de artículos siguiendo la metodología PRISMA.

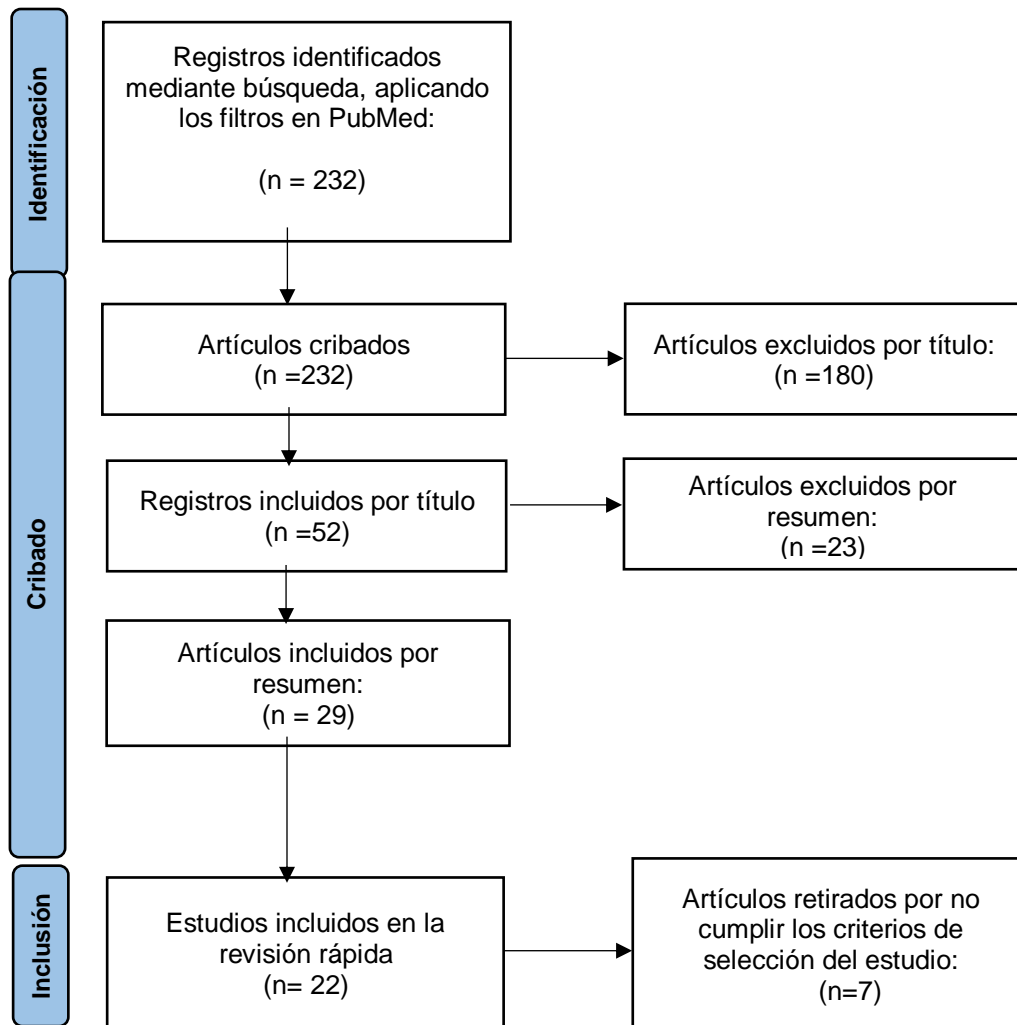


Figura 1. Diagrama de flujo que muestra la estrategia de búsqueda y el proceso de selección de artículos.

-RESULTADOS

En la siguiente tabla (tabla 2) se exponen las principales características (título, autor, año de publicación, país y huésped del estudio) y resultados de interés de los artículos seleccionados, así como su nivel de evidencia (NE).

Tabla 2. Principales características de los artículos seleccionados.

Título	Autores	Año y país	Diseño	Huésped	Principales resultados de interés	(NE)
Vacunas intranasales COVID-19: progreso actual, ventajas, perspectivas y desafíos⁸	Kuldeep et al.	2022-Reino Unido.	Revisión sistemática.	Chimpancé, Hámster dorado y Ratón.	<p>Pese a que la mayoría de vacunas contra el COVID-19 se administren de forma IM, son ineficaces para estimular la secreción de IgA en la mucosa, lo que puede no ser eficaz para controlar la eliminación de partículas virales en el tracto respiratorio. De esta forma, se inducen anticuerpos humorales protectores, inmunidad celular (células T), respuesta inmunitaria de la mucosa (IgA) en el tracto respiratorio, y puede prevenir o reducir la multiplicación viral, el desprendimiento de partículas virales y su transmisión.</p> <p>Las vacunas IN de segunda generación podrían ayudar a países en desarrollo a contener la COVID-19, donde la inmunización sigue siendo una preocupación importante.</p>	1
Vacunas intranasales contra la COVID-19: del banco a la cama²⁰	Alu et al.	2022-China.	Revisión sistemática.	Hámster, Macaco y Ratón.	<p>Evitar el aclaramiento nasal es uno de los mayores desafíos en el desarrollo de vacunas IN.</p> <p>Es complicado desarrollar adyuvantes mucosos y sistemas de administración con alta eficacia y tolerabilidad para la administración intacta de antígenos a las células diana.</p> <p>La ruta de inmunización IN puede inducir inmunidad sistémica y mucosa esterilizante, previniendo aún más la infección y transmisión del virus. Se espera su aplicación ayude a lidiar con las pandemias y posibles enfermedades virales contagiosas en el futuro.</p>	1

<p>Vacunas mucosas, inmunidad esterilizante y el futuro de la virulencia del SARS-CoV-2²¹</p>	<p>Focosi et al.</p>	<p>2022-Italia.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Hámster, Macaco y Ratón.</p>	<p>Las vacunas siguen siendo la mejor esperanza para acabar con la pandemia de COVID-19 y reducir la mortalidad. Las vacunas mucosas no fueron el enfoque primario por la falta de conocimiento sobre la inmunidad esterilizante; sin embargo, es poco probable que las vacunas con inmunidad sistémica y sin inmunidad de las mucosas terminen con la epidemia porque previenen la enfermedad y no la infección, y cada caso de infección implica la replicación viral con la oportunidad de que surjan nuevas variantes resistentes a la vacuna. Esta situación exige una investigación continua en el desarrollo de una nueva generación de vacunas que provoquen inmunidad mucosal contra múltiples virus.</p>	<p>1</p>
<p>La vacunación intranasal de dosis única provoca inmunidad sistémica y de las mucosas contra el SARS-CoV-2²²</p>	<p>An et al.</p>	<p>2021-E.E.U.U.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>La vacunación intranasal es una plataforma atractiva para obtener inmunidad sistémica y de las mucosas. El desafío fundamental es la capacidad de equilibrar la seguridad y garantizar la inmunogenicidad. Las vacunas IN vivas atenuadas tienen dudosa seguridad y las vectorizadas con adenovirus dependen de la existencia de inmunidad preexistente. Fuera de estos problemas, las vacunas de subunidades dependen de la elección de los adyuvantes apropiados. Establecimos que la vacunación IN induce respuestas de IgA en pulmón y cavidad nasal, y detectamos células B secretoras de IgA en bazo. Además, la vacunación intranasal también indujo respuestas de células T tanto en el bazo como localmente en el pulmón. La vacuna intranasal tiene dos ventajas convincentes: su fácil acceso a la cavidad nasal con administración no invasiva y la capacidad de controlar la infección por SARS-CoV-2 en el primer punto de entrada y antes de que se propague al pulmón, deseable para detener la progresión y transmisión de la enfermedad.</p>	<p>1</p>

<p>Evaluación de la distribución de nicotina neutralizada utilizando ratones vacunados con la vacuna de nicotina conjugada de la mucosa²³</p>	<p>Fraleigh et al.</p>	<p>2021-Canadá.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>La adición de una terapia IN a la común IM, puede inducir respuestas de anticuerpos estables que pueden bloquear significativamente la llegada de la nicotina al cerebro incluso 6 meses después. Además, representa una estrategia menos invasiva y más fisiológicamente relevante para demostrar la importancia de los anticuerpos sistémicos y de la mucosa para interactuar con la nicotina; lo que podría ser la clave para dejar de fumar tabaco.</p>	<p>1</p>
<p>Vacunas orales e intranasales contra el SARS-CoV-2: progreso actual, perspectivas, ventajas y desafíos²⁴</p>	<p>Kar et al.</p>	<p>2022-Bangladesh.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Hámster dorado, Macaco rhesus y Ratón.</p>	<p>Casi todas las vacunas disponibles se administran a través de la vía IM mostrando altos niveles de eficacia, hablando de respuesta inmune. Sin embargo, la inmunidad colectiva es casi imposible usando este método por muchas limitaciones, lo que causa barreras a los esfuerzos de vacunación masiva. La distribución, accesibilidad y administración de vacunas deben ser equitativas globalmente, sobre todo en áreas de alto riesgo y entre grupos vulnerables en países de bajos ingresos. Las vacunas intranasales podrían usarse como dosis de refuerzo después de una dosis primaria de vacunación IM, provocando una fuerte respuesta inmune que impide la replicación del SARS-CoV-2. Se requiere una intensa investigación para desarrollar vacunas mucosas prometedoras con alta eficacia y pocas reacciones adversas en humanos.</p>	<p>1</p>
<p>La vacuna S-2P adyuvada con nanoemulsión intranasal demuestra protección en hámsters e induce inmunidad sistémica, mediada</p>	<p>Ganesan et al.</p>	<p>2022-E.E.U.U.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Hámster dorado y Ratón.</p>	<p>Se muestra una inducción significativa de IgG específica sérica después de la vacunación intranasal o intramuscular. Ambas vías generaron niveles similares de anticuerpos anti-S-2P. Sin embargo, el aumento de los niveles de IgA específica del antígeno se detectó solo después de la vacunación intranasal, sin niveles detectables en ninguno de los animales vacunados con IM. Además, solo las inmunizaciones intranasales produjeron selectivamente células B que secretan IgA específica para S-2P</p>	<p>2</p>

por células y mucosa en ratones ¹²					<p>tanto en el bazo como en pulmones, lo que sugiere una respuesta de células B de memoria residente en el tejido al antígeno, que apoya una fuerte respuesta inmune de la mucosa conferida por esta vacuna adyuvada.</p> <p>La inmunización intranasal con la vacuna adyuvada con NE01 provocó una respuesta inmune equilibrada Th1 / Th2 / Th17 con producción de células T de memoria residentes en el tejido en el pulmón que serán beneficiosas para una fuerte inmunidad de la mucosa.</p> <p>2-3 dosis IN proporcionarían protección completa de las infecciones del tracto respiratorio superior e inferior sin inducir patología pulmonar.</p>	
Terapias inhaladas por vía nasal y vacunación contra la COVID-19: evolución y desafíos ¹³	Xi et al.	2021-Australia.	Revisión sistemática.	Chimpancé y Ratón.	<p>Hay muchas ventajas de una vacuna en aerosol nasal entre las que se encuentran que no es invasiva, desencadena inmunidad local, reduce los efectos secundarios sistémicos y es factible de autoadministrarse.</p> <p>El desperdicio de medicamentos en la nariz anterior se asoció con gotas grandes y ángulos de pluma amplios, mientras que la administración efectiva de vacunas a la nariz posterior requiere pequeñas gotas y ángulos de pluma estrechos.</p> <p>Como factores fisiológicos nasales que regulan la dosimetría del aerosol, estaría incluida la geometría nasal normal, la modificación tras infección por COVID-19 u otras enfermedades respiratorias, la variabilidad intersujeto, la edad y el aclaramiento mucociliar.</p> <p>Existe una necesidad imperiosa de desarrollar un sistema de administración eficaz para lograr resultados óptimos para toda la población ya que las variantes emergentes del SARS-CoV-2 pueden evadir las vacunas actuales y desarrollar resistencia a las terapias existentes con una capacidad de contagio universal.</p>	1
Vacunación nasal	Tiboni	2021-	Revisi	Conejo,	Determinó que las respuestas inmunes humorales a la infección y	1

<p>frente al SARS-CoV-2: ¿sinérgica o alternativa a las vacunas intramusculares?²⁵</p>	<p>et al.</p>	<p>Italia.</p>	<p>ión sistemática</p>	<p>Hámster dorado, Macaco rhesus y Ratón.</p>	<p>su neutralización estaban dominadas por anticuerpos IgA sobre IgM e IgG. Con el tiempo, los valores séricos de IgA disminuyeron notablemente mientras que los salivales se mantuvieron elevados. Por tanto, concluyeron que la inmunidad de las mucosas mediada por IgA podría ser el mecanismo de defensa más crítico contra el SARS-CoV-2 y puede reducir la diseminación viral y la transmisión del virus de persona a persona por lo que se dudaba de la eficacia de la vacuna IM. Es probable que una combinación de una IM y otra IN de refuerzo (IM/IN) proporcione una alternativa viable a las comercializadas, con una mejor respuesta inmunitaria mediada por células y humoral.</p>	
<p>Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna intranasal contra el SARS-CoV-2 basada en un vector del virus de la influenza atenuado vivo en adultos: ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase 1 y 2²⁶</p>	<p>Zhu et al.</p>	<p>2022-China.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Humano.</p>	<p>Este es el primer informe de hallazgos sobre la seguridad e inmunogenicidad de una vacuna IN contra el SARS-CoV-2 en humanos. En comparación con las IM, la administración sin aguja podría estar asociada con una incidencia reducida de eventos adversos. 1 mes después de la segunda dosis, el 44 % de los vacunados tenían respuesta inmunitaria específica del SARS-CoV-2 detectable en sangre periférica y tras 6 meses esta proporción fue del 35%. La probabilidad de transmisión de la cepa vacunal a través del contacto cercano con una persona vacunada es muy baja. Las personas mayores tienen un alto riesgo de infección grave, pero los resultados de ensayos clínicos de vacunas han mostrado que la inmunogenicidad fue similar indistintamente a la edad. El desarrollo de vacunas mucosas se ve dificultado por la falta de conocimiento sobre los mecanismos inmunológicos relacionados. La inducción de protección mediada por células T adaptativas vía IN sigue siendo difícil de alcanzar y aún se están definiendo los subconjuntos de células T o citoquinas involucradas.</p>	<p>2</p>

<p>Comparación de diferentes vías de inmunización sobre las respuestas inmunitarias inducidas por la proteína recombinante ESAT-6/CFP-10 de Mycobacterium tuberculosis²⁷</p>	<p>Namvar pour et al.</p>	<p>2019-Irán.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Mientras que la vía IM puede ser eficaz para inducir respuesta sistémica, la SC gracias a los queratinocitos es capaz de producir citoquinas inflamatorias y recuperar las célula APC (células presentadoras de antígeno), convirtiéndola en una ruta más eficiente que la IM.</p> <p>Por otro lado, el uso de vías no invasivas promueve la seguridad, la eliminación de la cadena de frío, la reducción de costos, la fácil administración e idoneidad para la vacunación masiva. Sin embargo, debido a los probables efectos secundarios y la falta de adyuvantes fuertes y seguros, no se considera esta vía como una mejor opción para la administración de antígenos</p>	<p>2</p>
<p>Rutas de entrega de vacunas COVID-19²⁸</p>	<p>Park et al.</p>	<p>2021-Corea.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Conejo, Hámster dorado, Macaco rhesus y Ratón.</p>	<p>La ruta de inmunización provoca respuestas inmunitarias de múltiples órganos, no solo del órgano diana.</p> <p>Debido a la importancia del microambiente inmunitario para la protección contra la infección y para prevenir la diseminación viral, podemos esperar de la inmunización intranasal una respuesta más eficaz que la intramuscular.</p> <p>Dependiendo de la plataforma de vacunas, la eficacia de la inmunización intranasal puede diferir; por ello, el futuro debería centrarse en el uso de adyuvantes concretos y su actuación inmunológica.</p>	<p>1</p>
<p>La administración intranasal de dosis única de AdCOVID provoca inmunidad sistémica y mucosa contra el SARS-CoV-2 y protege completamente a los ratones del desafío letal²⁹</p>	<p>King et al.</p>	<p>2021-E.E.U.U.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Una única dosis intranasal indujo inmunidad celular y humoral en la mucosa y persistió durante los seis meses del estudio, imitando la infección natural y manteniendo un perfil de seguridad clínica.</p> <p>Como consecuencia, los animales inmunizados estuvieron protegidos del desafío letal, previniendo la morbilidad y la mortalidad con poblaciones de células T, IgG e IgA específicas de pico en el tracto respiratorio. Lo que nos permite prevenir la enfermedad y bloquear la transmisión entre huéspedes.</p>	<p>2</p>

<p>Un sistema adyuvante dual para el refuerzo intranasal de la inmunidad local y sistémica para la vacunación contra la influenza³⁰</p>	<p>Sato-Kaneko et al.</p>	<p>2022-E.E.U.U.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Los anticuerpos inducidos por las vacunas IM proporcionan protección local incompleta y no previenen por completo la infección y diseminación de las vías respiratorias La ruta IN de la vacuna IIAV induce menos IgG antiviral sistémica, pero produce mayor cantidad de IgA en la mucosa, principal biomarcador para la eficacia protectora. Demostramos que el uso de Fos47 como adyuvante es seguro y prometedor para la administración mucosal. Dado que la vacunación IN puede auto administrarse, un refuerzo podría mejorar la potencia y durabilidad de la protección fácilmente.</p>	<p>2</p>
<p>La inmunización intramuscular e intranasal con una vacuna de partículas similares al virus de la influenza H7N9 protege a los ratones contra el desafío letal del virus de la influenza³¹</p>	<p>Ren et al.</p>	<p>2018-China.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>No se describieron estudios sobre la administración IN de la vacuna de las partículas similares a virus (VLP) previamente. Tanto la terapia IN como la IM brindaron una protección inmunitaria completa contra un desafío letal; los resultados demuestran que las administradas por medio IN habían adquirido una gran protección contra la reinfección. La administración IN de las VLP sin ningún adyuvante produjo respuestas inmunes humorales y celulares más fuertes que la inmunización IM. Por ello se cree que la adicción de ayudante podría aumentar esta respuesta. Los resultados de detección de IgA tras varias semanas mostraron que las VLP administradas por vía IN indujeron fuertes respuestas inmunitarias en los pulmones. Las células T tienen una importante función en las respuestas inmunitarias protectoras, ya que liberan citocinas para captar células T de memoria circulantes y atacar a aquellas infectadas por el virus.</p>	<p>2</p>
<p>Mejora de la respuesta inmunitaria local de células T CD8⁺ frente a <i>Mycobacterium</i></p>	<p>Vasilyev et al.</p>	<p>2021-Rusia.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>La vacuna de BCG se administra exclusivamente IM por lo que no puede inducir respuesta inmunitaria local en el sistema respiratorio. Además, posee una reducida capacidad para inducir células T de memoria de larga duración (indispensables para la protección</p>	<p>2</p>

<p>tuberculosis en ratones cebados con BCG después de la administración intranasal de la vacuna contra el vector de la gripe que lleva los antígenos TB10.4 y HspX³²</p>					<p>contra la tuberculosis). Por tanto, el éxito se conseguía con resultados de células T elevados; que se consiguió con la terapia IN obteniendo un aumento en las células T CD4 y CD8 (las cuales fomentan la producción de citosinas y eliminan mediante apoptosis las células infectadas por M. Tuberculosis). Se demostró que la administración de BCG intranasal tras recibir la vacuna de la gripe no sólo eran compatibles sino que potenciaba los efectos de la misma y aumentaban la duración de la inmunidad.</p>	
<p>Potenciación de la inmunidad de la mucosa pulmonar a través de la vacunación intranasal³³</p>	<p>Nelson et al.</p>	<p>2021- E.E.U.U.</p>	<p>Revisión sistemática.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Actualmente el enfoque de las vacunas se dirige a la producción de inmunidad sistémica, en muchos casos insuficiente, surge la opción de protección mediante las vías mucosas; donde residen células T (y B) de memoria durante largos periodos de tiempo. Entre ellas encontramos células T CD4, productoras de citoquinas antivirales y capaces de eliminar células infectadas; y células T CD8, que controlan la destrucción citotóxica de las células infectadas y secretan citoquinas antivirales. Existe una sinergia entre ambas, ya que en ausencia de células T CD4, la formación y localización de células T CD8 se ve afectada. La durabilidad de estas células varía entre las 2 semanas y los 5 meses en función de su localización a lo largo de la vía respiratoria. Mientras IgA e IgM (e IgD, con función aún desconocida) son predominantemente responsables de la protección en el URT (tracto respiratorio superior), la protección en el LRT (tracto respiratorio inferior) está mediada por IgG sérica. Con resultados más elevados de IgA en mucosas, sería un error centrarse únicamente en la obtención de anticuerpos séricos. Además de las ventajas de sembrar células inmunitarias directamente en el sitio de infección, la administración IN presenta la cualidad de una administración no invasiva sin aguja, mejorando</p>	<p>1</p>

					su cumplimiento. Se deben enfocar las líneas de estudio en desarrollar ayudantes seguros que potencien estos resultados y conseguir la inmunidad con beneficios.	
La vacunación intranasal con rePcrV protege contra <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y genera células T de memoria residentes en tejido pulmonar³⁴	Ou et al.	2022-China.	Ensayo clínico.	Ratón.	<p>Las células CD4 + T RM se dividen en subtipos Th1, Th2 o Th17. Generalmente, las células CD4 + T RM en infecciones virales y tumores secretan IFN- γ, mientras que las células CD4 + T RM de infección bacteriana o fúngica expresan IL-17A.</p> <p>La inmunización intranasal podría inducir la generación de células CD4 + T RM secretoras de IL-17A en tejidos pulmonares produciendo respuesta inmunitaria protectora a la infección. Por lo tanto, el origen de las células CD4 + IL-17A + T RM y su relación con las Th17 deben investigarse más.</p> <p>La vacuna IM contra la tos ferina tiene un período de inmunoprotección relativamente corto, sin efecto sobre la colonización y transmisión en la cavidad nasal que sí produce la IN. Comparando las vacunas antigripales, encontramos que la vía de administración y el tipo de vacunas modifican la producción de células CD4 + T RM. La vacunación nasal con una vacuna viva atenuada contra la influenza indujo células CD4 + T RM específicas de antígeno en el pulmón, ofreciendo protección a largo plazo contra el virus.</p> <p>Sin embargo, la vacuna inactivada no produjo células T RM después de la inoculación nasal, pero sí la producción de anticuerpos neutralizantes específicos de la cepa. Por lo tanto, elegir la vía y el tipo de vacunación apropiados es determinante para inducir la producción de células T RM respiratorias.</p>	2
Comparación de las eficacias protectoras entre la vacunación intranasal e	Bannai et al.	2022-Japón.	Ensayo clínico.	Caballo.	Tanto la vacunación IN como la IM ofrecieron protección contra la enfermedad en los caballos; teniendo vital importancia en la fase temprana de la infección (replicación nasal), donde niveles indetectables de virus evitaban la propagación por completo.	2

<p>intramuscular de caballos con una vacuna viva modificada contra el herpesvirus equino tipo 1³⁵</p>					<p>La vacunación IN indujo la producción de anticuerpos IgA en las secreciones nasales que redujeron los signos clínicos y ofrecieron protección contra la reinfección.</p> <p>En la inmunización IM hubo ausencia de IgA; sin embargo, los niveles de IgG en mucosas fueron superiores y sumado a los altos niveles de inmunidad humoral sistémica ofrecieron una mayor protección. Su origen no queda claro y la hipótesis que parece más concreta afirma que se secretan desde la circulación.</p> <p>Ambas vías produjeron tanto inmunidad sistémica como mucosa.</p>	
<p>La inmunización intranasal con vesículas de membrana externa (OMV) protege contra la colonización de las vías respiratorias y la infección sistémica por Acinetobacter baumannii³⁶</p>	<p>Higham et al.</p>	<p>2023-Reino Unido.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Tanto el aumento de resistencia a los antibióticos como la dificultad en el desarrollo de nuevas opciones, dejan a las vacunas como mejor opción para la prevención de infecciones.</p> <p>Mostramos que las OMV (Vesículas de membrana externa) producen inmunidad en todas las rutas destacando en la IN, niveles mayores de IgG e IgM específicas en el suero, lo que redujo la inflamación y la carga bacteriana en los pulmones.</p> <p>Entre las vías de inmunización inyectadas, las diferencias fueron que la SC resultó con mayores niveles de IgG1 que la IM.</p> <p>La vacunación intranasal con OMV demostró ser la más efectiva para la protección por sus niveles elevados de IgA (evita la unión de patógenos a las células epiteliales), que no se indujeron en la vacunación sistémica; y la reducción de la carga bacteriana observada en el lavado nasal. Además de la generación de células de memoria Th17.</p>	<p>2</p>
<p>La vacuna de vector adenoviral ChAdOx1-S aplicada por vía intranasal provoca una inmunidad mucosa superior en</p>	<p>Cokarić Brdovčak et al.</p>	<p>2022-Croacia.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Ratón.</p>	<p>Con la aparición de nuevas variantes de la enfermedad, la inmunidad sistémica no cubre una protección completa. Estudios recientes, proporcionaron pruebas sólidas de que la vacuna IN podría ser más eficaz para inducir no solo anticuerpos IgA, sino también inmunidad residente en los tejidos.</p> <p>Tras una administración IN o IM, ambas rutas indujeron niveles</p>	<p>2</p>

<p>comparación con la vía de vacunación intramuscular³⁷</p>					<p>similares de IgG, mientras que la ruta IN provocó una respuesta de IgA más fuerte.</p> <p>9 semanas después de la inoculación, se obtuvieron muestras de IgA e IgG a través de lavado broncoalveolar, que fueron significativamente mayores y con capacidad neutralizante solamente tras la terapia IN.</p> <p>Respuestas de células T CD8 fueron provocadas en ambos grupos inmunizados, sin embargo, resultaron más frecuentes en los pulmones (y no sólo en mucosas) tras la inmunización IN y en el bazo tras la IM, confirmando que la vía de inmunización afecta la inmunidad local.</p>	
<p>El régimen de vacunación anti-VIH ankara Prime/Soluble gp120 Boost optimizado contra el virus vaccinia modificado en la mucosa induce respuestas de anticuerpos similares a las de un régimen intramuscular³⁸</p>	<p>Jones et al.</p>	<p>2019- E.E.U.U.</p>	<p>Ensayo clínico.</p>	<p>Conejo, Macaco Rhesus y Ratón.</p>	<p>La inmunización mucosal induce respuestas IgA específicas de antígeno significativamente mayores que las inducidas por inmunización parenteral mientras que sucede de forma contraria con las IgG.</p> <p>M7 es un adyuvante de vacuna nasal efectivo que podría evaluarse en humanos en futuros estudios de vacunas contra el VIH-1.</p> <p>La vía intranasal se identificó como la vía mucosa más eficaz.</p> <p>La vacunación nasal resultó en respuestas de células T más altas y un intervalo más largo hasta la progresión a SIDA que la vacunación IM.</p>	<p>2</p>

Para la evaluación de la evidencia científica y la obtención de los niveles de evidencia de los artículos seleccionados, se ha utilizado el método JBI (Johana Briggs Institute) (Tabla 3) por su estrecha relación con la enfermería y su sencilla división en 5 niveles³⁹.

Tabla 3. Niveles de evidencia del Johana Briggs Institute.

Niveles de evidencia científica	
1	Diseños experimentales
2	Diseños cuasi-experimentales
3	Diseños observacionales-analíticos
4	Estudios observacionales-descriptivos
5	Opinión de expertos y banco de investigación

Inmunidad mucosa

La inmunidad en las vías mucosas se produce principalmente por la presencia de Inmunoglobulina A (IgA) a lo largo de estas superficies, su función es evitar la adhesión de las células víricas o bacterianas del patógeno y neutralizar parte de ellas actuando como principal barrera contra la infección en el tracto respiratorio^{8, 12, 22, 25, 29-31, 33, 35, 37}. La producción de este tipo específico de anticuerpos está normalmente mediado por las células B, cuyos niveles se han detectado solamente en individuos que recibieron terapia mucosa^{12, 22}. Ante la ausencia de este tipo de respuesta tras vacunación sistémica, no se origina una respuesta protectora eficaz quedando como un método de protección insuficiente, sobre todo si hablamos de transmisión aérea^{8, 21, 24, 30, 32, 33, 37}. Pese a ello, tienen presencia otras células con función inmunitaria que se producen por ambas vías de administración, aunque generalmente la cantidad de muestra recogida en las mucosas es mayor tras la terapia intranasal; es el caso de inmunoglobulinas G (IgG), encargadas de combatir contra células infecciosas^{12, 25, 29, 30, 33, 35-38}, y células T (CD4, CD8), glóbulos blancos provenientes de la médula ósea que maduran para actuar contra antígenos específicos^{8, 22, 25, 27, 30, 32-38}. Por último, varios estudios demuestran que la inmunidad mucosa persiste por más tiempo en estos tejidos que en sangre^{23, 26, 27, 29, 32-34, 37}, dificultando la reinfección y ofreciendo un mayor nivel de protección al huésped^{20, 22, 29, 31, 35}.

Inmunidad sistémica

La inmunidad sistémica también se produce tras recibir la vacunación por vía intranasal, como método de vacunación eficaz, se busca la mayor protección y respuesta de antígenos; y aunque su enfoque principal sea la inmunidad mucosa, obtenemos de anticuerpos en sangre^{12, 20, 22, 30-33, 35-38}. Las cantidades de los mismos entre las rutas utilizadas, varían en función del tipo de vacuna y el antígeno concreto, con resultados difusos entre los artículos seleccionados para este apartado^{28, 34}. Existe la posibilidad de administrar ambas terapias conjuntamente o como dosis de refuerzo no solo evitando problemas de incompatibilidad^{23-25, 30}; sino que, puede servir de apoyo sobre otras terapias y obtener los efectos beneficiosos de ambas³².

Adyuvantes

Utilizamos los adyuvantes para inducir una mejor respuesta del antígeno, pero es difícil desarrollar uno específico sin toxicidad, que evite el aclaramiento nasal y permita la inoculación antigénica completa en las mucosas^{20, 27}. Sin embargo, ha sido posible la administración segura sin el uso de los mismos³¹ o con las nuevas posibilidades que han aparecido compatibles y funcionales^{12, 28, 38}. Se muestran como un punto importante a desarrollar para potenciar los efectos de la vía intranasal^{22, 28}.

Administración intranasal

La inoculación del fármaco por la vía intranasal nos ofrece la posibilidad de inmunizarnos de la misma forma en la que se contrae la enfermedad, permitiendo la protección desde el primer punto de entrada y evitando su expansión^{22, 33}. Este método se muestra mucho más atractivo que los habituales ya que se sitúa como una vía no invasiva que evita el sufrimiento, los efectos secundarios de la inyección y las posibles transmisiones cruzadas con el personal sanitario^{13, 22, 23, 26, 33}. Como factores nasales que modifican la efectividad del método encontramos la geometría nasal, la modificación de las vías respiratorias tras enfermedad, la variabilidad intersujeto, la edad y el aclaramiento mucociliar¹³. Conseguir la inmunidad colectiva con los métodos actuales se plantea como un desafío casi imposible, mientras que las vacunas

intranasales aparecen como una alternativa muy eficiente y eficaz contra infecciones respiratorias y epidemias^{8, 13, 20-22, 33, 36}, pues posee la capacidad de ser autoadministrada provocando un ahorro en cuanto a tiempo y actividad de profesionales^{13, 30} y permite su almacenaje y transporte en buen estado sin la necesidad de depositarlo en lugares fríos o con condiciones concretas. Todos estos factores ayudan a que la inmunidad pueda ser repartida más equitativamente de forma global, sobre todo en países de alto riesgo y bajos ingresos, por tener un reducido costo en relación a las vacunas intramusculares y todo lo que conlleva su mantenimiento e inyección^{24, 27}.

-DISCUSIÓN

En este trabajo de investigación, el objetivo ha sido recoger la información relativa a efectos producidos mediante la inmunización por medio de vacunas intranasales y compararlos con los resultantes de una inmunización por otra vía, normalmente intramuscular. Se han encontrado evidencias de que el método intranasal induce además de inmunización sistémica, anticuerpos locales en las mucosas^{8, 12, 13, 20-38}, específicamente células B^{12, 22} que inducen la presencia de IgA en estas superficies con función neutralizante y de línea de contención ante los patógenos^{8, 12, 22, 25, 29-31, 33, 35, 37}.

El uso de los adyuvantes incrementa la respuesta inmune (logrando protección en inmunodeprimidos), ofrece una protección más rápida y permite alcanzar la misma respuesta utilizando menor cantidad del fármaco y por tanto menos vacunas, reduciendo el gasto total para la inmunización de la población. Hasta el día de hoy, muy pocos adyuvantes han obtenido la licencia sanitaria para el uso en vacunas humanas, la gran mayoría provocan efectos secundarios relacionados con la inflamación (granulomas, quistes, úlceras...), alergias o síndromes agudos (fiebre, cefalea, escalofríos, malestar general...) entre otros^{40, 41}.

En los estudios analizados observamos que el desarrollo de los adyuvantes podría beneficiar los efectos de la inmunización intranasal^{22, 28}, mostrando en ocasiones efectos adversos^{20, 27, 28}. Sin embargo, poseen una relevancia clínica

imprescindible no sólo para la vía intranasal sino para cualquier método de vacunación optimizando al máximo los efectos buscados con la misma y reduciendo su valor económico⁴¹.

Concretamente en España, se estima que por cada hombre sano (perfil de gasto mínimo, ya que las mujeres reciben la VPH y los grupos de riesgo la de la gripe anual) se gastan a lo largo de su vida 625,89€ solamente en inmunización con las vacunas obligatorias aprobadas para el calendario vacunal de 2019. Esta cantidad se encuentra justificada considerando el ahorro en gastos hospitalarios ante una situación con inmunidad ausente⁴².

Por tanto, consideraremos muy importante la reducción de estos costes, posibilitando una repartición de los recursos más equitativa a nivel global mejorando la salud pública, por consiguiente, la terapia intranasal se presenta como una opción óptima pudiendo llegar a reducir los gastos de fabricación, almacenaje y personal cualificado²⁷.

Ante la ausencia de un documento que recoja los efectos generales de las vacunas intranasales, esta revisión tiene la función de agrupar los más comunes en un mismo artículo ofreciendo información sobre los efectos producidos por esta vía a diferencia de otras; sin centrarse en el antígeno o el tipo de vacuna administrados, así como de recalcar las ventajas que ofrece y fomentar la investigación de los factores necesarios para conseguir su éxito.

Las principales limitaciones de este estudio han sido la escasez de tiempo disponible para la realización del trabajo; una revisión sistemática trata de recopilar toda la información relevante sobre una materia en específico y requiere un trabajo constante durante un largo periodo, en este caso se contó con 4 meses para la realización del estudio. Además, el cribado de artículos fue realizado por tan sólo un autor sin experiencia ya que este es el primer trabajo de investigación realizado por el mismo y pese a conocer los pasos a seguir, nunca con anterioridad lo había realizado. El lenguaje ha sido otra de las limitaciones, ya que la totalidad de los artículos se encontraban en inglés cuando mi primera lengua es el castellano; a pesar de eso y con la ayuda de los diccionarios mencionados ha sido posible evadir este problema.

Dentro del estudio, encontramos que tan sólo un estudio estaba enfocado en el ser humano²⁶, por tratarse de un tema en desarrollo actualmente, la investigación aún se realiza en especies animales. Al tratarse de un tema en progreso, es posible que con el tiempo este estudio quede obsoleto si se sigue investigando en el tema; a día de hoy, tan solo existe una vacuna intranasal aprobada para su uso y administración⁴³.

En el lado de las fortalezas, nos encontramos con que los estudios seleccionados poseen una gran diversidad en cuanto a localización terrestre, pues son de países muy variados (Reino Unido, China, Italia, E.E.U.U, Canadá, Bangladesh, Australia, Irán, Corea, Rusia, Japón y Croacia) y no de un mismo lugar en concreto, obteniendo una muestra más representativa del estado actual del estudio a nivel global; como ya he mencionado previamente son estudios recientes ya que constan de los últimos 5 años (desde 2018 hasta 2023). También destacar la veracidad de los artículos seleccionados, se han incluido revisiones sistemáticas^{8, 13, 20-24, 25, 28, 33} y ensayos clínicos^{12, 26, 27, 29-32, 34-38} de la base de datos PubMed, referencia en artículos de ciencias de la salud, que son estudios con un nivel de evidencia elevado.

Como futuras líneas de investigación, debemos enfocarnos en evitar el aclaramiento ciliar¹³, puesto que eliminaría o desplazaría la vacuna hacia el exterior y no se produciría el efecto deseado de inmunización en las vías mucosas^{27, 35}. Otro aspecto a tratar es el uso de adyuvantes, pese a que las vacunas puedan funcionar sin su presencia³¹, su actuación puede potenciar los efectos de protección y evitar gran parte de los posibles efectos secundarios^{12, 22, 24, 28, 38}. Por último, tenemos tan sólo una vacuna en suspensión para pulverización nasal en el mercado⁴³; existiendo la posibilidad de administrar intranasalmente tanto aerosoles, como líquidos o polvo seco, se deberían valorar todas las posibilidades y escoger la mejor adaptada según la situación⁶.

-CONCLUSIÓN

Tras analizar los resultados de los estudios seleccionados, se ha demostrado que las vacunas intranasales pueden llegar a producir inmunidad completa ante una infección en el individuo, a diferencia del resto de vías de inmunización, proporcionan anticuerpos en las vías mucosas y ofrecen protección local con Inmunoglobulinas A (IgA), con efecto defensor más longevo.

Como principal ventaja para el usuario, la vacunación intranasal evita el sistema actual de inyecciones, que no se muestra para nada atractivo (sobre todo para infantiles o pacientes neurológicos) y en ocasiones produce efectos secundarios impropios del antígeno; pues la administración mediante inhalación es un proceso tan sencillo que con muy poca educación para la salud podría suministrarse eficazmente de forma autónoma y sin necesidad de personal sanitario.

Detectamos que los posibles riesgos estaban asociados al uso de adyuvantes inadecuados para el huésped, por lo que el desafío actual se centra en el desarrollo de nuevos que garanticen un proceso de inmunización seguro y mejoren los efectos de la vacuna.

Podemos afirmar que sí es un método factible de vacunación, ya que se muestra como la vía óptima para la protección frente a enfermedades de transmisión respiratoria, debido a que proporciona los anticuerpos de la misma forma en la que se contrae la enfermedad y ofrece una defensa específica local y duradera que inhibe la reinfección; todo ello sumado al bajo coste que supone el proceso de vacunación mediante esta vía de administración (eliminando los gastos de personal o conservación) podría llegar a ser la terapia de referencia para la vacunación que requiera inmunización del tracto respiratorio.

-BIBLIOGRAFÍA

1. Definición de vacuna - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/vacuna>
2. Vacunas e inmunización: ¿qué es la vacunación? [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/vaccines-and-immunization-what-is-vaccination?adgroupsurvey=%7Badgroupsurvey%7D&gclid=CjwKCAjw6liiBhAOEiwALNqnceiQbpPewcVT7_HaQ5lkb0EOQRA_RloBzsiH-9q4f1QoFzNTIWKp3RoCHNEQAvD_BwE
3. ¿Cómo se desarrollan las vacunas? [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines/how-are-vaccines-developed>
4. Vacunas: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002024.htm>
5. PROCEDIMIENTOS DE ENFERMERÍA 37 2.2. TÉCNICAS DE ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS Introducción. [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/manual_vacunaciones/es_def/adjuntos/2_2_tecnicas-administracion-vacunas.pdf
6. Vacunas COVID nasales: ¿Cómo funcionan y cuáles son sus riesgos? – El Financiero [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.elfinanciero.com.mx/salud/2022/05/28/vacunas-covid-nasales-como-funcionan-y-cuales-son-sus-riesgos/>
7. Hellfritzs M, Scherließ R. Mucosal Vaccination via the Respiratory Tract. *Pharmaceutics* [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2023 May 10];11(8). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6723941/>
8. Dhama K, Dhawan M, Tiwari R, Emran T Bin, Mitra S, Rabaan AA, et al. COVID-19 intranasal vaccines: current progress, advantages, prospects, and challenges. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 10];18(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258416/>
9. Bichat D, Rodrigues' A, Huerta' R. CONSIDERACIONES SOBRE EL COSTO DE LOS PROGRAMAS DE VACUNACION [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10796/v76n2p125.pdf>
10. Vacunas intranasales: más allá de los pinchazos | Salud [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://ihppediatria.com/blog-ihp/vacunas-intranasales-mas-alla-de-los-pinchazos>
11. Xu H, Cai L, Hufnagel S, Cui Z. Intranasal vaccine: Factors to consider in research and development. *Int J Pharm* [Internet]. 2021 Nov 20 [cited 2023 May 10];609. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34637935/>
12. Ganesan S, Acosta H, Brigolin C, Orange K, Trabbic K, Chen C, et al. Intranasal nanoemulsion adjuvanted S-2P vaccine demonstrates protection in hamsters and induces systemic, cell-mediated and mucosal immunity in mice. *PLoS One* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2023 May 10];17(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322572/>
13. Xi J, Lei LR, Zouzas W, April Si X. Nasally inhaled therapeutics and vaccination for COVID-19: Developments and challenges. *MedComm* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2023 May 10];2(4):569–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34977869/>

14. La pandemia de COVID-19 provoca el mayor retroceso en la vacunación de los últimos 30 años [Internet]. www.unicef.org. [cited 2023 May 18]. Available from: <https://www.unicef.org/es/comunicados-prensa/pandemia-covid19-provoca-mayor-retroceso-vacunacion-ultimos-30-anos>
15. Viruela: cómo una vacuna consiguió erradicar la primera enfermedad contagiosa en el mundo [Internet]. FarmaIndustria. Available from: <https://www.farmaindustria.es/web/reportaje/viruela-como-una-vacuna-consiguio-erradicar-la-primer-a-enfermedad-contagiosa-en-el-mundo/>
16. Hace 40 años desde la erradicación de la viruela | Comité Asesor de Vacunas de la AEP [Internet]. vacunasaep.org. Available from: <https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/hace-40-anos-desde-la-erradicacion-de-la-viruela>
17. Clemente DG Mariano Zafra, Luis Sevillano Pires, Yolanda. Así evoluciona la vacunación contra la covid en España y en el mundo [Internet]. EL PAÍS. 2021. Available from: <https://elpais.com/especiales/coronavirus-covid-19/asi-evolucion-a-la-vacunacion-en-espana-y-en-el-mundo/>
18. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social - Profesionales - Cuadro de mando resumen de datos de vacunación [Internet]. www.sanidad.gob.es. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/pbiVacunacion.htm>
19. “Las Dificultades de Una Vacuna de Administración Intranasal | Vacunas / Asociación Española de Vacunología. [Internet]. [cited 2023 May 25]. Available from: www.vacunas.org/las-dificultades-de-una-vacuna-de-administracion-intranasal/
20. Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. eBioMedicine. 2022 Feb [cited 2023 May 25];76:103841. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35085851/>
21. Focosi D, Maggi F, Casadevall A. Mucosal Vaccines, Sterilizing Immunity, and the Future of SARS-CoV-2 Virulence. Viruses. 2022 Jan 19 [cited 2023 May 25];14(2):187. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35215783/>
22. An X, Martinez-Paniagua M, Rezvan A, Sefat SR, Fathi M, Singh S, et al. Single-dose intranasal vaccination elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2. iScience. 2021 Sep [cited 2023 May 25];24(9):103037. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34462731/>
23. Fraleigh NL, Lewicky JD, Martel AL, Diaz-Mitoma F, Le HT. Assessing Neutralized Nicotine Distribution Using Mice Vaccinated with the Mucosal Conjugate Nicotine Vaccine. Vaccines. 2021 Feb 3 [cited 2023 May 25];9(2):118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546163/>
24. Kar S, Devnath P, Emran TB, Tallei TE, Mitra S, Dhama K. Oral and intranasal vaccines against SARS-CoV-2: Current progress, prospects, advantages, and challenges. Immunity, Inflammation and Disease. 2022 Mar 10 [cited 2023 May 25];10(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35349752/>
25. Tiboni M, Casettari L, Illum L. Nasal vaccination against SARS-CoV-2: Synergistic or alternative to intramuscular vaccines? International Journal of Pharmaceutics. 2021 Jun [cited 2023 May 25];603:120686. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964339/>
26. Zhu F, Zhuang C, Chu K, Zhang L, Zhao H, Huang S, et al. Safety and immunogenicity of a live-attenuated influenza virus vector-based intranasal SARS-CoV-2 vaccine in adults: randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 and 2 trials. 2022 May 1 [cited 2023 May 25];10(8):749–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35644168/>

27. Namvarpour M, Tebianian M, Mansouri R, Ebrahimi SM, Kashkooli S. Comparison of different immunization routes on the immune responses induced by Mycobacterium tuberculosis ESAT-6/CFP-10 recombinant protein. *Biologicals*. 2019 May [cited 2023 May 25];59:6–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31014910/>
28. Park JH, Lee HK. Delivery Routes for COVID-19 Vaccines. *Vaccines*. 2021 May 19 [cited 2023 May 25];9(5):524. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34069359/>
29. King RG, Silva-Sanchez A, Peel JN, Botta D, Dickson AM, Pinto AK, et al. Single-Dose Intranasal Administration of AdCOVID Elicits Systemic and Mucosal Immunity against SARS-CoV-2 and Fully Protects Mice from Lethal Challenge. *Vaccines* [Internet]. 2021 Aug 9 [cited 2022 May 4];9(8):881. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34452006/>
30. Sato-Kaneko F, Yao S, Lao FS, Sako Y, Jin J, Shukla NM, et al. A Dual Adjuvant System for Intranasal Boosting of Local and Systemic Immunity for Influenza Vaccination. *Vaccines* [Internet]. 2022 Oct 11 [cited 2023 May 25];10(10):1694. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36298559/>
31. Ren Z, Zhao Y, Liu J, Ji X, Meng L, Wang T, et al. Intramuscular and intranasal immunization with an H7N9 influenza virus-like particle vaccine protects mice against lethal influenza virus challenge. *International Immunopharmacology*. 2018 May [cited 2023 May 25]; 58:109–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29571081/>
32. Vasilyev K, Shurygina AP, Zabolotnykh N, Sergeeva M, Romanovskaya-Romanko E, Pulkina A, et al. Enhancement of the Local CD8+ T-Cellular Immune Response to Mycobacterium tuberculosis in BCG-Primed Mice after Intranasal Administration of Influenza Vector Vaccine Carrying TB10.4 and HspX Antigens. *Vaccines* [Internet]. 2021 Nov 3 [cited 2023 May 25];9(11):1273. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34835204/>
33. Nelson SA, Sant AJ. Potentiating Lung Mucosal Immunity Through Intranasal Vaccination. *Frontiers in Immunology*. 2021 Dec 14 [cited 2023 May 25];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34970279/>
34. Ou Y, Wang Y, Yu T, Cui Z, Chen X, Zhang W, et al. Intranasal Vaccination with rePcrV Protects against *Pseudomonas aeruginosa* and Generates Lung Tissue-Resident Memory T Cells. *Journal of Immunology Research* [Internet]. 2022 [cited 2023 May 25];2022:1403788. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36471700/>
35. Bannai H, Nemoto M, Tsujimura K, Yamanaka T, Kokado H, Kondo T, et al. Comparison of protective efficacies between intranasal and intramuscular vaccination of horses with a modified live equine herpesvirus type-1 vaccine. *Veterinary Microbiology*. 2018 Aug [cited 2023 May 25];222:18–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30080668/>
36. Higham SL, Baker S, Flight KE, Krishna A, Kellam P, Reece ST, et al. Intranasal immunization with outer membrane vesicles (OMV) protects against airway colonization and systemic infection with *Acinetobacter baumannii*. *The Journal of Infection* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2023 May 25];86(6):563–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36858180/>
37. Cokarić Brdovčak M, Materljan J, Štutić M, Ravlić S, Ružić T, Lisnić B, et al. ChAdOx1-S adenoviral vector vaccine applied intranasally elicits superior mucosal immunity compared to the intramuscular route of vaccination. *European Journal of Immunology* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 May 25];52(6):936–45. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35304741/>
38. Jones D, Pollara J, Johnson-Weaver BT, LaBranche CC, Montefiori DC, Pickup DM, et al. Optimized Mucosal Modified Vaccinia Virus Ankara Prime/Soluble gp120 Boost HIV Vaccination Regimen Induces Antibody Responses Similar to Those of an

- Intramuscular Regimen. Journal of Virology [Internet]. 2019 Jun 28 [cited 2023 May 25];93(14). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6600201/>
39. JBI LEVELS OF EVIDENCE Developed by the JBI Levels of Evidence and Grades of Recommendation Working [Internet]. 2013. Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2020-07/Supporting_Doc_JBI_Levels_of_Evidence.pdf
 40. Batista-Duharte A, Lastre M, Pérez O. Adyuvantes inmunológicos. Determinantes en el balance eficacia-toxicidad de las vacunas contemporáneas. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2014 Feb [cited 2023 May 30];32(2):106-14. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23332294/>
 41. Morris Quevedo HJ, Martínez Manrique C, Abdala Díaz RT, Campos Orama D. Adyuvantes inmunológicos. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 1999 Aug 1;18(2):130-7. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001999000200010
 42. Soler Soneira M, Olmedo Lucerón C, Sánchez-Cambronero Cejudo L, Cantero Gudino E, Limia Sánchez A, Soler Soneira M, et al. El coste de vacunar a lo largo de toda la vida en España. Revista Española de Salud Pública [Internet]. 2020 [cited 2023 May 30];94. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272020000100064
 43. PROSPECTO FLUENZ TETRA SUSPENSION PARA PULVERIZACION NASAL [Internet]. cima.aemps.es. [cited 2023 May 30]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/113887003/P_113887003.html#:~:text=Pulverizar%20en%20la%20otra%20fosa