



Ciencia Latina
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), septiembre-octubre 2024,
Volumen 8, Número 5.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5

**CONSENSO MEXICANO DELPHI SOBRE EL USO
DE INMUNOTERAPIA CON VACUNA MV130 EN
PACIENTES CON ENFERMEDADES INFECCIOSAS
RESPIRATORIAS RECURRENTE**

**MEXICAN DELPHI CONSENSUS ON THE USE OF
IMMUNOTHERAPY WITH MV130 VACCINE IN PATIENTS
WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIOUS DISEASES**

José Carlos Herrera García
Hospital Angeles Puebla, México

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i5.14153

Consenso Mexicano Delphi sobre el Uso de Inmunoterapia con Vacuna MV130 en Pacientes con Enfermedades Infecciosas Respiratorias Recurrentes

José Carlos Herrera García¹

jchg10@yahoo.com.mx

<https://orcid.org/0000-0001-8364-188X>

Unidad de Función Pulmonar SC.

Hospital Angeles Puebla

Mexico

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: Las infecciones respiratorias recurrentes son actualmente un problema de salud pública por sus altos costos y resistencia a tratamientos, así como aumento de la morbimortalidad asociada. Un desequilibrio en la homeostasis de la inmunidad celular y humoral progresiva. La aplicación de inmunoterapia con vacunas por inmunidad entrenada (IvIE) son actualmente una opción terapéutica en todos los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes por entrenamiento de la inmunidad innata y adaptativa disminuyendo los episodios de exacerbaciones respiratorias y mejorando la calidad de vida de los pacientes. **Metodos:** Por método Delphi y panel de expertos se desarrolló un cuestionario que incluyó un bloque de preguntas alrededor del beneficio y no beneficio del tratamiento de los pacientes con persistencia de infecciones recurrentes respiratorias por criterios específicos, desde su diagnóstico, identificación de factores de riesgo y comorbilidades, así como el candidato ideal por consenso a recibir la terapéutica, su seguimiento, y presentación de datos clínicos de disminución de recurrencia de los cuadros. Hubo consenso en determinar el uso de inmunoterapia por vacuna MV130 en los pacientes con criterios específicos de su uso a largo y corto plazo. **Conclusion:** La inmunoterapia con vacunas por inmunidad entrenada (IvIE) son actualmente una opción terapéutica en todos los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes y comorbilidades asociadas en los pacientes crónicamente enfermos respiratorios, enfermedades autoinmunes, malignidades hematológicas con disminución de sus cuadros clínicos con mejoría de la calidad de vida.

Palabras clave: inmunoterapia, infecciones recurrentes, MV130, vacuna

¹ Autor principal

Correspondencia: jchg10@yahoo.com.mx

Mexican Delphi Consensus on the Use of Immunotherapy with MV130 Vaccine in Patients with Recurrent Respiratory Infectious Diseases

ABSTRACT

Background and objectives: Recurrent respiratory infections are currently a public health problem due to their high costs and resistance to treatments as well as the increase in associated morbidity and mortality. An imbalance in the homeostasis of progressive cellular and humoral immunity. The application of immunotherapy with trained immunity vaccines (IvIE) is currently a therapeutic option in all patients with recurrent respiratory infections by training innate and adaptive immunity, reducing episodes of respiratory exacerbations and improving the quality of life of patients. **Methods:** Using Delphi method and a panel of experts, a questionnaire was developed that included a block of questions regarding the benefit and non-benefit of the treatment of patients with persistence of recurrent respiratory infections by specific criteria, from diagnosis, identification of risk factors and comorbidities, ideal candidate by consensus to receive the therapy, follow-up, and presentation of clinical data for reduction of recurrence of the conditions. There was a consensus on determining the use of immunotherapy MV130 vaccine in patients with specific criteria for its long- and short-term use. **Conclusion:** Immunotherapy with trained immunity vaccines (IvIE) is currently a therapeutic option in all patients with recurrent respiratory infections and associated comorbidities in patients with chronic respiratory illnesses, autoimmune diseases, hematological malignancies for improvement clinical infections and improvement quality of life.

Keywords: immunotherapy, recurrent infections, MV130, vaccine

*Artículo recibido 05 septiembre 2024
Aceptado para publicación: 12 octubre 2024*



INTRODUCCION

Las infecciones del tracto respiratorio (ITR) son un grupo de enfermedades prevalentes y diversas que afectan el tracto respiratorio superior e inferior, desde enfermedades leves como el resfriado común hasta enfermedades graves y potencialmente mortales como la gripe, influenza o el COVID-19. Debido a su alta prevalencia y la variedad de patógenos involucrados, estas infecciones son un problema público importante problema de salud y siguen siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo [1]. Las infecciones respiratorias recurrentes (IRR) pueden ser causadas por una amplia gama de patógenos, incluidos virus, bacterias y, ocasionalmente, hongos, lo que hace que su etiología multifacética. El hecho de que ciertas infecciones (por ejemplo, virales) puedan predisponer a las personas a otras (por ejemplo, bacteriano) aumenta esta complejidad. Infecciones del tracto respiratorio superior que incluyen rinitis, faringitis, amigdalitis y otitis media, representan el 88% del total infecciones respiratorias y causan síntomas leves a moderados [1]. Las infecciones respiratorias pueden volverse recurrentes en ciertos individuos. Las IRR representan un gran problema de salud pública y ausentismo laboral-escolar. Los episodios que son duraderos, ocurren repetidamente en el tiempo, están asociados con inusuales complicaciones o no se solucionan con los tratamientos actuales [4]. Los niños, los ancianos y las personas con sistemas inmunitarios comprometidos son particularmente vulnerables [4]. Virus como como el virus respiratorio sincitial, el virus de la influenza y el rinovirus, entre otros, son los principales agentes causales responsables de las IRRR [5-7], aunque las infecciones bacterianas secundarias se asocian con complicaciones clínicas graves [8]. Se observan infecciones bacterianas en el 60% de los pacientes que presentan síntomas que duran 10 días o más [9,10]. Entre las bacterias, los más comunes son S. neumonía, H. influenza, M. catarrales y S. pyogenes [11]. Los antibióticos se consideran el tratamiento principal en todo el mundo, a pesar de la etiología viral de muchos de estos procesos. Además, en la mayoría de los casos, se prescriben empíricamente sin conocer la sensibilidad del patógeno causante [12]. Esto lleva a fracasos del tratamiento y consecuencias colaterales negativas, como reacciones adversas y/o la selección de bacterias resistentes a los antibióticos, una grave amenaza global. En el caso de los pacientes que experimentan infecciones recurrentes esto se vuelve más pronunciado. Por lo tanto, es esencial contar con alternativas para el manejo de este tipo de infección, particularmente para personas que frecuentemente sufren de infecciones recurrentes [12].



Las estrategias de prevención de las infecciones respiratorias son limitadas debido a la gran cantidad de patógenos que causan ellos y la disponibilidad restringida de vacunas específicas para patógenos. En años recientes, sin embargo, nuevos conceptos sobre la capacidad de entrenamiento y memoria del sistema inmunológico innato han surgido sistemas que ofrecen el potencial para desarrollar vacunas de amplio espectro. Estas vacunas, conocidas como TIBV (vacunas basadas en inmunidad entrenada), pueden consistir en bacterias, hongos o virus. La inmunidad entrenada se caracteriza por la reprogramación funcional a largo plazo de las funciones innatas. células inmunes. Este proceso de entrenamiento conduce a una respuesta inmune innata mejorada a la estimulación secundaria, aumentando la capacidad de eliminar infecciones causadas por no relacionados. patógenos no incluidos en el TIBV. MV130 es una vacuna sublingual compuesta de bacterias de células enteras inactivadas por calor que se ha demostrado que induce inmunidad entrenada y está clasificado como TIBV. Las vacunas tienen el potencial de inducir una sólida inmunidad protectora de la mucosa en el sitio de infección, lo que las convierte en una fuerte alternativa a las vacunas parenterales. Este último, a pesar de inducir inmunidad sistémica, no desencadenan regularmente una respuesta inmune de las mucosas. Además, las vacunas mucosas tienen la ventaja de una administración no invasiva y sin agujas. En este sentido, se ha demostrado que la inmunización mucosa con MV130 potencia respuestas celulares y humorales en las vías respiratorias. (12)

METODOLOGIA

Se utilizó la metodología RAND/UCLA para generar consensos, el cual utiliza las evidencias científicas, junto con el juicio y opinión de un panel Delphi modificado, presencial de forma asincrónica. El panel se conformó por expertos, de la especialidad de Neumología, Neumología pediátrica, Infectología e infectología pediátrica, así como Geriátrica en el ejercicio de tratamientos de pacientes con recurrencia de enfermedades respiratorias en los diferentes centros del país, tomando en cuenta la experiencia clínica y manejo de pacientes. Expertos como tomadores de decisiones y tratando pacientes de esas características. Se elaborará un cuestionario con un total de 21 preguntas, la estructura del cuestionario comprendió 2 secciones, para ser completado presencial. Una vez que los panelistas acepten participar en el panel se les compartirá el cuestionario para que contesten las preguntas con base en su experiencia.



Se alcanzará el punto de consenso cuando el 80% de los panelistas coincidan en la respuesta, si en alguna pregunta no se alcanza consenso se realizará un planteamiento sobre el tema llegando a alcanzar consenso. Los resultados finales serán aceptados como acuerdos del panel de expertos y constituirán el eje del informe del consenso.

El análisis estadístico se realizará mediante medidas de tendencia central y dispersión: máximos y mínimos. Las primeras tres nos indican la tendencia central de la distribución o conjunto de respuesta de expertos, mientras que el máximo y mínimo nos indican las respuestas extremas para tener una caracterización del conjunto de los resultados obtenidos en cada una de las preguntas. Se identificará la mediana de respuesta con sus indicadores de dispersión.

Elaboracion del Cuestionario

Los autores del presente estudio constituyeron el comité científico del proyecto por su trayectoria y experiencia profesional en este campo. Junto con la colaboración de un asesor metodológico externo, elaboraron los contenidos del cuestionario Delphi. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica, en la que se priorizaron los metaanálisis/revisiones sistemáticas y otro tipo de síntesis crítica de literatura científica, a través de la consulta de bases de datos bibliográficas habituales, así como una revisión manual de las referencias bibliográficas obtenidas para identificar otras que pudieran ser de interés a partir de palabras clave como vacuna MV130, infecciones respiratorias recurrentes, inmunoterapia, inmunidad entrenada. Cada ítem de la encuesta sometido a la valoración del panel se redactó teniendo en cuenta que fuera una aseveración, afirmativa o negativa, a modo de criterio profesional o recomendación clínica, que respondiera a aspectos de interés o controversia en el manejo clínico de los pacientes con factores de riesgo. La versión final del cuestionario un bloque de preguntas como sigue:

1. Algoritmo de manejo actual de las infecciones respiratorias recurrentes.
2. Opinión sobre la importancia relativa de los factores de riesgo que se tienen en cuenta al prescribir vacuna MV130
3. Opinión sobre el perfil de seguridad de vacuna MV130
4. Recomendaciones para la selección del tratamiento al candidato ideal para beneficiarse del uso de vacuna MV130.



Todas las preguntas debían ser respondidas, para obtener así la opinión de todos los panelistas participantes en ambas rondas a todas las cuestiones planteadas. No obstante, en la segunda ronda, solo se consultaron aquellos ítems en los que no se obtuvo consenso en la ronda precedente, es decir, aquellas preguntas que no obtuvieron al menos un 80% de respuestas agrupadas. Finalmente extender en un consenso final la recomendación bajo las siguientes aseveraciones (Fuerte: >80% de acuerdo y Débil <80% de acuerdo) finalizando en determinar el criterio del médico de acuerdo al caso clínico presenciado.

Selección del Panel De Expertos

Los expertos del panel fueron propuestos por el experiencia clínica y manejo del medicamento como líderes en la prescripción en vacuna MV130. Ser representantes de su especialidad médica con toma de decisiones sobre la situación clínica del estudio, reconocimiento profesional por su experiencia y criterio científico (liderazgo en la materia) y especial interés en el ámbito de las infecciones respiratorias recurrentes. El trabajo de campo del estudio se desarrolló entre abril-mayo 2024. Teniendo como sede la Ciudad de México, México y la Ciudad de Madrid, España.

Analisis e interpretacion de resultados

Para analizar la opinión grupal respecto a cada cuestión planteada y darle una puntuación numérica al acuerdo de la aseveración o pregunta. Se definió como consenso cuando al menos el 80% de los panelistas había respondido estar de acuerdo o no. Los datos fueron analizados de manera global, estableciendo un consenso de afirmaciones que tuvieran como resultado:

1. Recomendación FUERTE: Acuerdo más del 80%
2. Recomendación DEBIL: Acuerdo menos del 80%.

RESULTADOS

De los expertos que participaron en el estudio panel Delphi se encontraron los siguientes hallazgos: Médicos especialistas en Neumología e Infectología de Adultos y Pediátricos, así como Geriátras con más de 10 años de experiencia en su campo. Se recibió 100% de participación por medio presencial y electrónico. Obteniendo 21 recomendaciones para el uso de vacuna MV130 de acuerdo a consenso para su indicación en pacientes de características específicas (13 recomendaciones Fuertes y 8 recomendaciones débiles).



Se da por terminado el consenso son las recomendaciones para el uso de vacuna MV130 en pacientes con infección respiratorias recurrentes en México.

Recomendación sobre el uso de inmunoterapia por vacuna MV130 en pacientes con enfermedades infecciosas recurrentes respiratorias

Tabla 1

Indicación	Recomendación
1. A todos los pacientes con infecciones respiratorias recurrentes (más de 3 al año) requieren de vacuna de inmunoterapia que mejore el sistema inmunitario.	Fuerte
2. Pacientes con más de 3 episodios de rinitis, sinusitis y otitis en el años son candidatos a uso de vacuna MV130.	Fuerte
3. Pacientes con más de 2 cuadros de bronquitis complicada en el año deben recibir la aplicación de vacuna MV130.	Debil
4. Pacientes con más de 2 episodios de neumonía moderada a grave en el año requieren la aplicación de MV130.	Fuerte
5. Pacientes con más de 1-2 exacerbaciones moderadas de EPOC deberán de recibir vacuna MV130.	Fuerte
6. Pacientes con más de 1 exacerbación grave de EPOC al año deberían de recibir vacuna MV130	Fuerte
7. Pacientes con uso de inmunosupresores e infecciones respiratorias recurrentes son candidatos a uso de vacuna MV130.	Fuerte
8. Pacientes con enfermedades reumatológicas e infecciones respiratorias recurrentes son candidatos a recibir vacuna MV130.	Fuerte
9. Pacientes con enfermedades hematológicas e infecciones respiratorias recurrentes son candidatos a uso de MV130.	Fuerte
10. A todos los pacientes que usan vacuna MV130 se les deben de tomar estudios de laboratorio como biometría hemática, albumina, proteína c reactiva y procalcitonina durante el tratamiento.	Debil
11. A todos los pacientes que usan vacuna MV130 se le deberá tomar estudios de laboratorio como subpoblación CD4/CD3 para asegurar el efecto sistémico e inmunitario.	Debil
12. Los pacientes con comorbilidades, mayores de 60 años son candidatos a uso de vacuna MV130 de manera profiláctica.	Debil
13. El uso de vacuna MV130 deberá de ser mínimo 3 meses.	Fuerte



14. Se Considera a la vacuna MV130 como un tratamiento preventivo en pacientes con factores de riesgo de infecciones respiratorias recurrentes. (después del primer ciclo)	Debil
15. El uso de vacuna MV130 debe de estar en el tratamiento preventivo de infecciones respiratorias recurrentes en las guías nacionales y de práctica clínica.	Debil
16. Se considera el uso de MV130 en población pediátrica que asiste a guarderías	Fuerte
17. Se considera el uso de vacuna MV130 en población pediátrica con sibilancias recurrentes asociadas a infecciones.	Fuerte
18. Se considera el uso de MV130 en pacientes con Asma y exacerbaciones asociadas a infecciones virales	Fuerte
19. Se considera el uso de vacuna MV130 en pacientes con estado post viral.	Debil
20. El uso de la vacuna MV130 puede iniciarse en pacientes con uso de esteroides de manera prolongada.	Debil
21. Se considera el uso de MV130 en población pediátrica (a partir de 5 meses) con infecciones respiratorias recurrentes.	Fuerte

DISCUSIÓN

Existe en nuestro medio una necesidad urgente de contar con nuevas vacunas o preparados de vacunas para nuestra amplia población de pacientes susceptibles a infecciones respiratorias recurrentes, las cuales son unas de las principales consultas en nuestro país, el desarrollo de estos se ha visto obstaculizado. En este sentido, MV130 es un TIBV polibacteriano sublingual que ha demostrado ser eficaz para reducir las infecciones respiratorias recurrentes en sujetos particularmente vulnerables. Por ejemplo, ha sido beneficioso para pacientes con enfermedades primarias o secundarias inmunodeficiencias y especialmente útil para niños propensos a la bronquiolitis (12-13). La capacidad de MV130 es útil en prevenir las infecciones respiratorias recurrentes más comunes en un amplio espectro demográfico de pacientes y ha permitido la disminución en el consumo de antibióticos en un entorno del mundo real. Los resultados en los estudios con vacuna MV130 indican que la profilaxis con MV130 redujo efectivamente la frecuencia de la mayoría de las infecciones respiratorias en todos los grupos de edad. Tanto niños como adultos, particularmente aquellos que padecen infecciones urinarias



e infecciones respiratorias como faringitis y faringoamigdalitis, al observar alrededor de un 80% reducción de las tasas de infección. Al inducir Inmunidad entrenada, MV130 proporciona una amplia protección contra diferentes patógenos, incluidos virus (14-15).

CONCLUSION

La presencia de infecciones respiratorias recurrentes son una realidad en nuestro país y es un problema de salud pública. Es una de las causas principales de la consulta de la medicina respiratoria y el desarrollo de síntomas persistente que con llevan a un deterioro de la calidad de vida de los pacientes. La existencia de vacuna MV130 bajo el desarrollo de medicina basada en inmunidad entrenada nos permite una alternativa más en el tratamiento de las enfermedades recurrentes.

Este consenso es un resultado de un grupo de médicos especialistas y expertos que nos hacen recomendaciones de su uso y de sus aplicaciones en la práctica clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Agenais A, Villalba-Guerrero C and Olivier M (2023) Trained immunity: A “new” weapon in the fight against infectious diseases. *Front. Immunol.* 14:1147476. doi: 10.3389/fimmu.2023.1147476
2. Ochando, J., Mulder, W.J.M., Madsen, J.C. *et al.* Trained immunity — basic concepts and contributions to immunopathology. *Nat Rev Nephrol* **19**, 23–37 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41581-022-00633-5>
3. Pérez-Sancristóbal I, de la Fuente E, Álvarez-Hernández MP, Guevara-Hoyer K, Morado C, Martínez-Prada C, Freites-Nuñez D, Villaverde V, Fernández-Arquero M, Fernández-Gutiérrez B, Sánchez-Ramón S, Candelas G. Long-Term Benefit of Perlingual Polybacterial Vaccines in Patients with Systemic Autoimmune Diseases and Active Immunosuppression. *Biomedicines*. 2023 Apr 13;11(4):1168. doi: 10.3390/biomedicines11041168. PMID: 37189785; PMCID: PMC10136188.
4. Brandí P, Conejero L, Cueto FJ, Martínez-Cano S, Dunphy G, Gómez MJ, Relaño C, Saz-Leal P, Enamorado M, Quintas A, Dopazo A, Amores-Iniesta J, Del Fresno C, Nistal-Villán E, Ardavín C, Nieto A, Casanovas M, Subiza JL, Sancho D. Trained immunity induction by the inactivated mucosal vaccine MV130 protects against experimental viral respiratory infections. *Cell Rep.* 2022 Jan 4;38(1):110184. doi: 10.1016/j.celrep.2021.110184. PMID: 34986349; PMCID: PMC8755442.



5. Subiza JL, Palomares O, Quinti I and Sanchez-Ramon S (2021). Editorial: Trained Immunity-Based Vaccines. *Front. Immunol.* 12:716296. doi: 10.3389/fimmu.2021.716296.
6. Netea, M.G., Domínguez-Andrés, J., Barreiro, L.B. *et al.* Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol* 20, 375–388 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
7. Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, Kyriazopoulou E, Gkavogianni T, Adami ME, Damoraki G, Koufargyris P, Karageorgos A, Bolanou A, Koenen H, van Crevel R, Droggiti DI, Renieris G, Papadopoulos A, Netea MG. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell.* 2020 Oct 15;183(2):315-323.e9. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.051. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32941801; PMCID: PMC7462457.
8. Ochoa-Grullón J, Benavente Cuesta C, Fernández González A, Cordero Torres G, Pérez López C, Peña Cortijo A, Conejero Hall L, Mateo Morales M, Rodríguez de la Peña A, Díez-Rivero CM, Rodríguez de Frías E, Guevara-Hoyer K, Fernández-Arquero M and Sánchez-Ramón S (2021) Trained Immunity-Based Vaccine in B Cell Hematological Malignancies with Recurrent Infections: A New Therapeutic Approach. *Front. Immunol.* 11:611566. doi: 10.3389/fimmu.2020.611566.
9. Sánchez-Ramón S, Conejero L, Netea MG, Sancho D, Palomares Ó and Subiza JL (2018) Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-Infectious Formulations. *Front. Immunol.* 9:2936. doi: 10.3389/fimmu.2018.02936.
10. Cirauqui C, Benito-Villalvilla C, Sánchez-Ramón S, Sirvent S, Díez-Rivero CM, Conejero L, Brandi P, Hernández-Cillero L, Ochoa JL, Pérez-Villamil B, Sancho D, Subiza JL, Palomares O. Human dendritic cells activated with MV130 induce Th1, Th17 and IL-10 responses via RIPK2 and MyD88 signalling pathways. *Eur J Immunol.* 2018 Jan;48(1):180-193. doi: 10.1002/eji.201747024. Epub 2017 Sep 14. PMID: 28799230; PMCID: PMC5813220.
11. Alecsandru D, Valor L, Sánchez-Ramón S, Gil J, Carbone J, Navarro J, Rodríguez J, Rodríguez-Sainz C, Fernández-Cruz E. Sublingual therapeutic immunization with a polyvalent bacterial preparation in patients with recurrent respiratory infections: immunomodulatory effect on antigen-specific memory CD4+ T cells and impact on clinical outcome. *Clin Exp Immunol.* 2011



Apr;164(1):100–7. doi: 10.1111/j.1365-2249.2011.04320.x. PMID: 21391984; PMCID: PMC3074222.

12. Hutubessy, R.; Lauer, J.A.; Giersing, B.; Sim, S.Y.; Jit, M.; Kaslow, D.; Botwright, S. The Full Value of Vaccine Assessments (FVVA): A framework for assessing and communicating the value of vaccines for investment and introduction decision-making. *BMC Med.* 2023, 21, 229. [CrossRef] 32.
13. Guevara-Hoyer, K.; Saz-Leal, P.; Diez-Rivero, C.M.; Ochoa-Grullon, J.; Fernandez-Arquero, M.; Perez de Diego, R.; SanchezRamon, S. Trained Immunity Based-Vaccines as a Prophylactic Strategy in Common Variable Immunodeficiency. A Proof of Concept Study. *Biomedicines* 2020, 8, 203. [CrossRef] [PubMed].
14. Del Fresno, C.; Garcia-Arriaza, J.; Martinez-Cano, S.; Heras-Murillo, I.; Jarit-Cabanillas, A.; Amores-Iniesta, J.; Brandi, P.; Dunphy, G.; Suay-Corredera, C.; Pricolo, M.R.; et al. The Bacterial Mucosal Immunotherapy MV130 Protects Against SARS-CoV-2 Infection and Improves COVID-19 Vaccines Immunogenicity. *Front. Immunol.* 2021, 12, 748103. [CrossRef] [PubMed]
15. Brandi, P.; Conejero, L.; Cueto, F.J.; Martinez-Cano, S.; Dunphy, G.; Gomez, M.J.; Relano, C.; Saz-Leal, P.; Enamorado, M.; Quintas, A.; et al. Trained immunity induction by the inactivated mucosal vaccine MV130 protects against experimental viral respiratory infections. *Cell Rep.* 2022, 38, 110184. [CrossRef] [PubMed]

