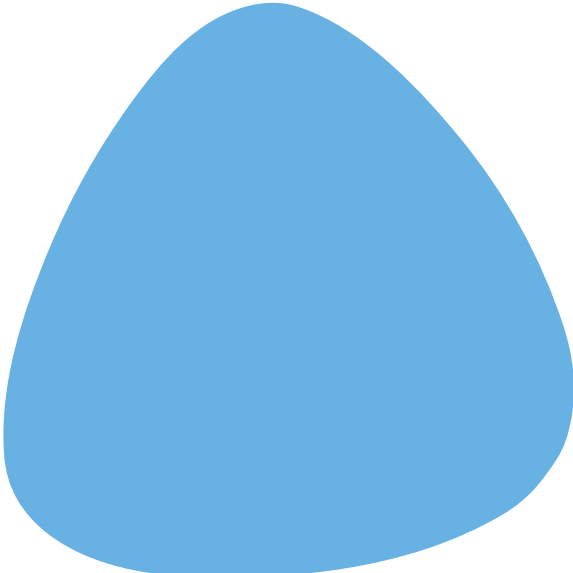




LetiFend[®]

CIENCIA Y EXPERIENCIA
Sumando contra la leishmaniosis



DOSIER TÉCNICO

ÍNDICE

Glosario de iconos	3
Glosario de abreviaturas	4
Prólogo de investigación	5
Experiencia en cada dosis	6
La Proteína Q	8
E- Estudios de eficacia de LetiFend®	9-18
E1. Una vacuna sin adyuvantes	9
E2. Protección en 28 días	10
E3. Una única dosis anual	11
E4. Estudio de campo	12
E5. Máxima protección	14
E6. La enfermedad en vacunados	15
E7. LetiFend® reduce los inmunocomplejos	16
E8. Respuesta humoral frente a la Proteína Q	17
E9. Impacto epidemiológico de la vacunación	18
S- Estudios de seguridad de LetiFend®	19-22
S1. Seguridad tras una dosis, dosis repetidas y sobredosis	19
S2. Seguridad en perros infectados	20
S3. Seguridad confirmada en campo	21
S4. Seguridad en diferentes razas, pesos y edades	22
U- LetiFend®, herramienta útil para el veterinario	23-25
U1. No interferencia en el diagnóstico	23
U2. Integración de LetiFend® en la prevención de la leishmaniosis	24
Referencias bibliográficas	26



GLOSARIO DE ICONOS

El significado detrás de cada símbolo

Este glosario reúne y detalla el significado de cada icono, ayudándote a interpretarlos correctamente y a moverte de manera ágil por el material.

	Número de animales incluidos en el estudio.		Pauta de vacunación.		Mayor estimulación inmunitaria (innata y/o adaptativa) en respuesta a la vacunación.
	Estudio realizado exclusivamente con perros de la raza Beagle.		Infección artificial de <i>Leishmania infantum</i> .		Menor presencia de anticuerpos frente a <i>Leishmania infantum</i> .
	Estudio realizado con perros de distintas razas.		Riesgo de infección por exposición natural a <i>Leishmania infantum</i> .		Menor carga parasitaria de <i>Leishmania spp.</i>
	Estudio realizado en condiciones de laboratorio.		Protocolo de seguimiento durante el estudio.		Reducción de la enfermedad clínica.
	Estudio realizado en condiciones de campo.		Descripción de las variables de estudio.		Menor concentración de inmunocomplejos circulantes frente a <i>Leishmania infantum</i> .
	Zona geográfica en la cual se ha llevado a cabo el estudio.		Resultados referentes a la eficacia de la vacuna.		Evaluación de las posibles reacciones adversas a nivel local atribuibles a la vacunación.
	Descripción de la población de estudio.		Resultados referentes a la seguridad de la vacuna.		Evaluación de las posibles reacciones adversas a nivel sistémico atribuibles a la vacunación.
	Descripción de los grupos de estudio.		Resultados referentes a la no interferencia de LetiFend® en el diagnóstico serológico de <i>Leishmania infantum</i> .		Enfoque que busca proteger la salud humana y ambiental a través del cuidado de la salud animal.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DESCRIPCIÓN
ADN	Ácido desoxirribonucleico
Al(OH) ₃	Hidróxido de aluminio
BCG	Bacilo de Calmette-Guérin
BPC	Buenas prácticas clínicas
BPL	Buenas prácticas de laboratorio
CBMSO	Centro de Biología Molecular Severo Ochoa
CIC	Inmunocomplejos circulantes (<i>Circulating Immune Complexes</i>)
CSIC	Consejo Superior de Investigaciones Científicas
DAT	Prueba de aglutinación directa (<i>Direct Agglutination Test</i>)
DIVA	Diferenciación entre animales vacunados y animales infectados (<i>Differentiating Infected from Vaccinated Animals</i>)
DO	Densidad óptica normalizada
dpi	Días post-infección
DTH	Hipersensibilidad retardada (<i>Delayed-Type Hypersensitivity</i>)
ELISA	Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (<i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i>)
EMA	Agencia Europea de Medicamentos (<i>European Medicines Agency</i>)
I+D	Investigación y Desarrollo
IFI	Inmunofluorescencia indirecta
IFN- γ	Interferón gamma
IgE	Inmunoglobulinas tipo E
IgG1	Inmunoglobulinas tipo G subclase 1
IgG2	Inmunoglobulinas tipo G subclase 2
IL	Interleucina
<i>L. infantum</i>	<i>Leishmania infantum</i>
Lcan	Leishmaniosis canina
<i>Leishmania spp.</i>	Varias especies del género <i>Leishmania</i> (<i>Leishmania species</i>)
LETI Pharma	Laboratorio Experimental de Terapéutica Inmunógena (empresa bio-farmacéutica)
LTT	Prueba de transformación linfocitaria (<i>Lymphocyte Transformation Test</i>)
MDP	Muramil dipéptido
ND	No determinado
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades (<i>Odds Ratio</i>)
PQ	Proteína Q
qPCR	Reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (<i>Quantitative Polymerase Chain Reaction</i>)
RA	Reacciones adversas
ROS	Especies reactivas de oxígeno (<i>Reactive Oxygen Species</i>)
RWE	Estudios de evidencia en el mundo real (<i>Real-World Evidence</i>)
SLA	Antígenos solubles de <i>Leishmania</i> (<i>Soluble Leishmania Antigens</i>)
SPC	Ficha técnica (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
Th1	Linfocitos T colaboradores tipo 1 (<i>T helper 1</i>)
Th2	Linfocitos T colaboradores tipo 2 (<i>T helper 2</i>)
TNF- α	Factor de necrosis tumoral-alfa (<i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>)
UAB	Universidad Autónoma de Barcelona
UAM	Universidad Autónoma de Madrid
UEx	Universidad de Extremadura

PRÓLOGO DE INVESTIGACIÓN

¿CONOCES CÓMO SE DESARROLLA UNA VACUNA?

Para obtener la autorización de comercialización de una vacuna en Europa, debe ser aprobada por la Comisión Europea tras la opinión positiva en la evaluación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), lo que requiere **demostrar calidad, seguridad y eficacia en numerosos estudios** de laboratorio y de campo. Tras su comercialización, el proceso no acaba, ya que hay que hacer un seguimiento de su **uso en la vida real**.

Etapas del desarrollo de una vacuna





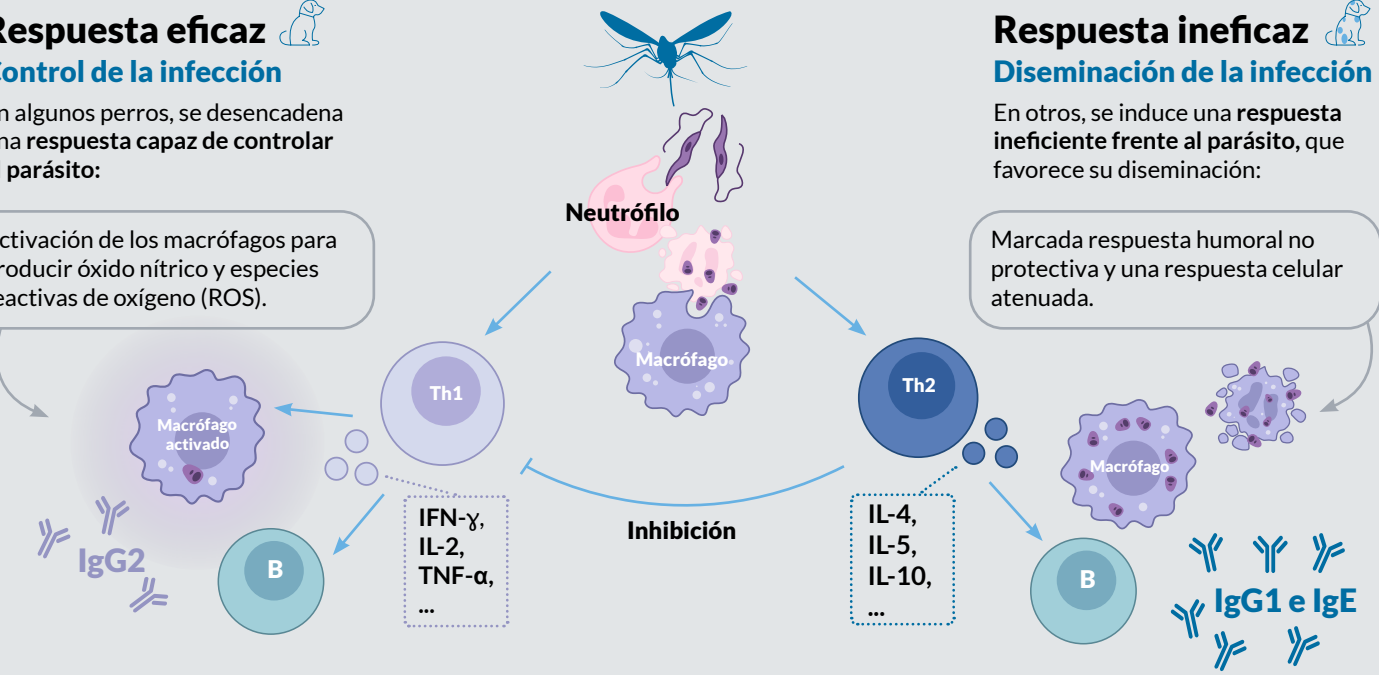
Perros Beagle sanos seronegativos a partir de 6 meses

Modelo de infección experimental para el desarrollo preclínico de la vacuna frente a la leishmaniosis canina:

- Inoculación intravenosa de 500.000 promastigotes de *L. infantum*.
- Cepa: zimodema MON-1¹ (la más frecuentemente aislada en perros y personas).
- Seguimiento durante un año.

Con este modelo se induce una enfermedad experimental que mimetiza la evolución natural de la misma².

¿CONOCES LA RESPUESTA INMUNITARIA FRENTE A LEISHMANIA?^{3,4}



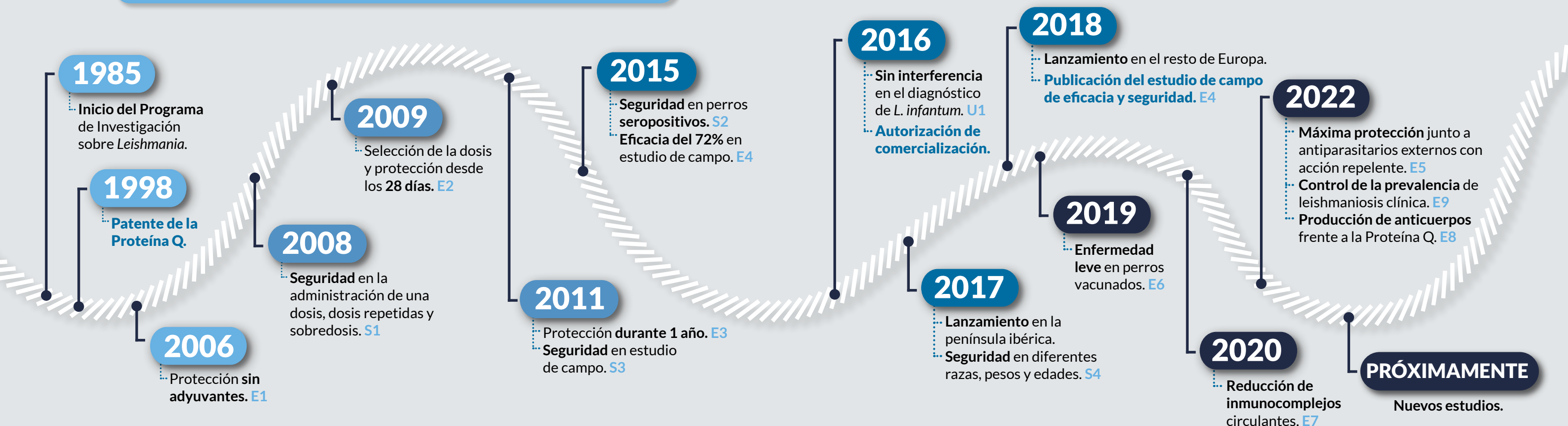
EXPERIENCIA EN CADA DOSIS

Vacuna avalada por la evidencia científica

LetiFend® es una vacuna autorizada en Europa contra la leishmaniosis canina, desarrollada por LETI Pharma y avalada por **más de 40 años de investigación** en *Leishmania*.

La dilatada experiencia de LetiFend® en clínicas veterinarias de los países europeos más endémicos, junto con su avalada evidencia científica, la consolidan como una **herramienta clave para los veterinarios** en la prevención de la leishmaniosis canina en zonas altamente endémicas.

MARCANDO EL RUMBO EN LA PREVENCIÓN CONTRA LA LEISHMANIOSIS



Desarrollo de LetiFend®

LetiFend® es el resultado de un Programa de Investigación en *Leishmania* impulsado por LETI Pharma en 1985. Tras 13 años de estudio, en 1998 se obtuvo el registro de **la patente de la Proteína Q^S**, proteína quimérica desarrollada a través de tecnología de ADN recombinante e ingrediente activo de la vacuna. El proyecto fue desarrollado íntegramente por entidades nacionales y liderado por el **Dr. Carlos Alonso, científico español** del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa (CBMSO), centro de investigación experimental mixto entre el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y la Universidad Autónoma de Madrid (UAM). Una vez completadas las fases preclínicas y clínicas del desarrollo del medicamento veterinario, en estrecha colaboración con la Universidad de Extremadura (UEX), la Comisión Europea concedió **la autorización de comercialización de LetiFend®** en el año 2016.



Empresa bio-farmacéutica española con **más de 100 años de experiencia** en el desarrollo de productos que aporten **soluciones en el campo de la salud global**, integrando ciencia, medicina humana y veterinaria.

LETI Pharma apuesta por la investigación especializada en enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario con alto impacto en la salud pública mundial. En el año 1960, **fue el primer y único laboratorio autorizado** por la Organización Mundial de la Salud (OMS) **para producir la vacuna antigripal en España**.

En este contexto, la compañía creó en 1985 el **Programa de Investigación sobre *Leishmania***, una enfermedad zoonótica, infecciosa, parasitaria y de transmisión vectorial, con graves consecuencias para la salud humana y animal. Actualmente, **la leishmaniosis se encuentra entre las diez principales enfermedades tropicales desatendidas**. Se estima que 350 millones de personas viven en zonas endémicas, 12 millones están infectadas⁷ y se registran unas 20.000 muertes al año⁸. **En Europa el perro es el principal reservorio**, con 2,5 millones de perros infectados⁹. El desarrollo de **una vacuna eficaz y segura frente a la leishmaniosis** es clave para **proteger a los perros y controlar la transmisión a los humanos**.

La **ausencia de vacunas** impulsó a LETI Pharma a desarrollar una vacuna **frente a esta zoonosis de relevancia mundial**, como parte de su compromiso por mejorar la salud global desde un **enfoque One Health**.

Presente en el mercado desde 2017

La **comercialización de LetiFend®** se inició en 2017 en la península ibérica y se amplió al **resto de Europa** en 2018. Desde su lanzamiento, LETI Pharma ha seguido incrementando su conocimiento sobre la vacuna mediante **estudios post-autorización**. Esta investigación ha permitido evaluar la eficacia y seguridad de LetiFend® en un mayor número de animales en condiciones de vida real. La vacuna ha demostrado ser una **herramienta segura** para el control de la leishmaniosis canina **en perros de diferentes razas, pesos y edades**, y su **uso combinado con antiparasitarios externos con acción repelente** debería considerarse el protocolo de elección para la óptima prevención de la enfermedad¹⁰.

Un estudio de laboratorio realizado por el equipo de I+D de LETI Pharma en 2020, demostró que **la vacunación con LetiFend® reduce los niveles de inmunocomplejos circulantes tras la infección¹¹**, hallazgo que podría estar relacionado con la **presentación leve de la enfermedad** en aquellos perros vacunados que desarrollan leishmaniosis clínica.

LA PROTEÍNA Q

¿CONOCES EL PRINCIPIO ACTIVO DE LETIFEND®?12

LetiFend® es una **innovadora vacuna recombinante** cuyo principio activo es la **Proteína Q**. Se trata de la primera y única vacuna autorizada en Europa contra la leishmaniosis canina cuyo ingrediente activo es una **proteína quimérica** derivada de *Leishmania infantum*, obtenida a través de tecnología de ADN recombinante.

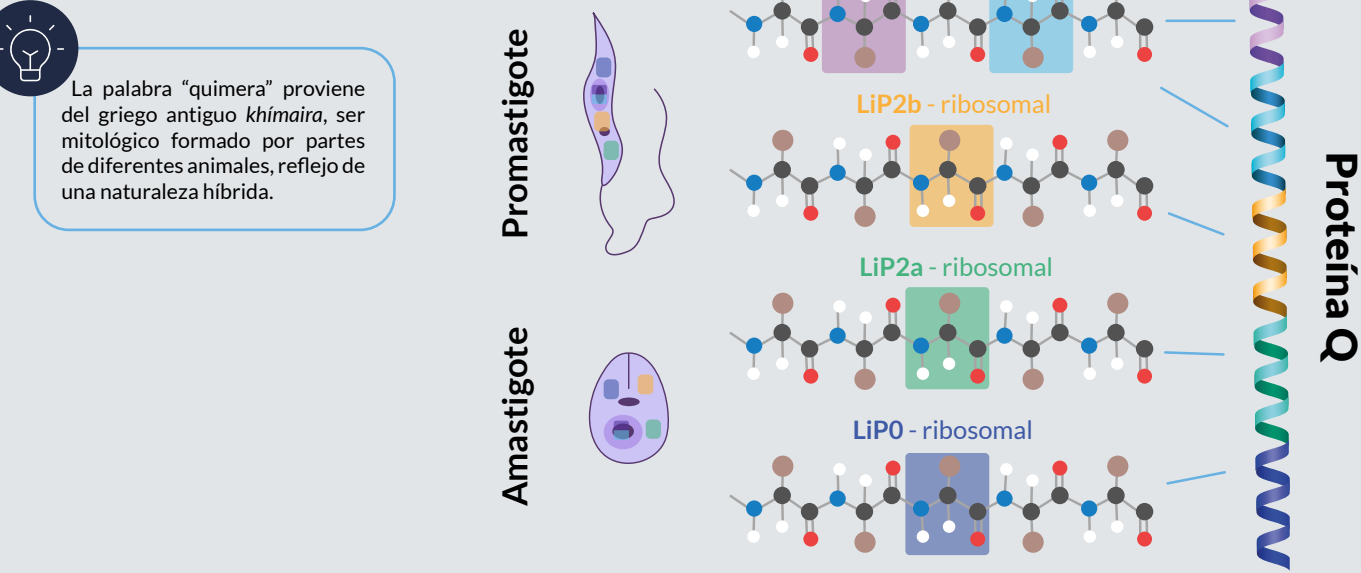
PROTEÍNA QUIMÉRICA

En busca de la mejor respuesta inmunitaria específica

Con el objetivo de proporcionar la máxima protección contra la leishmaniosis garantizando un buen perfil de seguridad, se diseñó una **vacuna formada por más de un antígeno del parásito**. Proteína Q está compuesta por **5 fragmentos** que contienen determinantes antigénicos seleccionados de **4 proteínas de *L. infantum***, presentes tanto en su forma infectiva (promastigote) como en su forma intracelular (amastigote).

Gracias a la **fusión en una única proteína** de determinadas regiones de *L. infantum*, seleccionadas específicamente por su capacidad de ser reconocidas por el sistema inmunitario, se consigue inducir una respuesta protectora eficaz frente a la enfermedad **sin la necesidad de incluir adyuvantes** en su formulación.

Representación esquemática de la Proteína Q.



E2 PROTECCIÓN EN 28 DÍAS^{14,15}

50

PERROS



BEAGLE



LABORATORIO



OBJETIVO

Establecer la **dosis óptima de Proteína Q** capaz de inducir **protección desde los 28 días post-vacunación.**

CONCLUSIONES

La administración de una única dosis de LetiFend® (50 µg de Proteína Q) **previene el desarrollo de la enfermedad desde los 28 días post-vacunación.**

DISEÑO

Estudio de **laboratorio**, aleatorizado, ciego, controlado por placebo (BPL).



Población

- 50 perros Beagle.
- De 8 a 18 meses.
- Sanos seronegativos.



Grupos de estudio

Grupos	Vacunación	Dosis
1	Placebo	X
2	Proteína Q	25 µg
3	Proteína Q	50 µg
4	Proteína Q	100 µg
5	Proteína Q	200 µg



Vacunación

- Día 0.



Infección

- Artificial.
- En día 28.



Seguimiento

- Periódico.
- Durante 330 dpi.



Parámetros evaluados

EFICACIA

- **Desarrollo de la enfermedad.** Análisis de signos clínicos y lesiones.
- **Carga parasitaria** en ganglio y bazo. **Detección directa.**
- **Nivel de anticuerpos** frente a *L. infantum*. **IFI.**
- **Respuesta inmunitaria** activa específica:
 - Anticuerpos frente a Proteína Q.
 - **ELISA PQ.**

SEGURIDAD

- **Reacciones adversas** locales y sistémicas:
 - Después de la vacunación.
 - 14 y 28 días post-administración.

RESULTADOS

La vacunación con **50 µg de Proteína Q** seguida de una infección artificial **28 días después** probó:

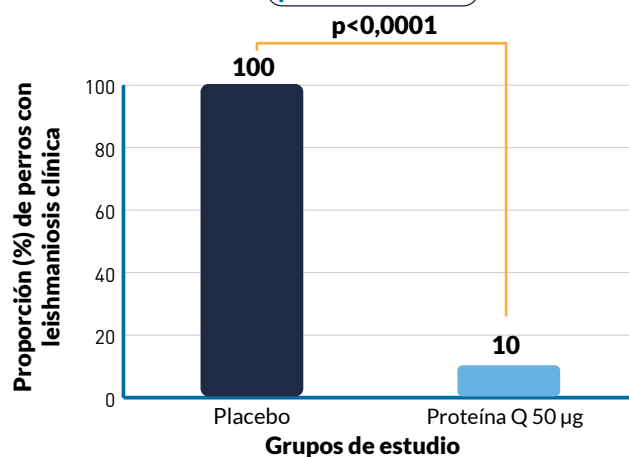
		Reducción de signos clínicos y lesiones. Reducción de la gravedad de la enfermedad.
		Menor carga parasitaria en ganglio y bazo de <i>Leishmania spp.</i>
		Menor nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i> .
		Incremento de los anticuerpos IgG2 específicos frente a Proteína Q, con un pico máximo a los 14 días tras la vacunación.



SEGURIDAD

Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación.

Desarrollo de leishmaniosis clínica en perros infectados a los 28 días post-vacunación.



E3 UNA ÚNICA DOSIS ANUAL^{14,15}

32

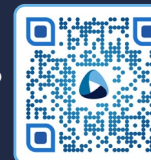
PERROS



BEAGLE



LABORATORIO



OBJETIVO

Evaluar la **duración de la inmunidad** tras la administración de una dosis de LetiFend®.

CONCLUSIONES

La administración de una única dosis de LetiFend® **protege contra el desarrollo de la enfermedad durante un año.**

DISEÑO

Estudio de **laboratorio**, aleatorizado, ciego, controlado por placebo (BPL).



Población

- 32 perros Beagle.
- De 14 a 18 meses.
- Sanos seronegativos.



Grupos de estudio

Grupos	Vacunación	Infección
1	Placebo	6 meses
2	LetiFend®	6 meses
3	Placebo	12 meses
4	LetiFend®	12 meses



Vacunación

- Día 0.



Infección

- Artificial.
- En mes 6 (**grupos 1 y 2**).
- En mes 12 (**grupos 3 y 4**).



Seguimiento

- Periódico.
- Durante 360 dpi.



Parámetros evaluados

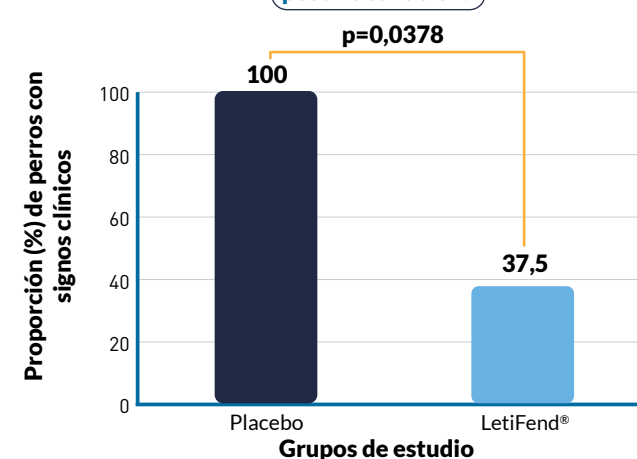
EFICACIA

- **Desarrollo de la enfermedad.** Análisis de signos clínicos y lesiones.
- **Carga parasitaria** en ganglio y bazo. **Detección directa.**
- **Nivel de anticuerpos** frente a *L. infantum*. **IFI.**
- **Respuesta inmunitaria** activa específica:
 - Anticuerpos frente a Proteína Q.
 - **ELISA PQ.**
 - Respuesta DTH.
 - **Prueba de Montenegro.**

SEGURIDAD

- **Reacciones adversas** locales y sistémicas:
 - Después de la vacunación.
 - 14 y 28 días post-administración.

Desarrollo de leishmaniosis clínica en perros infectados a los 12 meses post-vacunación.



RESULTADOS

La vacunación con LetiFend® seguida de una infección artificial **un año después** presentó:

		Reducción de signos clínicos e intensidad de las alteraciones anatomopatológicas en bazo, hígado y riñón. Reducción de la gravedad de la enfermedad.
		Menor carga parasitaria en ganglio y bazo de <i>Leishmania spp.</i>
		Menor nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i> .
		Mayor respuesta DTH (inmunidad celular). Incremento de los anticuerpos IgG2 específicos frente a Proteína Q, con un pico máximo a los 14 días tras la vacunación.



SEGURIDAD

Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación.

E4 ESTUDIO DE CAMPO^{16,17}

549 PERROS • VARIAS RAZAS • CAMPO



OBJETIVO

Demostrar la **eficacia y seguridad** de LetiFend® en condiciones de **campo**.

DISEÑO

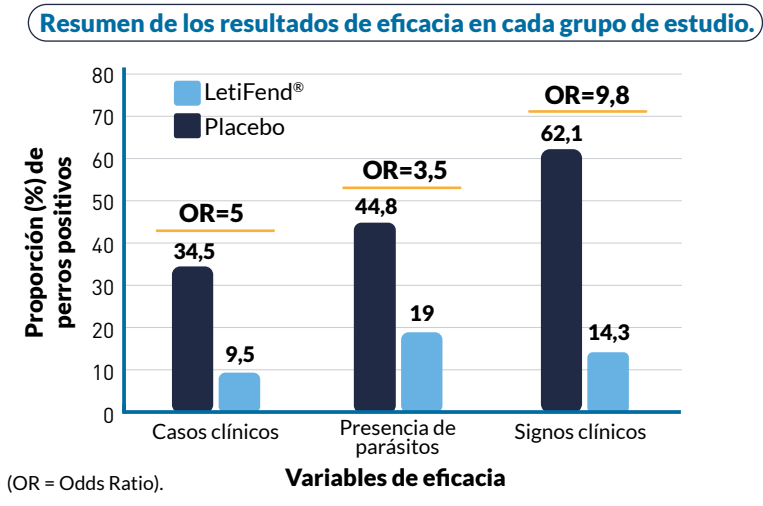
Estudio de campo Fase III, multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado por placebo (BPC).

	Zona	Zonas endémicas de España y Francia.
	Población	549 perros sanos. - Seronegativos. - De 6 meses a 14 años.
	Grupos de estudio	- LetiFend®. - Placebo.
	Vacunación	- Una única dosis subcutánea. - Días 0 y 365.
	Infección <i>L. Infantum</i>	Exposición natural.
	Seguimiento	Días 0, 300, 545, 665 y 730.
	Parámetros evaluados	EFICACIA - Desarrollo de la enfermedad. Un caso clínico de leishmaniosis debe presentar: - Signos clínicos compatibles. - Parásitos en ganglios y/o médula ósea. - PCR y/o detección directa. - Anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. - ELISA y/o IFI. - Respuesta inmunitaria activa específica: - Anticuerpos frente a Proteína Q. - ELISA PQ. SEGURIDAD - Reacciones adversas locales y sistémicas: - Después de cada vacunación. 14 y 28 días post-administración.

CONCLUSIONES

LetiFend® es una vacuna **eficaz y segura** en zonas endémicas:

- En perros sanos no infectados a partir de los 6 meses.
- Para reducir el riesgo de desarrollar una infección activa y/o una enfermedad clínica.



RESULTADOS

Tras la realización de un estudio de campo en zonas de alto riesgo de infección durante un periodo de **dos años**, los perros vacunados con LetiFend® presentaron¹⁴:

		5 veces menos riesgo de desarrollar la enfermedad clínica (72% de eficacia ¹⁵). 9,8 veces menos riesgo de desarrollar signos clínicos.
		3,5 veces menos riesgo de presentar parásitos detectables en órganos linfoides ¹⁵ .
		Incremento de los anticuerpos IgG2 específicos frente a Proteína Q los días 14 y 28 tras la vacunación y la revacunación, con un pico máximo a los 14 días tras cada vacunación.
	Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación en perros de diferentes razas, pesos y edades.	

Desde Dentro

UBICACIÓN



El estudio se realizó en **zonas endémicas** de España y Francia.

RECOGIDA DE MUESTRAS



Las muestras se tomaban en el **entorno habitual** de los perros.

ENVÍO AL LABORATORIO



Las muestras **se identificaban** para su posterior análisis.

E5 MÁXIMA PROTECCIÓN^{18,19,20}

238

PERROS



VARIAS RAZAS



CAMPO (RWE)



ESCUCHA ESTE ESTUDIO

A FONDO



OBJETIVO

Analizar el **impacto de LetiFend®** en la prevención de la leishmaniosis canina en zonas endémicas, **tras su lanzamiento** al mercado en 2017.

DISEÑO

Estudio **post-autorización de campo**, multicéntrico, prospectivo, observacional y no controlado por placebo.

	Zona	Zonas endémicas de España y Portugal.
	Población	238 perros sanos. - Seronegativos. - De 6 meses a 16 años. 91% protegidos con antiparasitarios externos con acción repelente.
	Grupos de estudio	LetiFend® (según SPC¹⁴).
	Vacunación	- Una única dosis subcutánea. - Días 0, 365, 730 y 1095.
	Infección L. infantum	Exposición natural.
	Seguimiento	- Periódico (anual). - Durante 3 años.
	Parámetros evaluados	EFFECTIVIDAD - Desarrollo de la enfermedad. Análisis de signos clínicos. - Nivel de anticuerpos frente a L. infantum. ELISA y/o IFI. SEGURIDAD - Reacciones adversas locales y sistémicas: - Después de cada vacunación.

CONCLUSIONES

El uso combinado de LetiFend® y antiparasitarios externos con acción repelente en zonas endémicas mostró una **incidencia acumulada de enfermedad del 2,5%**.

Evolución de los perros vacunados con LetiFend®.



RESULTADOS

238 perros fueron incluidos en el estudio y presentaban las siguientes **características**:

	Población	Población heterogénea - Gran variedad de razas: 73% puras vs. 27% mestizos. 34% de las puras eran razas pequeñas (<10 kg). - Mayor prevalencia de perros adultos: 57% adultos. 32% jóvenes. 11% sénior. Se completó la monitorización de 160 casos.						
	EFFECTIVIDAD	El seguimiento de estos animales durante 3 años evidenció: <table><tr><td></td><td>Anticuerpos anti-Leishmania</td><td>6% de los perros (10/160) presentaron anticuerpos frente a L. infantum: - En el 90% de los casos (9/10) se detectaron niveles bajos de IgG. </td></tr><tr><td></td><td>Leishmaniosis clínica</td><td>2,5% de los perros (4/160) presentaron signos clínicos compatibles con Lcan: 3 casos manifestaron un cuadro cutáneo. 1 caso mostró pérdida de peso, fiebre y anemia. </td></tr></table>		Anticuerpos anti-Leishmania	6% de los perros (10/160) presentaron anticuerpos frente a L. infantum: En el 90% de los casos (9/10) se detectaron niveles bajos de IgG.		Leishmaniosis clínica	2,5% de los perros (4/160) presentaron signos clínicos compatibles con Lcan: 3 casos manifestaron un cuadro cutáneo. 1 caso mostró pérdida de peso, fiebre y anemia.
	Anticuerpos anti-Leishmania	6% de los perros (10/160) presentaron anticuerpos frente a L. infantum: En el 90% de los casos (9/10) se detectaron niveles bajos de IgG.						
	Leishmaniosis clínica	2,5% de los perros (4/160) presentaron signos clínicos compatibles con Lcan: 3 casos manifestaron un cuadro cutáneo. 1 caso mostró pérdida de peso, fiebre y anemia.						
	SEGURIDAD	Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación.						

E6 LA ENFERMEDAD EN VACUNADOS^{21,22}

46

PERROS



VARIAS RAZAS



CAMPO (RWE)



ESCUCHA ESTE ESTUDIO

A FONDO



OBJETIVO

Caracterizar los aspectos clínicos de la **leishmaniosis en perros vacunados con LetiFend®**.

DISEÑO

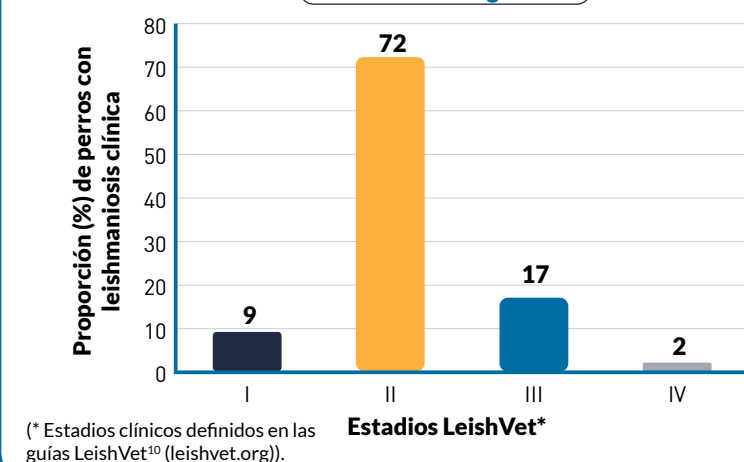
Estudio **post-autorización de campo**, multicéntrico, prospectivo, observacional y no controlado por placebo.

	Zona	Zonas endémicas de España y Portugal.
	Población	46 perros enfermos de Lcan. - De 11 meses a 13 años. - Diagnosticados posteriormente a la vacunación.
	Vacunación	- Historial previo de vacunación con LetiFend® (según SPC¹⁴): - Sanos seronegativos. - A partir de los 6 meses.
	Infección L. infantum	Exposición natural (infección confirmada).
	Grupos de estudio	- Enfermos de Lcan en base a: - Presencia de signos clínicos y/o alteraciones laboratoriales. - Detección de anticuerpos frente a L. infantum. - Abordaje individualizado (según el criterio del veterinario).
	Seguimiento	- Día 0 (diagnóstico). - Durante 6 meses.
	Parámetros evaluados	EFFECTIVIDAD - Gravedad de la enfermedad: Clasificación en base a los estadios LeishVet¹⁰ tras la evaluación de: - Signos clínicos. - Alteraciones laboratoriales. - Proteinograma y creatinina. - Anticuerpos frente a L. infantum. - ELISA y/o IFI. - Protocolos de tratamiento frente a Lcan. - Evolución de la enfermedad. Análisis de signos clínicos, alteraciones laboratoriales, nivel de anticuerpos y mortalidad.

CONCLUSIONES

Los perros vacunados con LetiFend® que desarrollan leishmaniosis clínica presentan una **enfermedad de leve a moderada** y **evolucionan favorablemente** tras el tratamiento sistémico.

Distribución de los casos según la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico.



RESULTADOS

La evaluación de los **perros vacunados con LetiFend®** que desarrollaron la enfermedad puso de manifiesto:

	Población	Población heterogénea Gran variedad de razas (20). 89% protegidos con antiparasitarios externos con acción repelente.
	Leishmaniosis clínica	En el momento del diagnóstico: - Desarrollo de la enfermedad tras 10 meses post-vacunación (de media). 81% de los casos en estadios I y II. 28% de los casos sin tratamiento leishmanicida. Tras 6 meses de seguimiento: - Ausencia de signos clínicos en el 78% de los pacientes. - Ningún perro murió a causa de la enfermedad.
	EFFECTIVIDAD	En el momento del diagnóstico: 50% de los perros presentaron títulos negativos o bajos de anticuerpos frente a L. infantum (IFI). Reducción tras 6 meses de seguimiento: 94% de los perros presentaron títulos negativos o bajos de anticuerpos frente a L. infantum (IFI).

E7 LETIFEND® REDUCE LOS INMUNOCOMPLEJOS¹¹

44 PERROS • BEAGLE • LABORATORIO



OBJETIVO

Comparar los niveles de **inmunocomplejos circulantes (CIC)** tras la infección experimental con *L. infantum*, en perros previamente vacunados y no vacunados con LetiFend®.

DISEÑO

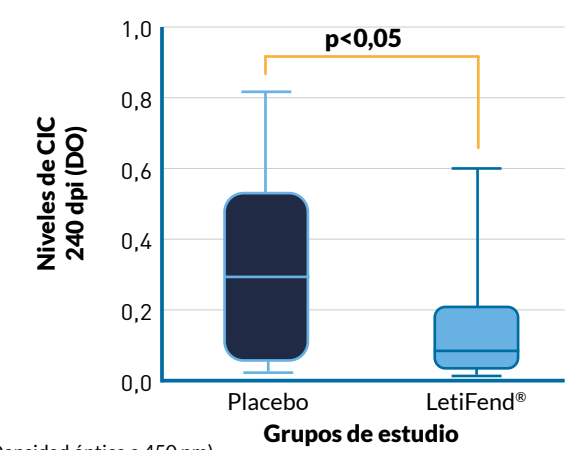
Estudio de laboratorio, aleatorizado, ciego, controlado por placebo (BPL).

	Población • 44 perros Beagle. • De 6 meses. • Sanos seronegativos.
	Grupos de estudio • LetiFend®. • Placebo.
	Vacunación • Día 0.
	Infección <i>L. infantum</i> • Artificial. • En día 28.
	Seguimiento • Periódico. • Durante 363 dpi.
	Parámetros evaluados EFICACIA • Medición de inmunocomplejos circulantes frente a <i>L. infantum</i>: - Nivel de CIC. - Composición de CIC. • Nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. • ELISA. • Análisis proteómico. • IFI.

CONCLUSIONES

La administración de una única dosis de **LetiFend® reduce la formación de los CIC** tras la infección experimental con *L. infantum*.

Medición de los niveles de inmunocomplejos circulantes (CIC).



(DO = Densidad óptica a 450 nm).

RESULTADOS

Tras la infección, los **perros vacunados con LetiFend®** presentaron:

	Inmunocomplejos circulantes anti-Leishmania	Menor concentración de CIC frente a <i>L. infantum</i>.
	Anticuerpos anti-Leishmania	Menor nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. • Correlación positiva entre los niveles de anticuerpos y los de CIC (en ambos grupos).
	Inmunidad activa específica	Incremento de las proteínas del complemento (inmunidad innata) en la composición de los CIC.

E8 RESPUESTA HUMORAL FRENTE A LA PROTEÍNA Q^{23,24,25}

50 PERROS • VARIAS RAZAS • CAMPO



OBJETIVO

Cuantificar los niveles de anticuerpos **IgG2 específicos** generados por el principio activo de LetiFend® (Proteína Q) durante dos años consecutivos.

DISEÑO

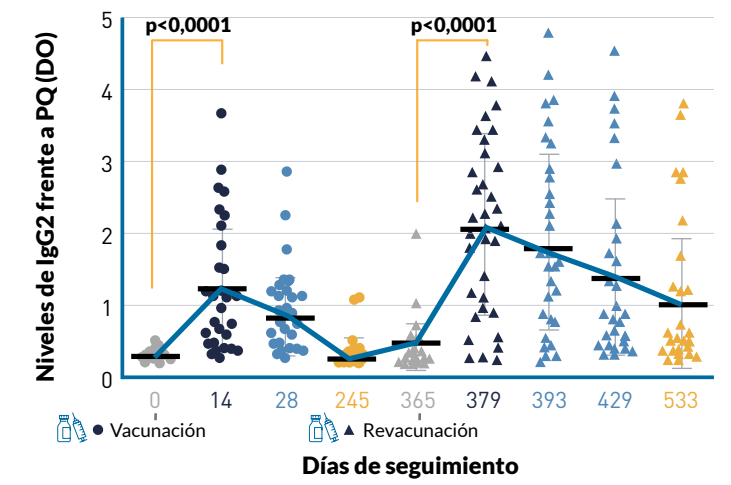
Estudio **post-autorización de campo**, multicéntrico, prospectivo, observacional y no controlado por placebo (BPC).

	Zona • Zonas endémicas de España.
	Población • 50 perros sanos. • Seronegativos. • De 6 meses a 11 años. • Protegidos con antiparasitarios externos con acción repelente.
	Grupos de estudio • LetiFend® (según SPC¹⁴).
	Vacunación • Una única dosis subcutánea. • Días 0 y 365.
	Infección <i>L. infantum</i> • Exposición natural.
	Seguimiento • Días 0, 14, 28, 245, 365, 379, 393, 429 y 533.
	Parámetros evaluados EFICACIA • Respuesta inmunitaria activa específica: - Anticuerpos frente a Proteína Q. • ELISA PQ. INTERFERENCIA • Nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. • ELISA e IFI.

CONCLUSIONES

La administración de una única dosis de LetiFend® induce una buena respuesta humoral frente a la Proteína Q, siendo **más robusta tras la revacunación**.

Evolución de los niveles de IgG2 frente a Proteína Q.



(PQ = Proteína Q; DO = Densidad óptica a 450nm).

RESULTADOS

En los **perros vacunados con LetiFend®** durante dos años se probó que:

	EFICACIA La vacunación incrementó los niveles de anticuerpos IgG2 específicos frente a Proteína Q de forma transitoria, con un pico máximo a los 14 días.
	Inmunidad activa específica La revacunación generó una respuesta (IgG2) más alta y duradera, detectable seis meses después.
	Sin interferencia con las pruebas serológicas cuantitativas utilizadas en el diagnóstico de <i>L. infantum</i> (Vacuna DIVA).

E9 IMPACTO EPIDEMIOLÓGICO DE LA VACUNACIÓN^{26,27,28}

1824 PERROS • VARIAS RAZAS • CAMPO



OBJETIVO

Estimar el **impacto** de la vacunación en la prevalencia de leishmaniosis clínica en zonas endémicas.

DISEÑO

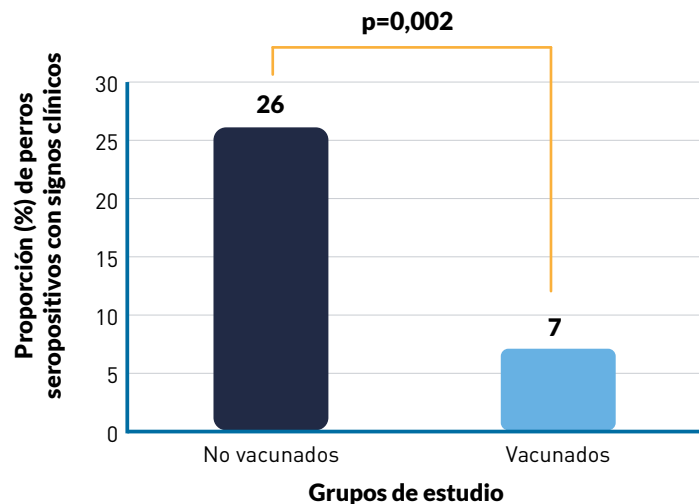
Estudio post-autorización de campo, multicéntrico, transversal, observacional y no controlado por placebo.

	Zonas endémicas de Portugal.
	1824 perros. - De 6 meses a 17 años. 40,1% protegidos con antiparasitarios externos con acción repelente.
	- Vacunados. - No vacunados.
	LetiFend® u otra vacuna disponible en el mercado (según SPC correspondiente^{14,29}).
	Exposición natural.
	SEROPREVALENCIA - Nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. DAT. EFICACIA - Desarrollo de la enfermedad. Análisis de signos clínicos reportados.

CONCLUSIONES

La **implementación de la vacunación** frente a la leishmaniosis canina en zonas endémicas **disminuye la prevalencia de la enfermedad**.

Evaluación de los signos clínicos compatibles con Lcan en los perros seropositivos.



RESULTADOS

La evaluación de los 1824 perros reclutados mostró:

	Población heterogénea - Gran variedad de razas: - 49,6% puras vs. 50,4% mestizos. - Mayor prevalencia de perros adultos (49,3%). 214 perros seropositivos de <i>L. infantum</i>: 142 no vacunados. 72 vacunados.
--	---

En los 72 perros seropositivos con historial previo de vacunación se observó:

	Menor proporción de animales con signos clínicos compatibles con Lcan: 7% (5/72) en perros vacunados. 26% (37/142) en perros no vacunados.
--	--

S1 SEGURIDAD TRAS UNA DOSIS, DOSIS REPETIDAS Y SOBREDOSIS^{14,15,30}

24 PERROS • BEAGLE • LABORATORIO



OBJETIVO

Evaluar el perfil de **seguridad de una dosis, dosis repetidas y sobredosis** de LetiFend®.

DISEÑO

Estudio de laboratorio controlado por placebo (BPL).

 Población	• 24 perros Beagle. • De 6 a 7 meses. • Sanos seronegativos.																									
 Grupos de estudio	<table><thead><tr><th>Grupos</th><th>Vacunación</th><th>Día 0</th><th>Día 15</th><th>Día 29</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>Placebo</td><td>1 dosis</td><td>1 dosis</td><td>1 dosis</td></tr><tr><td>2</td><td>LetiFend® (una dosis)</td><td>1 dosis</td><td>X</td><td>X</td></tr><tr><td></td><td>LetiFend® (dosis repetidas)</td><td>1 dosis</td><td>1 dosis</td><td>1 dosis</td></tr><tr><td>3</td><td>LetiFend® (sobredosis)</td><td>2 dosis</td><td>X</td><td>X</td></tr></tbody></table>	Grupos	Vacunación	Día 0	Día 15	Día 29	1	Placebo	1 dosis	1 dosis	1 dosis	2	LetiFend® (una dosis)	1 dosis	X	X		LetiFend® (dosis repetidas)	1 dosis	1 dosis	1 dosis	3	LetiFend® (sobredosis)	2 dosis	X	X
Grupos	Vacunación	Día 0	Día 15	Día 29																						
1	Placebo	1 dosis	1 dosis	1 dosis																						
2	LetiFend® (una dosis)	1 dosis	X	X																						
	LetiFend® (dosis repetidas)	1 dosis	1 dosis	1 dosis																						
3	LetiFend® (sobredosis)	2 dosis	X	X																						
 Vacunación	• Día 0 (todos los grupos). • Días 15 y 29 (grupos de dosis repetidas).																									
 Seguimiento	• Tras cada vacunación y 4 horas después. • Dos veces al día durante 14 días.																									
 Parámetros evaluados	SEGURIDAD • Reacciones adversas: - Locales. Tolerancia en el punto de inyección*. - Sistémicas. Signos clínicos generales. *Se rasuró el área del punto de inyección en todos los perros para poder detectar cualquier reacción local.																									

CONCLUSIONES

La **administración subcutánea** de una única dosis, tres dosis repetidas y una dosis doble de **LetiFend® es segura** y bien tolerada.

Perfil de seguridad en cada grupo de estudio.

Reacciones adversas	Placebo	Una dosis	Dosis repetidas	Sobredosis
LOCALES: en el punto de inyección				
Eritema	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Prurito	Transitorio (<4h)	Transitorio (<4h)	Transitorio (<4h)	Transitorio (<4h)
Edema	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Induración	Ninguna	Ninguna	Transitoria (<24h)	Ninguna
Costras	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
SISTÉMICAS: signos clínicos generales				
Estado general	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Peso corporal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Temperatura corporal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Consumo de alimento	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nivel de conciencia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Postura y marcha	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado del pelo y piel	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado de hidratación	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tiempo de rellenado capilar	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado de ojos, orejas, nariz y garganta	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ganglios linfáticos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Hematología	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mortalidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

RESULTADOS

Las **reacciones adversas** observadas fueron:

	Prurito transitorio en el punto de inyección con resolución espontánea en menos de 4 horas. Se detectó en todos los grupos de estudio.
	Endurecimiento transitorio en el punto de inyección con resolución espontánea en menos de 24 horas. Se detectó en dos perros del grupo LetiFend® (dosis repetidas).
	Sin reacciones adversas.



OBJETIVO

Evaluar la **seguridad** de la administración de una dosis de LetiFend® en perros seronegativos y de la revacunación en perros seropositivos.

CONCLUSIONES

La vacuna es segura en perros infectados. La revacunación de perros infectados no empeoró el curso de la enfermedad durante el periodo de observación de dos meses.

DISEÑO

Estudio de laboratorio, ciego, controlado por placebo (BPL).



Población

- 44 perros Beagle.
- De 6 meses.
- Sanos seronegativos.



Grupos de estudio

- LetiFend®.
- Placebo.



Vacunación

- Días 0 y 365.



Infección L. Infantum

- Artificial.
- En día 28.



Seguimiento

- Tras cada vacunación y 4 horas después.
- Una vez al día durante 3 días tras la primera vacunación.
- Una vez al día durante 2 meses tras la revacunación.



Parámetros evaluados

INFECCIÓN

- Detección y cuantificación de la infección por *L. infantum*:
 - Nivel de anticuerpos.
 - ELISA e IFI.
 - Carga parasitaria.
 - qPCR.

SEGURIDAD

- Reacciones adversas:
 - Locales. Tolerancia en el punto de inyección*.
 - Sistémicas. Signos clínicos generales.

*Se rasuró el área del punto de inyección en todos los perros para poder detectar cualquier reacción local.

Perfil de seguridad en perros seronegativos y seropositivos.

Reacciones adversas	Placebo		LetiFend®	
	Seronegativos (vacunación)	Seropositivos (revacunación)	Seronegativos (vacunación)	Seropositivos (revacunación)
LOCALES: en el punto de inyección				
Dolor	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Eritema	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Prurito	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Edema	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Induración	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Costras	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
SISTÉMICAS: signos clínicos generales				
Estado general	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Peso corporal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Temperatura corporal	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Consumo de alimento	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Nivel de conciencia	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Postura y marcha	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado del pelo y piel	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado de hidratación	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Tiempo de rellenado capilar	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Estado de ojos, orejas, nariz y garganta	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ganglios linfáticos	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Mortalidad	Ninguna	Ninguna	Ninguna	Ninguna

RESULTADOS

En los 44 perros incluidos en el estudio se confirmó que:



Población

Todos fueron diagnosticados como no infectados antes de la primera vacunación y como infectados antes de la revacunación.

La evaluación del perfil de seguridad evidenció:



SEGURIDAD

Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación:

- Tras la vacunación en seronegativos.
- Tras la revacunación en seropositivos.

La vacunación no empeoró el curso de la enfermedad en animales seropositivos.



OBJETIVO

Confirmar el excelente **perfil de seguridad** de LetiFend®, observado en estudios de laboratorio, en condiciones de **campo**.

CONCLUSIONES

La administración de una única dosis anual de LetiFend® es **muy bien tolerada por perros de diversas razas, pesos y edades**, confirmándose su seguridad en la práctica clínica veterinaria.

DISEÑO

Estudio de campo, multicéntrico, prospectivo, observacional, no controlado por placebo (BPC).



Zona

- Zonas endémicas de España y Francia.



Población

- 120 perros sanos:
 - 111 seronegativos.
 - 9 seropositivos.
- De 6 meses a 11 años.



Grupos de estudio

- LetiFend®.



Vacunación

- Una única dosis subcutánea.
- Días 0 y 365.



Infección L. Infantum

- Exposición natural.



Seguimiento

- Antes y después de cada vacunación.
- Una vez al día durante 3 días tras cada vacunación*.

*Adicionalmente, tras la revacunación, en 24 casos seleccionados se prolongó el seguimiento diario hasta el día 10.



Parámetros evaluados

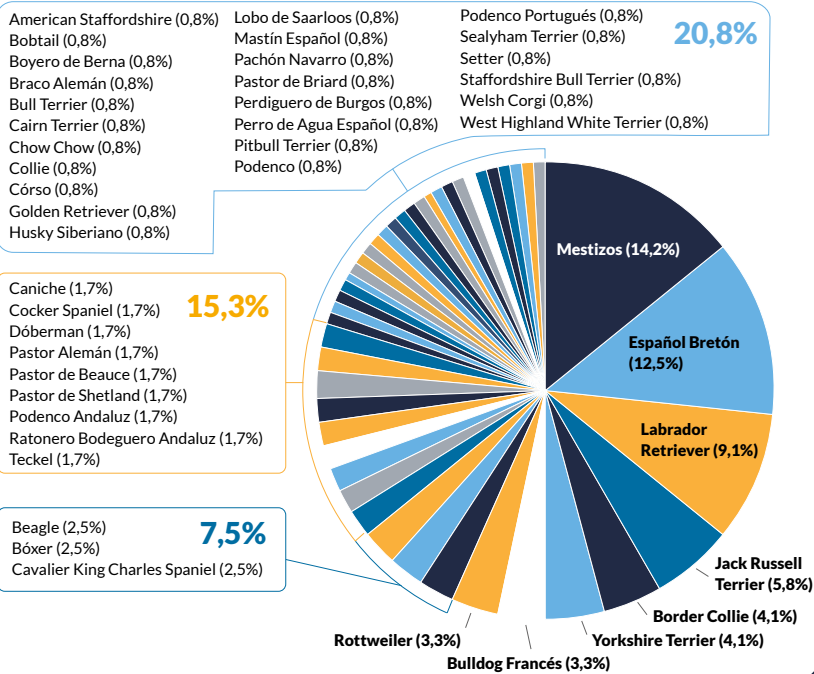
INFECCIÓN

- Detección y cuantificación de la infección por *L. infantum*:
 - Nivel de anticuerpos.
 - ELISA.

SEGURIDAD

- Reacciones adversas:
 - Locales. Tolerancia en el punto de inyección (dolor, prurito, edema, induración e inflamación).
 - Sistémicas. Signos clínicos generales (aparición general, estado de la piel y anejos cutáneos, estado del sistema muscular, circulatorio, respiratorio, digestivo, genitourinario y nervioso, aparición de ojos y orejas, estado de los ganglios linfáticos y de las mucosas, temperatura corporal y mortalidad).

Representación de las diferentes razas incluidas en el estudio.



RESULTADOS

Los 120 perros incluidos en el estudio clínico de seguridad se caracterizaron por ser:



Población

Población heterogénea

- Gran variedad de razas:
 - 103 perros de 44 razas puras y 17 perros de razas cruzadas.
- Amplio rango de edades representadas:
 - 44,2% jóvenes.
 - 46,6% adultos.
 - 9,2% sénior.

La vacunación con LetiFend® en un contexto real en zonas endémicas durante un periodo de dos años demostró:



SEGURIDAD

Sin reacciones adversas locales ni sistémicas atribuibles a la vacunación, tanto en perros seronegativos (111) como en seropositivos (9).

SEGURIDAD EN DIFERENTES RAZAS, PESOS Y EDADES^{23,24,25}

50

PERROS



VARIAS RAZAS



CAMPO

OBJETIVO

Confirmar la **seguridad** de LetiFend® tras el inicio de su comercialización en el **contexto real de las clínicas veterinarias**.

DISEÑO

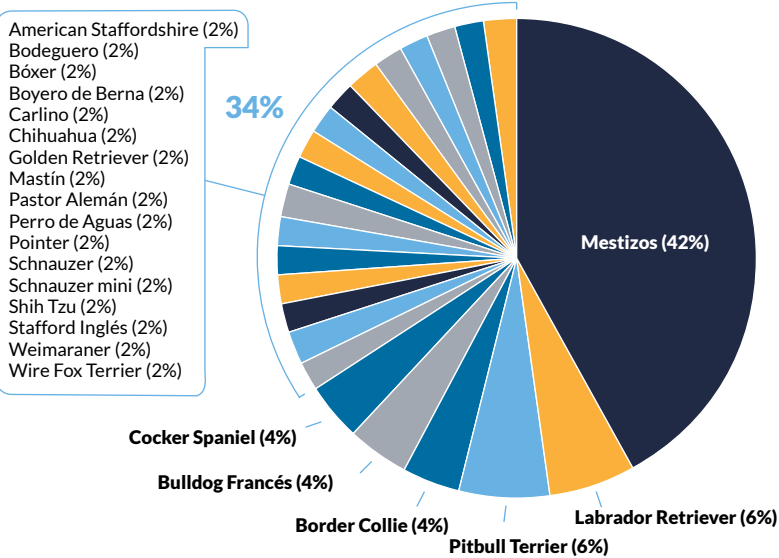
Estudio **post-autorización de campo**, multicéntrico, prospectivo, observacional y no controlado por placebo (BPC).

	Zona	Zonas endémicas de España.
	Población	50 perros sanos. - Seronegativos. - De 6 meses a 11 años. - Protegidos con antiparasitarios externos con acción repelente.
	Grupos de estudio	LetiFend® (según SPC¹⁴).
	Vacunación	- Una única dosis subcutánea. - Días 0 y 365.
	Infección L. infantum	Exposición natural.
	Seguimiento	- Antes de cada vacunación. - Días 0, 14 y 28 tras la vacunación. - Días 0, 28, 64 y 168 tras la revacunación.
	Parámetros evaluados	INFECCIÓN - Detección y cuantificación de la infección por <i>L. infantum</i>: - Nivel de anticuerpos. - ELISA e IFI. SEGURIDAD - Reacciones adversas: - Locales. Tolerancia en el punto de inyección (dolor, edema, induración, inflamación u otras). - Sistémicas. Signos clínicos generales (peso corporal, aspecto general, estado de la piel y anejos cutáneos, estado del sistema musculoesquelético, circulatorio, respiratorio, digestivo, genitourinario y nervioso, apariencia de ojos y orejas, estado de los ganglios linfáticos y de las mucosas, temperatura corporal, hematología, bioquímica y proteinograma).

CONCLUSIONES

La administración de una **única dosis anual** de LetiFend® es una **herramienta segura** en la prevención de la leishmaniosis en **perros de diferentes razas, pesos y edades**.

Representación de las diferentes razas incluidas en el estudio.



RESULTADOS

Los **50 perros** incluidos en el estudio resultaron ser:

	Población	Población heterogénea - Gran variedad de razas (22). - Amplio rango de edades: 40% jóvenes. 52% adultos. 8% sénior. - De todos los tamaños: 30% pequeños (≤10 kg). 30% medianos (10-20 kg). 40% grandes (20-63 kg).
	RA locales	Edema leve en el punto de inyección con resolución espontánea en menos de 12 horas: - Detectado en un solo perro. - Sin suficiente evidencia para atribuirlo directamente a la vacunación.
	RA sistémicas	Sin reacciones adversas.

La vacunación con **LetiFend®** en zonas endémicas durante **dos años**, en una **población representativa** de perros que acuden a clínicas veterinarias, demostró:

	SEGURIDAD	Edema leve en el punto de inyección con resolución espontánea en menos de 12 horas: - Detectado en un solo perro. - Sin suficiente evidencia para atribuirlo directamente a la vacunación.
	RA locales	
	RA sistémicas	

NO INTERFERENCIA EN EL DIAGNÓSTICO^{14,15,31}

53

PERROS



BEAGLE (20)

VARIAS RAZAS (33)



LABORATORIO

CAMPO

OBJETIVO

Evaluar la posible **interferencia** de la vacunación con LetiFend® con las pruebas serológicas de rutina para el diagnóstico de *Leishmania infantum*.

DISEÑO

Estudio realizado en **animales de laboratorio y de campo**, multicéntrico, prospectivo y controlado (BPL y BPC).



Zona

- Zonas endémicas de España (grupos 2 y 4).



Grupos de estudio

Grupos	Vacunación	Infección <i>L. infantum</i> *	Estatus clínico	
			Nº sanos	Nº enfermos
1 Control -	No	No	10	0
2 Control +	No	Sí	2	8
3 LetiFend® Laboratorio	Sí	No	10	0
4 LetiFend® Campo	Sí	No	23	0



Población

Grupos	Nº perros	Raza	Edad
1	10	Beagle	6 meses
2	10	Varias	Adultos
3	10	Beagle	6 meses
4	23	Varias	De 6 meses a 9 años



Vacunación

- Una **única dosis** subcutánea (según SPC¹⁴) (grupos 3 y 4).
- Día 0.



Infección *L. infantum*

- Exposición natural (grupos 2 y 4).



Seguimiento

- Días 0, 7, 14, 21 y 28 (grupo 3).
- Días 0, 14 y 28 (grupo 4).

	Parámetros evaluados	INFECCIÓN* - Carga parasitaria en ganglio y médula ósea (grupos 1, 2 y 3)**. - qPCR y detección directa. - Nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i> (todos los grupos). - ELISA e IFI. INTERFERENCIA - Nivel de anticuerpos frente a <i>L. infantum</i>. 4 ELISA, 1 IFI y 5 tests rápidos (grupos 1, 2 y 3). 1 ELISA, 1 IFI y 1 test rápido (grupo 4). EFICACIA - Respuesta inmunitaria activa específica (todos los grupos): - Anticuerpos frente a Proteína Q. - ELISA PQ.
--	-----------------------------	---

CONCLUSIONES

La administración de una **única dosis** de LetiFend® **no interfiere** con los tests serológicos más ampliamente utilizados para el diagnóstico de *L. infantum* (**test rápido, ELISA e IFI**), permitiendo la diferenciación entre animales vacunados e infectados (**vacuna DIVA**).

Proporción de perros positivos (%) en las diferentes pruebas serológicas y parasitológicas de Leishmania en cada grupo de estudio.

Pruebas			Controles		LetiFend®							
			Negativo (Grupo 1)	Positivo (Grupo 2)	Laboratorio (Grupo 3)					Campo (Grupo 4)		
					0	7	14	21	28	0	14	28
Serológicas	ELISA	SLA	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
		UAB (In house)	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
		Leiscan®	0	100	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
		Ingezim® Leishmania	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	IFI		0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
		Tests rápidos	Kalazar Detect™	0	60	0	0	0	0	0	ND	ND
	Snap® Leishmania		0	100	0	0	0	0	0	0	0	0
	Speedleish K™		0	70	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
	WITNESS® Leishmania		0	80	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
	Uranotest® Leishmania		0	90	0	0	0	0	0	ND	ND	ND
Parasito- lógicas	qPCR	0	100	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	
	Detección directa	0	ND	0	ND	ND	ND	0	ND	ND	ND	

(ND = No determinado).

RESULTADOS

Los resultados obtenidos tras la vacunación con **LetiFend®**, tanto en **condiciones controladas** como en la **práctica clínica**, mostraron:

	NO INTERFERENCIA	Los anticuerpos vacunales generados durante los primeros 28 días tras la vacunación no interfirieron con ninguna de las pruebas serológicas evaluadas.
	EFICACIA	Incremento de los anticuerpos IgG2 específicos frente a Proteína Q de forma transitoria, con un pico máximo a los 14 días tras la vacunación.

*Se determinó la presencia o ausencia de infección por *L. infantum* para establecer los grupos de estudio.
**El análisis parasitológico se incluyó como criterio de inclusión en los grupos 1, 2 y 3. En este último (3), se descartó la infección al final del estudio (día 28).



ZONAS ENDÉMICAS

En la actualidad, los países del sur de Europa están considerados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) áreas altamente endémicas de *Leishmania*³².

ZONOSIS EMERGENTE⁹

Escenario actual

Cambio climático, globalización, migración, guerras, pobreza, ...



Enfermedad desatendida

Medidas de prevención insuficientes, baja vigilancia epidemiológica y del control de los reservorios, escasez de fármacos, ...

Las **autoridades competentes**³³ y las **guías de expertos internacionales**^{10,34,35} recomiendan la implementación de un...

PROGRAMA DE PREVENCIÓN MULTIMODAL



Se deben aplicar de **forma conjunta** las herramientas disponibles para proteger a los perros de la leishmaniosis.



Prevención frente al vector

Antiparasitarios externos con acción repelente. Hábitos y medidas ambientales.



Vacunación anual

Estimulación específica del sistema inmunitario.



Detección precoz

Revisiones periódicas. Diagnóstico serológico.

- Año 2023.
- Previsión años 2061-2080.

Mapa de distribución del vector en Europa: presente y futuro^{36,37}.



Evidencia en cada dosis

La vacuna presenta unos niveles de seguridad y eficacia avalados por **estudios científicos** y por una amplia **experiencia en el mercado**.

Pensada para situaciones reales

Sus características de uso permiten su **implementación en la rutina de las clínicas veterinarias** en zonas endémicas.

1 DOSIS
365 DÍAS
DE PROTECCIÓN



desde los **28 días** durante **1 año**



El control del principal reservorio de *L. infantum* es un eje central para alcanzar el objetivo establecido por la OMS de **reducir la tasa de mortalidad por leishmaniasis al 1% en 2030**³⁸.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aït-Oudhia, K., Harrat, Z., Benikhlef, R., et al. (2011). Canine *Leishmania infantum* enzymatic polymorphism: A review including 1023 strains of the Mediterranean area, with special reference to Algeria. *Acta Tropica*, 118, 80–86.

2. Fernández-Cotrina, J., Iniesta, V., Belinchón-Lorenzo, S., et al. (2013). Experimental model for reproduction of canine visceral leishmaniosis by *Leishmania infantum*. *Veterinary Parasitology*, 192, 118–128.

3. Moreno, J. (2019). Assessment of vaccine-induced immunity against canine visceral leishmaniasis. *Frontiers in Veterinary Science*, 6, 168.

4. Toepf, A. J., & Petersen, C. A. (2020). The balancing act: Immunology of leishmaniosis. *Research in veterinary science*, 130, 19–25.

5. Bedate Alonso, C. (2000). Chimeric gene encoding the antigenic determinants of four proteins of *L. infantum* (WO Patent No. WO00/39298). World Intellectual Property Organization.

6. European Medicines Agency. (2016). Commission implementing decision of granting marketing authorization for LetiFend®, a veterinary medicinal product (EU/2/16/195).

7. Leishmaniosis en humanos. [stopleishmania.org](https://www.stopleishmania.org/es/leishmaniosishumanos.php). Retrieved April 29, 2025, from <https://www.stopleishmania.org/es/leishmaniosishumanos.php>

8. Alvar, J., Vélez, I. D., Bern, C., WHO Leishmaniasis Control Team, et al. (2012). Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PLoS ONE*, 7(5), e35671.

9. Vilas-Boas, D. F., Nakasone, E. K. N., Gonçalves, A. A. M., et al. (2024). Global distribution of canine visceral leishmaniasis and the role of the dog in the epidemiology of the disease. *Pathogens*, 13(6), 455.

10. LeishVet. (2024). Canine leishmaniosis Fact Sheet (6th Edition. Special ALIVE 2 Edition). Disponible en: <https://www.leishvet.org/wpcontent/uploads/2025/04/LeishVet-DogFS.pdf>

11. Cacheiro-Llaguno, C., Parody, N., Renshaw-Calderón, A., et al. (2020). Vaccination with LetiFend® reduces circulating immune complexes in dogs experimentally infected with *L. infantum*. *Vaccine*, 38(4), 890–896.

12. Soto, M., Requena, J. M., Quijada, L., & Alonso, C. (1998). Multicomponent chimeric antigen for serodiagnosis of canine visceral leishmaniasis. *Journal of Clinical Microbiology*, 36(1), 58–63.

13. Carcelén, J., Iniesta, V., Fernández-Cotrina, J., et al. (2009). The chimerical multi-component Q protein from *Leishmania* in the absence of adjuvant protects dogs against an experimental *Leishmania infantum* infection. *Vaccine*, 27(43), 5964–5973.

14. European Medicines Agency. (2024). LetiFend®: Summary of product characteristics.

15. European Medicines Agency. (2016). LetiFend®: EPAR - European Public assessment report. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/letifend-epar-public-assessment-report_en.pdf

16. Fernández-Cotrina, J., Iniesta, V., Monroy, I., et al. (2018). A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*, 36(15), 1972–1982.

17. LETI Pharma. (2018). Un estudio de campo de gran escala randomizado demuestra la seguridad y eficacia de la vacuna LetiFend® frente a la leishmaniosis canina [Folleto].

18. Foj, R., Usero, S., Arce, H., & Brazis, P. (2019, abril). Estudio multicéntrico prospectivo de seguimiento de perros vacunados con LetiFend®. AVEPA-GTA. Zaragoza, España.

19. Foj, R., Vivancos, S., Pol, G., et al. (2022, April). Multicentre follow-up field study of dogs vaccinated with LetiFend® (2017-2020). ALIVE. Málaga, Spain.

20. LETI Pharma. (2021). Estudio de campo multicéntrico de seguimiento de perros vacunados con LetiFend® (2017-2020) [Díptico y PDF interactivo].

21. Foj, R., Pol, G., Carnés, J., Brazis, P., & Ferrer, L. (2019, July). Leishmaniosis in vaccinated dogs: Clinical aspects. WAAVP. Madison, WI, USA.

22. LETI Pharma. (2019). Leishmaniosis en perros vacunados con LetiFend®: aspectos clínicos [Folleto].

23. Miró, G., Acosta, C., Brito, N. M., et al. (2017, marzo). Estudio piloto multicéntrico post-autorización sobre la seguridad de la vacuna LetiFend® en perros en España. AMVAC. Madrid, España.

24. Montoya, A., Tabar, D., Brito, N., et al. (2022, April). Safety and antibody response elicited by LetiFend® in two multicenter post-authorisation studies in Spain. ALIVE. Málaga, Spain.

25. LETI Pharma. (2017). Estudio multicéntrico de seguridad post-autorización de la vacuna LetiFend®: estudio piloto en España [Folleto].

26. Almeida, M., Maia, C., Cristóvão, J. M., et al. (2022). Seroprevalence and risk factors associated with *Leishmania* infection in dogs from Portugal. *Microorganisms*, 10(11), 2262.

27. Maia, C., Almeida, M. C., Cristóvão, J. M., et al. (2022, April). National seroepidemiological survey of *Leishmania* infection in dogs from Portugal- Preliminary results. ALIVE. Málaga, Spain.

28. Almeida, M. C., Maia, C., Cristóvão, J. M., et al. (2022, August). Prevalence and risk factors of *Leishmania* infection in dogs in Portugal- A cross-sectional study. *WorldLeish* 7. Cartagena, Colombia.

29. European Medicines Agency. (2024). CaniLeish®: Summary of product characteristics. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/canileish-epar-product-information_es.pdf

30. LETI Pharma. (2018). Perfil de seguridad de LetiFend®, una vacuna novedosa para la leishmaniosis canina [Folleto].

31. Iniesta, V., Fernández-Cotrina, J., Solano-Gallego, L., et al. (2016, October). Vaccination with LetiFend®, a novel canine leishmaniosis vaccine, does not interfere with serological diagnostic tests. SEVC & AVEPA. Granada, Spain.

32. Control of Neglected Tropical Diseases (NTD). WHO Team. (2018). Surveillance of leishmaniasis in the WHO European Region, 2016 and Global leishmaniasis surveillance update, 1998–2016. *Weekly Epidemiological Record*, 93(40), 521–540.

33. European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC). (2022). Technical report: Surveillance, prevention and control of leishmaniasis in the European Union and its neighbouring countries. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/leishmaniasis-surveillance-eu.pdf>

34. World Association for Veterinary Dermatology. (WAVD). (2024). Consensus Statement for Diagnosis, and Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Treatment and Prevention of Canine Leishmaniosis. Disponible en: <https://wavd.org/wp-content/uploads/1-WAVD-CanLtext-r2.pdf>

35. Squires, R. A., Crawford, C., Marcondes, M., & Whitley, N. (2024). 2024 guidelines for the vaccination of dogs and cats - compiled by the Vaccination Guidelines Group (VGG) of the World Small Animal Veterinary Association (WSAVA). *The Journal of small animal practice*, 65(5), 277–316.

36. European Centre for Disease Prevention and Control. (ECDC). Phlebotomine sandfly maps. Retrieved December 9, 2024, from <https://www.ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/phlebotomine-maps>

37. Koch, L. K., Kochmann, J., Klimpel, S., & Cunze, S. (2017). Modeling the climatic suitability of leishmaniasis vector species in Europe. *Scientific Reports*, 7(1), 13325.

38. Geneva: World Health Organization. (2020). Ending the neglect to attain the Sustainable Development Goals: a road map for neglected tropical diseases 2021–2030. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.



Este dossier técnico ha sido elaborado por el Departamento Médico Veterinario de LETI Pharma.

1ª edición
Septiembre de 2025



En caso de duda, consulte a su veterinario.

COMPROMETIDOS CON LA EXCELENCIA

Esta actualización del dossier técnico de LetiFend® pone de manifiesto que **la vacuna es eficaz y segura frente a la leishmaniosis canina en un nuevo contexto**. A la investigación previa a su autorización, se suman tanto la extensa **experiencia** acumulada en el mercado como la **evidencia** generada en estudios post-autorización.

El riguroso seguimiento activo del producto refuerza la confianza para su uso en el día a día de miles de clínicas veterinarias en países endémicos de toda Europa. En definitiva, **LetiFend®** se posiciona como una **herramienta clave para el veterinario en la prevención de la leishmaniosis** en un escenario de emergencia climática y transformación social.

Desde **LETI Pharma**, reafirmamos nuestro compromiso con la lucha frente a enfermedades desatendidas de impacto global, consolidándonos como una **empresa referente en la investigación y desarrollo de productos innovadores** de alto valor añadido, con una visión **One Health**.



LetiFend®

46097152



LETI Pharma, S.L.U.
Gran Via de les Corts Catalanes, 184
08038 Barcelona
www.leti.com/animalhealth