

Estudio de campo multicéntrico de seguimiento de perros vacunados con LetiFend® (2017-2020)



Autor(es): Foj R, Vivancos S, Usero S, Morgado C, Arce H, Brazis P.
LETI Pharma S.L.U.

Introducción

LetiFend®, primera vacuna recombinante desarrollada en Europa frente a la leishmaniosis canina (Lcan), obtuvo la autorización de comercialización en Europa en junio de 2016. La inmunización activa de perros sanos no infectados a partir de los 6 meses de edad mediante la vacunación anual con LetiFend® reduce el riesgo de desarrollar una infección activa y/o una enfermedad clínica tras la exposición a *Leishmania infantum* con una eficacia del 72%. A su vez, la vacunación ejerce un control sobre la carga parasitaria y, por lo tanto, una reducción del reservorio¹. De esta manera se reduce el riesgo de infección en humanos (estrategia *One Health*).

Objetivo

La disponibilidad de LetiFend® en la práctica clínica veterinaria tras su autorización supuso la necesidad de **evaluar el impacto de esta nueva herramienta segura y eficaz para la prevención de la Lcan en la población general.**

Diseño del estudio

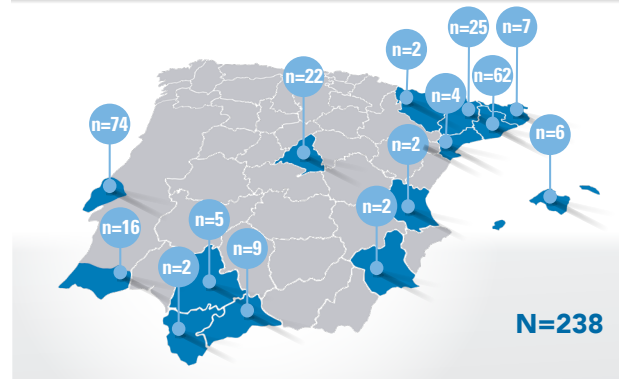
Con ese objetivo, se inició un estudio de campo multicéntrico observacional prospectivo no controlado en zonas endémicas de España y Portugal, basado en el seguimiento de los primeros perros vacunados con LetiFend® durante 3 años.

Población

La población del estudio estuvo compuesta por 238 perros vacunados con LetiFend® según ficha técnica² entre marzo y julio de 2017, procedentes de 26 clínicas veterinarias distribuidas por toda la península ibérica (Figura 1).

| | | | |
|-----------|--------|-----------|-------|
| Lisboa | (n=74) | Baleares | (n=6) |
| Barcelona | (n=62) | Sevilla | (n=5) |
| Lleida | (n=25) | Tarragona | (n=4) |
| Madrid | (n=22) | Cádiz | (n=2) |
| Faro | (n=16) | Murcia | (n=2) |
| Málaga | (n=9) | Valencia | (n=2) |
| Girona | (n=7) | Huesca | (n=2) |

Figura 1. Distribución geográfica de la población de perros vacunados con LetiFend®.



Protocolo experimental

Tras la primovacunación, se llevó a cabo la monitorización anual de los casos previa a la revacunación (día 365, 730 y 1095). El seguimiento de los perros vacunados consistió en el **análisis serológico cuantitativo** de anticuerpos frente a *L. infantum* (IgG) mediante las técnicas ELISA o de inmunofluorescencia indirecta (IFI), y en la evaluación de la presencia de signos clínicos mediante **exploración física** por parte del veterinario (Figura 2).

Los casos en que se confirmó la infección y/o se observó la presencia de signos clínicos no pudieron ser revacunados y se retiraron del estudio. No obstante, los perros seropositivos sanos con niveles bajos de IgG se retestaron al cabo de 6-8 semanas, siendo revacunados en caso de ser seronegativos. Una vez excluidos, los animales se trataron en base al criterio clínico del veterinario y los perros infectados con signos atribuibles a Lcan (enfermedad clínica) se reportaron a farmacovigilancia.

Figura 2. Diseño experimental del estudio.

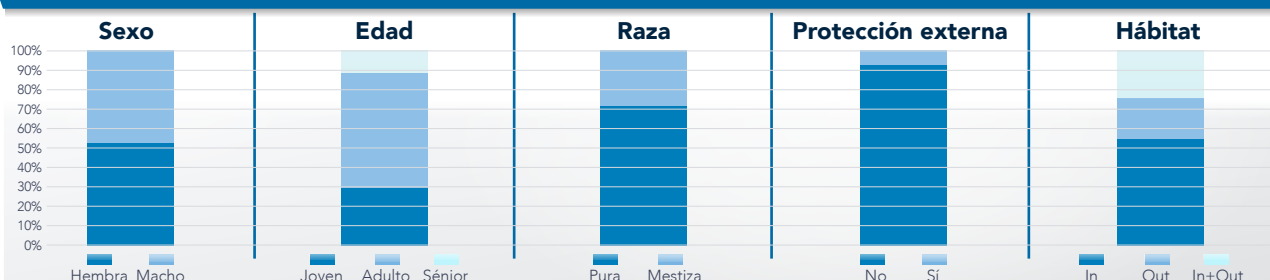


Resultados

Caracterización de la población

Población heterogénea formada por 123 hembras y 115 machos (51 vs. 49%) de edades comprendidas entre los 6 meses y los 16 años, con presencia de gran variedad de razas puras (73 vs. 27% mestizos). Los animales incluidos fueron mayoritariamente jóvenes y adultos (32 y 57% respectivamente vs. 11% sénior) y la raza predominante fue el labrador (16%). Cabe destacar que el **34% de las razas puras correspondía a razas de perros pequeños de menos de 10 kg de peso**, siendo la raza chihuahua la más frecuente (12%). Por otro lado, el **91% de los perros estaban protegidos con antiparasitarios externos repelentes** y un 45% desarrollaban su actividad de forma parcial o total en un hábitat exterior (Figura 3).

Figura 3. Caracterización de los perros incluidos en el estudio.



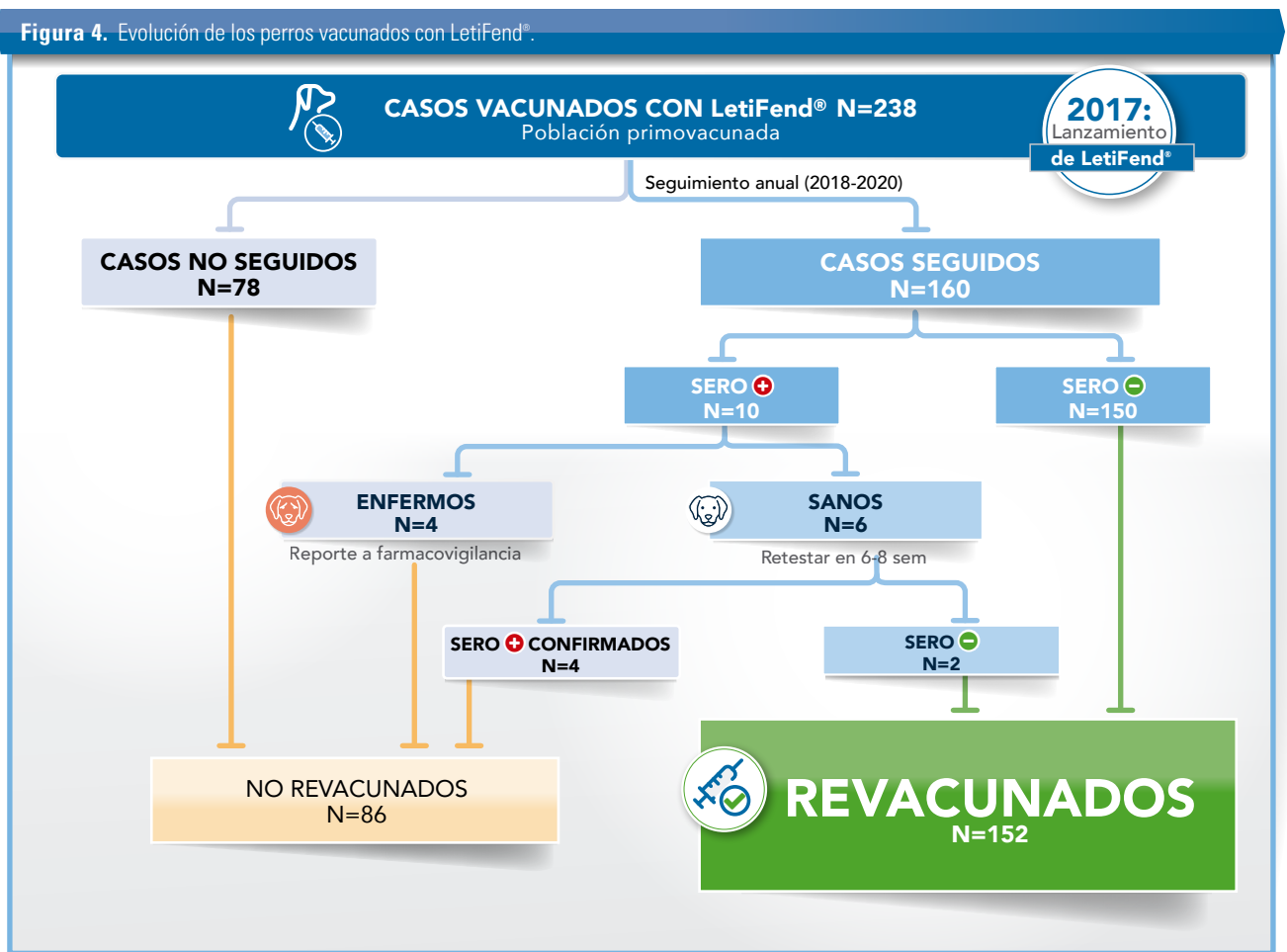
Seguimiento 2017-2020

Tras la monitorización anual de los 238 perros vacunados con LetiFend® durante tres años, se completó el seguimiento de **160 casos**. Del total de casos seguidos, **150 (94%)** no mostraron infección ni presencia de signos clínicos a lo largo del estudio, pudiendo ser revacunados anualmente (**seronegativos sanos**). Los **10** perros restantes (**6%**) desarrollaron anticuerpos frente a *L. infantum* durante el seguimiento (**seropositivos**), y en 9 de ellos (90%) se detectaron niveles bajos de IgG.

De los 10 perros infectados, **4** presentaron signos clínicos atribuibles a Lcan, confirmándose la enfermedad clínica (**seropositivos enfermos**). Los casos fueron reportados a farmacovigilancia y retirados del estudio, siendo la **incidencia acumulada de enfermedad del 2,5%**. En relación con la gravedad de los signos clínicos, 3 de los casos desarrollaron una leishmaniosis cutánea (hiperqueratosis nasal y seborrea generalizada como signos más frecuentes), mientras que en un único caso la enfermedad se manifestó en su forma visceral, mostrando pérdida de peso, fiebre y anemia.

Los **6** animales infectados sin presencia de signos clínicos (**seropositivos sanos**) fueron reevaluados a las 6-8 semanas: en 2 de los casos no se detectaron niveles de anticuerpos anti-*L. infantum*, por lo que pudieron ser revacunados; en los 4 casos restantes se confirmó la infección y se excluyeron del estudio.

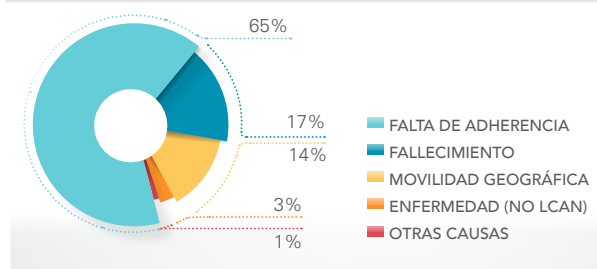
Por lo tanto, de los 238 perros incluidos, 152 fueron revacunados anualmente, siendo la **tasa de revacunación acumulada del 64%**. En los otros 86 casos, la vacunación se discontinuó durante el estudio: 8 perros fueron finalmente retirados tras confirmarse la infección (4 enfermos y 4 sanos) y 78 se retiraron por causas ajenas a la Lcan (casos no seguidos) (**Figura 4**).



Las principales causas de abandono fueron la falta de adherencia al protocolo de vacunación (65%), fallecimiento (17%) y movilidad geográfica (15%) (**Figura 5**).

No se observaron reacciones adversas tras la administración de LetiFend® en ningún caso a lo largo del estudio. Además, la vacunación no interfirió en la detección de anticuerpos anti-*L. infantum* mediante las técnicas serológicas utilizadas.

Figura 5. Causas de abandono de la vacunación (LetiFend®).



Conclusiones



El uso combinado de LetiFend® y antiparasitarios externos en perros no infectados mayores de 6 meses confirió una elevada protección frente a la enfermedad en una población heterogénea en zona endémica:

la tasa de protección fue del 97,5%.



Los perros vacunados infectados (**6%**) generaron una respuesta inmunitaria humoral específica frente a *L. infantum* leve, favoreciendo el control de la infección. **El 95% de los casos seguidos pudieron ser revacunados anualmente (152/160 perros).**



Los perros vacunados que desarrollaron la enfermedad clínica tras varios periodos de exposición a *L. infantum* (**2,5%**) presentaron mayoritariamente la forma menos grave (leishmaniosis cutánea).



LetiFend® presentó un excelente perfil de seguridad en la práctica clínica diaria **incluso en razas pequeñas**, confirmando los resultados de los estudios de campo y de laboratorio previos³⁻⁶.



La vacunación con LetiFend® permitió diferenciar entre animales vacunados y perros naturalmente infectados, corroborando lo observado en estudios anteriores⁷.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Cotrina J, Iniesta V, Monroy I, Baz V, Hugnet C, Marañón F, et al. A large-scale field randomized trial demonstrates safety and efficacy of the vaccine LetiFend® against canine leishmaniosis. *Vaccine*. 2018;36(15):1972-82.
2. LetiFend®: EPAR - Product Information [Internet]. European Medicines Agency. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/letifend>.
3. LetiFend® European Registration Dossier: study B01538 – Safety of a dose in infected and non-infected dogs.
4. LetiFend® European Registration Dossier: study B00380 – Safety of a dose, doble dose and repeated doses of LetiFend®.
5. LetiFend® European Registration Dossier: study PN0287 (Safety arm) – Safety field trial with privately-own dogs from 6 months of age.
6. Miró G, Acosta C, Marqués de Brito N, Ribas del Río F, Tabar MD, Iniesta V, et al. Estudio piloto multicéntrico post-autorización sobre la seguridad de la vacuna LetiFend® en perros en España. *XXXIV Congreso Anual de AMVAC 2017. Madrid (Spain), marzo de 2017*.
7. Iniesta V, Fernández-Cotrina J, Solano-Gallego L, Monroy I, Gomez-Luque A, Muñoz-Madrid R, et al. Vaccination with LetiFend®, a novel canine leishmaniosis vaccine, does not interfere with serological diagnosis test. *X Southern European Veterinary Conference/51 Congreso Nacional Avepa, 20-22 de octubre de 2016, Granada (Spain) (Póster SEVC00678)*.