

MANEJO DEL DOLOR EN LA ESPECIE FELINA Y CANINA EN OSTEOARTRITIS MEDIANTE TERAPIAS CON ANTICUERPOS MONOCLONALES FRENTE A ANALGÉSICOS CONVENCIONALES: REVISIÓN DE LITERATURA

Pain management in osteoarthritis through therapies with monoclonal antibodies versus conventional analgesics

Tomás-Macanás, A.; Cárceles-Rodríguez, CM

Departamento de Farmacología. Facultad de Veterinaria, Campus Espinardo. 30100. Universidad de Murcia. Murcia. España.

Autora para correspondencia: Alba Tomás Macanás: albatomasm@um.es

Tipo de trabajo: Trabajo de Fin de Grado (Veterinaria).

Recibido: 23/07/2024

Aceptado: 27/03/2025

RESUMEN

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa articular que afecta a gran parte de los pacientes de la clínica de pequeños animales, independientemente de su edad. No obstante, la importancia de esta patología radica en el dolor que ocasiona en los pacientes, pudiendo mermar su calidad de vida. El Factor de Crecimiento Nervioso (FCN) se une al receptor de alta afinidad TrkA para formar el complejo FCN/TrkA responsable de que se sobreexpresen los neurotransmisores pronociceptivos. Por tanto, es fundamental la regulación de la señalización del FCN/TrkA en el manejo del dolor de los pacientes. Frunevetmab (Solensia®) y bedinvetmab (Librela®) son dos principios activos utilizados en la actualidad para reducir el dolor crónico ocasionado por la osteoartritis, ya que son inhibidores de este FCN. No obstante, fármacos como los AINE a dosis bajas, gabapentina u opioides han demostrado controlar el dolor crónico del animal a largo plazo. Sin embargo, a pesar de tener un balance beneficio-riesgo positivo en el animal, pueden ocasionar diversos efectos adversos que los

anticuerpos monoclonales no tienen. En esta investigación, se han analizado cinco estudios, tres donde se observa la eficacia y seguridad en la especie felina y dos estudios destinados para la especie canina, en los cuales se observa que los animales a los que se administran anticuerpos monoclonales presentan mejoría de los signos clínicos durante un mes tras su administración, en comparación con los grupos placebo.

Palabras clave: Factor de Crecimiento Nervioso (FCN), analgesia, receptores pronociceptivos, anticuerpos monoclonales, tratamiento.

SUMMARY

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that affects a large part of small animal clinic patients, regardless of their age. However, the importance of this pathology lies in the pain it causes in patients, which can reduce their quality of life. Nerve Growth Factor (NGF) binds to the high affinity receptor TrkA to form the NGF/TrkA complex responsible for overexpressing pronociceptive neurotransmitters. Therefore, the regulation of NGF/TrkA signaling is essential in the management of patients' pain. Frunevetmab (Solensia®) and bedinvetmab (Librela®) are two drugs currently used to reduce chronic pain caused by osteoarthritis, since they are inhibitors of this NGF. However, drugs such as low-dose NSAIDs, gabapentin or opioids have been shown to control the animal's chronic pain in the long term. However, despite having a positive benefit-risk balance in the animal, they can cause various adverse effects that monoclonal antibodies do not have. In this research, five studies have been analyzed, three where efficacy and safety are observed in the feline species and two studies intended for the canine species, in which it is observed that the animals to which monoclonal antibodies are administered show improvement in the clinical signs for one month after administration, compared to placebo groups.

Keywords: Nerve Growth Factor, analgesia, pronociceptive receptors, monoclonal antibodies, treatment.

INTRODUCCIÓN

1. ¿Qué es la osteoartritis?

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa articular, que produce esclerosis del hueso subcondral, alteraciones en el cartílago articular que disminuyen el espacio articular, afecciones de estructuras adyacentes a la articulación y dolor. Es un proceso degenerativo que tiene una incidencia del 92% en gatos de entre 0 y 20 años (Lascelles *et al.*, 2010), y en perros adultos o jóvenes debido a patologías articulares congénitas o propias de las razas. Las moléculas originadas de la descomposición del colágeno articular inician la inflamación junto con los macrófagos sinoviales que ocasionan la liberación de más citoquinas proinflamato-

rias como la IL-1 o la IL-6, que pueden unirse a los receptores de los condrocitos, entrando en un proceso que aumenta la degradación del cartílago. El hueso subcondral se esclerosa y la membrana sinovial se vasculariza, fibrosa e inflama gracias a la presencia de macrófagos que liberan factores proangiogénicos, induciendo la formación de neovascularización y menor producción de líquido sinovial y ácido hialurónico que nutren los condrocitos (Julio & Contenido, 2022). Son diversos los fármacos que han sido utilizados para el manejo del dolor de la osteoartritis, tales como AINE, gabapentina, opioides, cannabinoides y nutraceuticos, así como condroprotectores como coadyuvantes. No obstante, recientemente contamos con tratamientos con anticuerpos monoclonales para el manejo de este dolor.

2. Factor de Crecimiento Nervioso (FCN)

El FCN es un factor que interviene en el desarrollo de las neuronas. Sin embargo, en animales adultos, el FCN pierde esa función y se encarga de la modulación de la actividad sensorial nociceptiva, ejerciendo un papel similar al de la prostaglandina E2. Por tanto, en la osteoartritis la primera línea de tratamiento es el control del dolor, puesto que, además del dolor producido por la enfermedad degenerativa articular, se produce una hiperalgesia (Enomoto *et al.*, 2019).

El FCN utiliza dos receptores de la superficie celular distintos: el receptor de la tropomiosina quinasa A de alta afinidad (TrkA) y el receptor de la neurotrofina p75 de baja afinidad (p75NTR). Mediante ellos, es liberado por los tejidos periféricos cuando se detecta nocicepción. El FCN se une al receptor de alta afinidad TrkA y este complejo FCN/TrkA se internaliza para ser transportado mediante las fibras sensitivas primarias a los ganglios de la raíz dorsal. El ganglio de la raíz dorsal se caracteriza por expresar y modular la expresión de la nocicepción, ya que exacerba la sensibilización periférica gracias a mediadores como los canales de sodio dependientes de voltaje, receptores de bradicinina o mecanotransductores. Además, el complejo FCN/TrkA es el encargado de que se sobreexpresen neurotransmisores pronociceptivos, que aumentan la sensación dolorosa del animal y empeoran su calidad de vida, incluso en los estadios iniciales de osteoartritis, cuando los signos radiográficos de la osteoartritis son aún incipientes. Algunos de estos neurotransmisores pronociceptivos son la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina o el factor neurotrópico derivado del cerebro (Enomoto *et al.*, 2019).

Además, la expresión del complejo FCN/TrkA a nivel de SNC, contribuye a la expresión del dolor crónico característico de la osteoartritis, por lo que los nuevos tratamientos de anticuerpos monoclonales inhibirán el FCN,

generalmente para modular el dolor crónico expresado a nivel central. Por tanto, también ha quedado demostrado en un estudio realizado con ratas, que la administración de una molécula anti-FCN/TrkA redujo el dolor debido a osteoartritis del mismo modo que lo hacían los AINE a la máxima dosis tolerable. Adams *et al.* (2016) también compararon la eficacia de analgésicos de uso convencional en clínica, como los AINE y opioides como la morfina o el tramadol en comparación con el grado de analgesia alcanzado con nuevos fármacos que actúan inhibiendo el FCN, demostrando que tras su administración por vía intraperitoneal en ratas, su efecto era igual o incluso mejor que cuando se administraban AINE u opioides, lo que caracteriza a las terapias con anticuerpos monoclonales como potentes analgésicos (Enomoto *et al.*, 2019).

Además, estos estudios en roedores, concluyeron con las pruebas de comportamiento en los ratones inyectados, donde se manifestó una reducción del dolor de osteoartritis en estos animales sometidos al estudio, a diferencia de los ratones inyectados con solución salina fisiológica como grupo placebo, por lo que demuestran un efecto analgésico efectivo y potente de los tratamientos con anticuerpos monoclonales (Enomoto *et al.*, 2019). En estudios realizados tanto en humanos como en ratones, demostraron que las articulaciones con osteoartritis presentaban más inmunorreactividad del FCN que las articulaciones sanas, además de que en los pacientes con alteración de dichas articulaciones, aumentaban las neuronas sensoriales y la señalización del FCN/TrkA en comparación con los pacientes cuyas articulaciones no presentaban osteoartritis, concluyendo que es fundamental la regulación de esta señalización para el manejo del dolor y de las lesiones en dicha patología. Además, al inyectar en estos ratones un bloqueante del FCN, se reducía la aparición de las fibras nerviosas sensoriales, disminuyendo el dolor (Enomoto *et al.*, 2019).

3. Tratamiento de la osteoartritis

3.1. Alternativas terapéuticas

A lo largo de la bibliografía de la clínica de pequeños animales, son diversos los fármacos que han sido utilizados para el manejo del dolor de la osteoartritis. Algunos ejemplos de tratamientos comúnmente administrados para tratar el dolor crónico son: AINE, gabapentina, distintos tipos de opioides, nutraceuticos y condroprotectores como coadyuvantes o cannabinoides, entre otros.

Los AINE son los fármacos administrados por excelencia para el tratamiento del dolor, independientemente de su origen. El meloxicam (inhibidor selectivo de la COX-2) es el único AINE indicado para administrar de forma crónica en la especie felina como tratamiento del dolor crónico de la enfermedad degenerativa articular. Sin embargo, a largo plazo en la especie felina existe el riesgo de la intoxicación a largo plazo, ya que en general, estos presentan una vida media superior a la de la especie canina y otras especies (González-Corrales *et al.*, 2020). Si no pudiera administrarse debido a las posibles patologías que presente el gato, podrá ser usado para tratar dolor crónico de osteoartritis la buprenorfina, aportando buena analgesia al paciente (Marino *et al.*, 2012). Otra alternativa al tratamiento del manejo del dolor crónico en osteoartritis en pequeños animales es la gabapentina, uno de los analgésicos no antiinflamatorios más utilizados (Salamanca & Vicente, 2021), ya que se trata de un análogo del GABA que modifica de forma voltaje dependiente los canales de calcio. Puede administrarse junto a otros analgésicos pero hay riesgo de hepatotoxicidad si se administra con otros fármacos que se metabolizan por esta misma vía hepática en la especie canina (Julio & Contenido, 2022). Actualmente, el cannabidiol es una alternativa novedosa que se usa cada vez con más frecuencia para el manejo de la osteoartritis y es que se trata de una sustancia derivada del cannabis que

se une al receptor CB2 en el sistema endocannabinoides encargado en los vertebrados de regular procesos como el dolor, ya que reduce la percepción del dolor (Julio & Contenido, 2022). Como coadyuvantes, los nutraceuticos como el condroitín favorecen la síntesis de glucosaminoglucanos responsables para la neoformación de cartílago articular pero no aportan analgesia por sí mismos (Julio & Contenido, 2022).

3.2. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales son inmunoglobulinas modificadas, es decir, unas proteínas que se unen a diversas sustancias orgánicas, dianas específicas, para ejercer una acción concreta. Cualquier anticuerpo está formado por una estructura común de 4 cadenas: 2 cadenas pesadas y 2 cadenas ligeras, que están unidas por puentes disulfuro, adoptando una forma de Y. Su función la ejercen porque los anticuerpos se unen a los extremos de los antígenos y, allí actúan. Sin embargo, la especificidad a la hora de actuar, tiene lugar porque se diferencian en la porción variable de la cadena ligera, pudiendo ser kappa (κ) o lambda (λ). La región variable de la cadena pesada también determina la especificidad de anticuerpos, así como la región constante que es determinada por el isotipo (IgG, IgM, IgA, IgD e IgE) (Martínez, 2022). Está demostrado que los anticuerpos monoclonales son muy efectivos para tratar diversas enfermedades, en la especie humana y en animales, y son producidos a partir de linfocitos B mediante técnicas como la ingeniería recombinante, para posteriormente fusionarse con un tipo de células neoplásicas de las células B y que se puedan reproducir *in vitro* de forma continua (Enomoto *et al.*, 2019).

Los anticuerpos monoclonales son anticuerpos monovalentes que son diseñados para unirse a diversas moléculas diana que forma específica, como citoquinas y otras células, consiguiendo mediante su unión el bloqueo de las mismas (Enomoto *et al.*, 2019). Los anti-

cuerpos monoclonales se desarrollaron en 1975 mediante la hibridación de linfocitos B con células plasmáticas tumorales de mieloma múltiple, ambas procedentes de ratón, que permite obtenerlos de forma ilimitada, pero hasta 1982 no se comenzaron a aplicar de forma terapéutica en medicina humana en el tratamiento del linfoma (García-Merino, 2011). Sin embargo, la producción de anticuerpos antimurinos en el paciente producía fenómenos de tolerancia y rechazo. Para evitarlos, una vez aislados estos anticuerpos, se “humanizaban”, con el fin de adaptarlos a la especie humana, ya que se consigue que sean menos inmunógenos (García-Merino, 2011; Martínez-Ortega, 2022).

Es importante destacar que el objetivo de cualquier anticuerpo monoclonal es evitar que se suprima la respuesta inmune o fisiológica del organismo en determinado lugar de acción o célula diana, bien sea actuando bloqueando los ligandos para que no se activen los receptores, bloqueando los receptores para que no se activen los ligandos, regulando a la baja el receptor para que produzcan a un nivel reducido, agotando células portadoras de antígenos para que se destruyan las células o induciendo la señalización en la superficie celular (Martínez-Ortega, 2022). Los anticuerpos monoclonales quiméricos son aquellos que se forman por la fusión de la región variable de un anticuerpo monoclonal de murino y la región constante de la inmunoglobulina de un anticuerpo humano, aunque posteriormente se ha conseguido producir anticuerpos monoclonales humanos que no presentan secuencias murinas, gracias a ratones transgénicos y a la tecnología de fagos (Enomoto *et al.* 2019).

En medicina veterinaria, el anticuerpo monoclonal que más años lleva en el mercado es lokivetmab o Cytopoint®, destinado al manejo del prurito estacional crónico en la especie canina, como tratamiento para la dermatitis alérgica y atópica que proporciona un alivio duradero de dicha patología inhibiendo la IL-31. Sin embargo, los recientes tratamientos comercializados

de anticuerpos monoclonales para el manejo del dolor el osteoartritis felina y canina, frunevetmab (Solensia®) y bedinvetmab (Librela®), respectivamente, actúan neutralizando e inhibiendo el FCN, porque se unen a la tropomiosina quinasa A (TrkA).

3.2.1. Farmacocinética

a) Absorción

La administración de Solensia® y Librela® se realiza de forma subcutánea, siendo las únicas reacciones adversas descritas en el gato prurito, alopecia y dermatitis (Solensia®, Zoetis); y en el perro, inflamación y calor en el lugar de la inyección (Librela®, Zoetis). No está descrita otra vía de administración de estos anticuerpos monoclonales, ya que si se administran vía oral, por ejemplo, al estar formulados a base de proteínas, serían destruidos a nivel gástrico.

b) Distribución

Se llevó a cabo un estudio laboratorio durante 6 meses en el que se administraba Solensia® a una dosis de entre 2,8-14 mg/kg a gatos adultos sanos cada 28 días. En el mismo, se obtuvieron un AUC y una C_{max} que fueron aumentando progresivamente, pero menos que en proporción a su dosis. Sin embargo, estos resultados fueron comparados con otro estudio laboratorio farmacocinético en el que, esta vez, se administraba Solensia® a una dosis de 3,0 mg/kg a gatos que sí que habían sido diagnosticados de osteoartritis, en el que se obtuvieron unos resultados en el que los niveles máximos del principio activo (frunevetmab) se observaron entre el día 3 y el día 7 desde la administración, siendo el t_{max} a los 6,2 días desde la administración. La biodisponibilidad resultante fue del 60% y la semivida del principio activo fue de unos 10 días (Solensia®, Zoetis). Según la dosis administrada como se indica en la ficha técnica, de 1-2,8 mg/kg, es decir, 1 vial (1 ml)

de 7 mg/ml por gato de 2,5 a 7 kg y 2 viales (2 ml) por gato de 7 a 14 kg, el estado estacionario se alcanzó en gatos diagnosticados de osteoartritis cuando se administró una segunda dosis (Solensia®, Zoetis).

Por otro lado, respecto a Librela®, se realizó un estudio laboratorio durante 6 meses en perros de raza Beagle adultos sanos a los que se administró bedinvetmab a una dosis entre 1-10 mg/kg cada 28 días, y los resultados obtenidos demostraron que el AUC y la C_{max} fueron aumentando en proporción a la dosis. Como ocurría en la especie felina, el estado estacionario se obtuvo una vez que se administró la segunda dosis. En otro estudio laboratorio en el que se administraba una dosis establecida de 0,5-1,0 mg/kg, es decir, las dosis clínicas que se administran en los pacientes, la C_{max} se obtuvo entre los 2 y los 7 días desde la administración, en concreto la t_{max} se obtuvo a los 5,6 días desde la administración. Además, la biodisponibilidad fue del 84% y la vida media de eliminación se obtuvo a los 12 días, y ascendía a 16 días en pacientes diagnosticados de osteoartritis (Librela®, Zoetis).

c) Metabolismo

Tanto en el caso de bedinvetmab como de frunvetmab, estos se degradan como proteínas endógenas, degradándose primero en péptidos de menor tamaño y posteriormente en aminoácidos gracias a las vías catabólicas del paciente. Es importante destacar que tampoco se metabolizan por las enzimas del citocromo P450, por lo que se podrá administrar con otros fármacos que sí actúan sobre esta vía induciéndola, inhibiéndola o siendo sustrato de la misma sin que existan interacción alguna (Librela® y Solensia®, Zoetis).

3.2.2. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales en la modulación del dolor

Es fundamental comprender cómo actúan bedinvetmab (Librela®) y frunvetmab (Solensia®)

en la modulación del dolor. Estos están dirigidos en ejercer su mecanismo de acción sobre el FCN. Ambos tratan de inhibir las células que median en la señalización del FCN, lo cual resulta primordial en el alivio y manejo del dolor resultante de la osteoartritis (Enomoto *et al.*, 2019).

El FCN es un factor para el crecimiento y desarrollo neuronal, sobre todo en los periodos prenatal y posnatal temprano, pero más tarde se descubrió que en los adultos tenía una función completamente diferente: modular la nocicepción, tanto en el dolor agudo como en dolor crónico. Es evidente que el FCN produce exacerbación de sensibilización de los nociceptores en la patología articular, por lo que, los estudios existentes en relación a estas nuevas terapias, han demostrado que el FCN está íntimamente relacionado con la osteoartritis y que su uso, permite una analgesia igual o mayor que los analgésicos convencionales. Aunque está demostrado que el FCN también ocasiona angiogénesis en las articulaciones con osteoartritis y podría inducir la formación de sinovitis, los efectos observados a nivel experimental, son mixtos, es decir, algunos demostraron disminuir la sinovitis, mientras que en otros concluyeron que solamente eran efectivos para bloquear el dolor y no para reducir la inflamación de la articulación (Enomoto *et al.*, 2019).

El dolor ocasionado por la osteoartritis está mediado por diversos factores como el FCN o las prostaglandinas. El primero es una proteína de señalización que se manifiesta cuando se produce un daño tisular. Así pues, el FCN se encuentra abundantemente en el líquido sinovial de una articulación con osteoartritis, con respecto a las articulaciones sanas o articulaciones con osteoartritis aguda. Es entonces cuando el FCN se une a los receptores TrkA, activando así las señales nociceptivas, debido a mediadores hiperalgésicos como las citocinas, y uniéndose a otras células inflamatorias, aumentando la sensibilidad de los estímulos dolorosos locales una vez que es internalizado y migrado al cuer-

po de la neurona. Es aquí donde se sensibilizan aún más los estímulos dolorosos, pero siendo una diana imprescindible para el tratamiento del dolor de osteoartritis. Gracias al tratamiento con anticuerpos monoclonales se consigue manejar el dolor de la osteoartritis producido por la hipersensibilidad central y periférica asociado a esta patología. Así pues, este tratamiento ejerce su acción mediante el bloqueo de la interacción ligando receptor, ya que el FCN es una citoquina reguladora del dolor inflamatorio y neuropático (Enomoto *et al.*, 2019).

MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo es una revisión bibliográfica realizada consultando una veintena artículos científicos basados en el tratamiento del dolor en las especies felina y canina mediante anticuerpos monoclonales, de los cuales fueron seleccionados solamente seis donde, en ellos, se comparan los resultados de los mismos frente a los pacientes tratados con analgésicos convencionales. De estos seis artículos, son utilizados cinco, puesto que el último artículo es una comparativa de dos de los artículos anteriores. Estos son los estudios utilizados para establecer resultados y establecer las conclusiones finales. Las bases de datos consultadas fueron Google Académico y Pubmed, además de obtener información de fármacos de CIMAVET y AEMA.

Los criterios para seleccionar los artículos científicos consultados para desarrollar este trabajo, han sido los siguientes:

- Artículos científicos en español e inglés.
- Estudios publicados en los últimos 10 años.
- Estudios realizados en la especie canina y felina que presentan signos de dolor crónico por osteoartritis.
- Artículos científicos que demuestren la eficacia y seguridad de los anticuerpos monoclonales.
- Artículos científicos que comparen eficacia del tratamiento del dolor crónico

mediante anticuerpos monoclonales frente a los analgésicos convencionales.

- Estudios que muestren efectos adversos de analgésicos convencionales.
- Estudios que muestren resultados completos a lo largo del tiempo.
- Estudios que comparen la eficacia del tratamiento del dolor crónico mediante anticuerpos monoclonales en animales diagnosticados de osteoartritis frente a animales no diagnosticados de dicha enfermedad.

Sin embargo, también se excluyeron artículos científicos que no validaron resultados y aquellos que no administraron un tratamiento de forma continuada.

RESULTADOS

Características de los artículos

En este trabajo, se han incluido 5 estudios: 3 realizados en la especie felina y 2 realizados en la especie canina, en los que se estudia la seguridad del fármaco y la eficacia para el manejo del dolor crónico comparando grupos a los que se ha administrado el fármaco y grupos placebo (Tablas 1 y 2).

Respecto a frunvetmab, (Tabla 1) en el estudio realizado por Gruen *et al.* (2016) incluían gatos que presentaban reducción de su actividad y movilidad como consecuencia de la osteoartritis, presencia de dolor cuando se examinan al menos 2 articulaciones, gatos con más de 1 año y 1 kg de peso, gatos examinados por el mismo veterinario. Por otro lado, se excluyen aquellos pacientes felinos que estén diagnosticados de enfermedades infecciosas y que padezcan de afecciones inmunitarias, cardíacas, neoplásicas, renales con IRIS 3 y 4, urinarias, hipertiroideas y diabetogénicas.

El estudio realizado por Gruen *et al.* (2021) incluye también pacientes sin importar la raza ni el sexo pero, en este caso, mayores de 6 meses y de 2,5 kg de peso y que no sean hembras

Tabla 1. Características de los artículos de la revisión bibliográfica relativos a frunevetmab.

Artículo	Característica de la muestra	Características del estudio y conclusiones
Gruen <i>et al.</i> (2016)	Estudio: 34 gatos: 11 gatos (placebo) y 23 gatos (anti-FCN).	El 83% detectó disminución de dolor. - RR.AA.: dermatológicas y empeoramiento de patologías existentes como ERC.
Gruen <i>et al.</i> (2021)	Estudio en 275 gatos: 93 gatos (placebo) y 182 gatos (anti-FCN).	- Dosis: 1-2,8 mg/kg. - Revaluados los días 28, 56 y 84. - Reacciones dermatológicas. - Mejoría de signos clínicos en día 28, y mejoría progresiva en los días 56 y 84. - Empeoramiento de signos clínicos en día 60 desde la última administración.
Gruen <i>et al.</i> (2021): seguridad	Estudio: 126 gatos: 41 gatos (placebo) y 126 gatos (anti-FCN).	- RR.AA.: afecciones dermatológicas principalmente y emesis, ER o RR.AA. graves no asociadas al estudio. No interacciones con otros fármacos.

gestantes ni lactantes y que tampoco hayan sido tratados con anticuerpos monoclonales previamente. Igualmente se incluían pacientes con signos de osteoartritis con signos radiográficos en un plazo máximo de los 12 meses previos, pero con buena salud general sin patologías orgánicas diagnosticadas como enfermedades neurológicas, salvo enfermedad renal con IRIS 1 y 2. Sin embargo, quedan excluidos para evitar alteraciones en los resultados, pacientes que en los 7 días previos hayan sido vacunados o tratados con AINE, tramadol, amantadina y antidepresivos tricíclicos y, pacientes que hayan sido tratados en los 45 días previos al inicio del estudio con gabapentina y nutracéuticos orales. Con respecto al estudio realizado por Gruen *et al.* (2021) relativo a la seguridad del fármaco, se realizó de forma aleatoria y comparando un grupo placebo con 3 grupos tratados con anticuerpos monoclonales, y los requisitos de inclusión y exclusión de los pacientes fueron los mismos que en el estudio anterior.

Respecto a bedinvetmab (Tabla 2), según el estudio realizado por Corral *et al.* (2021), los perros participantes en el estudio tenían más de

12 meses y con signos clínicos y radiográficos de osteoartritis sin signos de enfermedad presentes, pero al igual que ocurría con la especie felina, se excluyen del estudio animales que no hayan sido tratados con anticuerpos monoclonales 30 días antes del comienzo del mismo, gestantes, lactantes y pacientes con afecciones neurológicas.

En cuanto al estudio realizado por Krautmann *et al.* (2021), se incluyeron perros Beagles de 10 a 12 meses de edad, mayores de 5 kg de peso y sanos sin patologías neurológicas ni generales y se dividieron en 3 grupos. Sin embargo, también hay un estudio realizado por Kronenberger (2023) en el que se compara la efectividad y seguridad del tratamiento en perros con dolor crónico por osteoartritis, comparando los 2 estudios anteriores con el fin de decidir si administrar o no Bedinvetmab a un perro de 12 años con osteoartritis, ya que el propietario está preocupado por los efectos adversos. Este estudio no será incluido en esta revisión bibliográfica ya que no aporta más resultados ni conclusiones que las de los 2 artículos de Corral *et al.* (2021) y Krautmann *et al.* (2021).

Tabla 2. Características de los artículos de la revisión bibliográfica relativos a bedinvetmab.

Artículo	Característica de la muestra	Características del estudio y conclusiones
Corral <i>et al.</i> (2021)	Estudio: 287 perros: 146 perros (placebo) y 141 perros (anti-FCN).	- Anti-FCN: 43,5% mejoraron signos clínicos. - Placebo: 16,9% mejoraron signos clínicos. - RR.AA. placebo (26 perros): dolor articular. - RR.AA. anti-FCN (41 perros): reacciones locales en el lugar de inyección.
Krautmann <i>et al.</i> (2021)	Estudio: 32 perros	3 estudios doble ciego. RR.AA.: hinchazón leve en lugar de inyección

Resultados obtenidos de los artículos

Respecto al estudio realizado por Gruen *et al.* (2016), este fue el primero realizado en gatos para observar los efectos tras la administración de un anti-FCN, y fue realizado de forma aleatorizada y doble ciego en 12 gatos placebo en cada uno de los tres grupos. Se realizó el estudio con 34 gatos finalmente y no hubo diferencias significativas relativas al sexo, edad, peso o condición corporal entre los 11 gatos inoculados con placebo o los 23 gatos inoculados con anti-FCN, de los cuales 11 gatos fueron inoculados con una dosis de 0,4 mg/kg y a 12 gatos se les administró 0,8 mg/kg. Todos ellos participaron en los estudios de seguridad del fármaco. Así pues, se pudo observar que hubo mejoría en los grupos inoculados con el anti-FCN con respecto al grupo placebo, principalmente en el día 35, ya que el 83% pudo observar que su gato sufría ahora y en las últimas semanas menos dolor debido a la osteoartritis. Con respecto a la seguridad de este estudio, no hubo ninguna alergia notificada y solo 6 gatos presentaron efectos adversos tales como empeoramiento del asma felino preexistente, elevación de la creatinina o empeoramiento de la enfermedad renal crónica preexistente con IRIS 2, vómitos o afecciones dermatológicas (Tabla1).

Posteriormente se realizó otro estudio con las dosis comercializadas del fármaco, llevado a cabo por Gruen *et al.* (2021), donde se admi-

nistraron a los gatos participantes en el estudio un vial de 1 mL a los menores de 7 kg y 2 viales de 1 mL a los mayores de 7 kg, para alcanzar una dosis de 1,0 a 2,8 mg/kg en los pacientes, que fueron reinoculados los días 28, 56 y 84, es decir cada 28 días (Tabla 1). Se evaluaron inicialmente 382 gatos y 275 de ellos recibieron un tratamiento al menos, ya que 182 fueron inoculados vía SC con frunevetmab y 93 de ellos con placebo. De los 275 gatos, 8 de los inoculados con frunevetmab fueron excluidos del estudio porque 3 presentaron efectos adversos, 2 presentaron desviaciones significativas en el protocolo y otro fue excluido por otras causas; mientras que, de los administrados con placebo, 2 presentaron también desviaciones significativas en el protocolo de estudio. Respecto a la evaluación de los pacientes, se observó mejoría significativa en los gatos inoculados con frunevetmab en comparación con el grupo placebo, principalmente en los días 28, reduciéndose progresivamente en los días 56 y 84.

Respecto a las reacciones adversas notificadas, hubo más notificaciones en gatos inoculados con frunevetmab (354 reacciones adversas en 158 gatos) que con placebo (45 reacciones adversas en 93 gatos), de los cuales las afecciones dermatológicas como dermatitis, prurito, alopecia o infecciones bacterianas eran las más frecuentes pero en la mayoría de los casos se resolvían con antimicrobianos y antiinflamatorios tópicos (los cuales fueron retirados del estudio),

y el resto no fueron tratados y respondieron espontáneamente. Las reacciones adversas digestivas también se notificaron con frecuencia. Fueron notificados 2 gatos con bultos (diagnosticados de lipomas posteriormente) y 7 de los 182 tratados con frunevetmab, presentaron reacciones adversas notificadas como graves, aunque poco frecuentes y fueron retirados del estudio. Hubo ciertos diagnósticos posteriores a la inoculación con frunevetmab, como una infección del tracto urinario, una cardiomiopatía hipertrófica, dos neoplasias o una enfermedad renal crónica, pero se consideraron poco probables como consecuencia del estudio. A los 60 días de la última inyección, sí se notificaron empeoramiento de los signos de osteoartritis en 39 de los 162 gatos inoculados con frunevetmab que terminaron el estudio y 12 de los 81 inoculados con placebo.

Por otro lado (Tabla 1), en el estudio realizado por Gruen *et al.* (2021) fue destinado a conocer la seguridad y eficacia del fármaco. El estudio se realizó en 126 gatos, de los cuales a 85 se les administró frunevetmab (9 de ellos no terminaron el estudio) y a 41 (3 de ellos no terminaron el estudio) se les administró placebo. Se notificaron 122 reacciones adversas en 67 gatos, que estaban divididos en 3 grupos: los que se inocularon con una dosis SC y otra IV (30 gatos), los que se inocularon con dos dosis SC (21 gatos) y los del grupo placebo (16 gatos). Respecto a los efectos adversos más notificados, la emesis se notificó más en los pacientes placebo, la insuficiencia renal se notificó más en los pacientes que se les administró dos dosis SC y las afecciones dermatológicas se notificaron más en pacientes que recibieron Frunevetmab primero vía SC y después vía IV. Se notificaron 3 reacciones adversas graves en 3 gatos y 2 de ellos fallecieron como consecuencia de una anemia hemolítica inmunomediada preexistente y una endocarditis como hallazgo de necropsia repentinamente. No obstante, frunevetmab fue administrado junto a otros fármacos como parasiticidas o antimicrobianos, sin

mostrar interacciones y, en ninguno de los 3 estudios anteriores se observó variaciones de eficacia dependiendo del peso, edad o el sexo en el tratamiento con frunevetmab.

Respecto al estudio realizado por Corral *et al.* (2021), este fue realizado en dos fases: una aleatorizada y doble ciego donde algunos eran tratados con placebo; y una comparativa abierta donde se controlaban los 6 meses posteriores (Tabla 2). En el estudio participaron finalmente 287 perros, de los que 146 eran placebo y 141 fueron tratados con bedinvetmab. De estos, 22 perros requirieron un tratamiento extra por empeoramiento de los signos de osteoartritis (19 del grupo placebo y 3 del grupo bedinvetmab), a los que hubo que administrar antiinflamatorios, pero no hubo interacciones entre los fármacos. Según la percepción de los propietarios, el 43,5% de los tratados con bedinvetmab mejoraron los signos clínicos (el día 42 desde la segunda administración), frente al 16,9% del grupo placebo. También refieren una mejora en la calidad de vida en los meses de seguimiento posteriores. Respecto a la seguridad del fármaco, 41 perros del grupo al que se le administra bedinvetmab y 26 perros del grupo placebo, notificaron reacciones adversas. El 15,1% de los perros placebo notificaron dolor articular frente al 2,1% del grupo inoculado con bedinvetmab. También se notificaron ciertas reacciones locales en el lugar de la inyección. 2 perros fallecieron durante el estudio (1 del grupo placebo por linfoma y 1 del grupo de Bedinvetmab por pancreatitis), pero en ningún caso pudo asociarse estas patologías a la administración del fármaco.

Por otro lado, en el estudio realizado por Krautmann *et al.* (2021), participaron 32 perros y se realizaron 3 estudios doble ciego para obtener conclusiones (Tabla 2). En el primero, se administró bedinvetmab a dosis diferentes a 3 grupos (1 mg/kg, 3 mg/kg, 10 mg/kg vía SC) y otro grupo fue placebo. En el segundo, dos grupos recibieron respectivamente 0,1 mg de metaloproteína (KLH) IM seguido de 1 mg/kg

de bedinvetmab SC y 1 mg de metaloproteína seguido de una inyección de solución salina IM. En el estudio 3, a 2 grupos se les inyectó solución salina SC y otros dos grupos recibieron 1 mg/kg de bedinvetmab seguido de otra inyección de solución salina o carprofeno. Los únicos efectos adversos en todos los estudios fueron la hinchazón leve en el lugar de la inyección, sin hallazgos nuevos a los preexistentes antes de comenzar el estudio. Así pues, tampoco progresaron los hallazgos radiográficos respecto a los que había antes de comenzar el estudio.

DISCUSIÓN

En el estudio realizado por Gruen *et al.* (2016), se observa una mejora significativa de la actividad física de los pacientes inoculados con anti-FCN frente a los inoculados con placebo, por lo que se considera una disminución del dolor crónico en los gatos. En él se observa que una sola inoculación produce aumentos de actividad igual o superiores que en los gatos a los que se administra 0,035 mg/kg de meloxicam durante 3 semanas, y los efectos adversos son considerablemente menores (Tabla 3). No obstante, en el estudio realizado por Gruen *et al.* (2021) relativo a la seguridad del fármaco donde se administran 2 dosis separadas de 28 días, se observa una mejoría significativa del manejo del dolor frente los AINE (con mejoras del 8,5% del grupo inoculado con frunvetmab frente al grupo placebo, en comparación al 3,5% de mejoría del meloxicam y el 5% del robenacoxib) o gabapentina, donde se muestran pocos cambios o ligeros aumentos en la actividad del animal, mientras que en el grupo placebo disminuye considerablemente (Tabla 1). A pesar de las reacciones dermatológicas notificadas, aún es necesario seguir investigando el porqué se producen, ya que en ningún caso se produjeron en el lugar de inyección. Lo mismo ocurre con las afecciones renales, puesto que a pesar de que los estudios no concluyen que la administración de frunvetmab afecte a la

funcionalidad renal (Tabla 1), es necesario continuar investigando el efecto de este en estudios mayores posteriormente.

En el estudio realizado por Gruen *et al.* (2021), donde frunvetmab es administrado 3 veces en intervalos de 28 días y a dosis entre 1 y 2,8 mg/kg vía subcutánea, apareció una eficacia notablemente superior al placebo, de 66,7%, 75,91% y 76,47% en los días 28, 56 y 84 respectivamente en los inoculados con frunvetmab frente al rango de 52% a 68% demostrado en el grupo placebo en el mismo rango de días (Tabla 3). Sin embargo, la fuerza del efecto placebo es considerablemente más grande que en estudios similares realizados en la especie canina, posiblemente debido por la mayor duración y tamaño del estudio o por unas altas expectativas por parte del propietario haciendo que se pasen por alto ciertos signos clínicos de osteoartritis aún presentes.

Si realizamos una comparación de eficacia del estudio de Corral *et al.* (2021) donde el 43,5% de los perros a los que se administra bedinvetmab obtienen resultados positivos (Tabla 3), con el 48,1% de los perros que obtienen mejoría tras administrarles grapiprant en el estudio realizado por Rausch-Derra *et al.* (2016) o con el estudio realizado por Brown *et al.* (2013) donde se obtiene una tasa de éxito en el 45,6% de los perros, es cierto que los resultados de eficacia son similares. Sin embargo, la administración diaria de AINE a largo plazo puede ser complicada para los propietarios, además de que no todos los perros toleran bien los AINE de forma crónica a nivel gastrointestinal. Con respecto al estudio realizado por Krautmann *et al.* (2021), de nuevo se demuestra que es bien tolerado en perros sanos (Tabla 3), pero que se deben tener precauciones con su administración junto con AINE a largo plazo debido a los hallazgos en los estudios en la especie humana. Sin embargo, la administración de AINE a corto plazo, se demostró en el estudio 3 que no ocasiona un avance rápido de osteoartritis en la especie canina.

Tabla 3. Resultados relativos a los artículos de la revisión bibliográfica.

Discusión	
Especie	Resultados
Especie felina	<p>Gruen <i>et al.</i> (2016): mejora actividad física en grupo anti-FCN igual o superior a los tratados con meloxicam 0,035 mg/kg durante 3 semanas.</p> <p>Gruen <i>et al.</i> (2021): eficacia superior al grupo placebo en días 28, 56 y 84.</p> <p>Gruen <i>et al.</i> (2021) de seguridad del fármaco: seguridad y efectividad superior a los pacientes tratados con meloxicam o robenacoxib.</p> <p>Efecto placebo mayor en la especie felina que en la especie canina.</p>
Especie canina	<p>Corral <i>et al.</i> (2021): 43,5% de mejoría frente al 48,1% de la mejoría obtenida con Grapiprant.</p> <p>Eficacia similar pero muchos menos efectos adversos.</p> <p>Krautmann <i>et al.</i> (2021): evitar administración de anti-FCN con AINE por hallazgos demostrados en medicina humana, aunque no demostrados en veterinaria.</p>

CONCLUSIÓN

La base del manejo de la osteoartritis es el manejo del dolor para aportar calidad de vida al paciente. Es muy importante conocer cómo se transmite el dolor en esta patología para poder abordarlo de la manera más efectiva y con las menores reacciones adversas posibles. Por ello, deben conocerse todas las alternativas posibles para manejar este dolor crónico. Los estudios anteriores demuestran que a partir de una segunda inyección de un anticuerpo monoclonal (frunevetmab o bendinvetmab) al mes de la primera administración, mejora considerablemente la movilidad de los pacientes. Aunque el efecto analgésico alcanzado es similar a la administración de otros analgésicos convencionales como AINE, gabapentina o grapiprant, los anticuerpos monoclonales carecen de efectos adversos graves y la vía de administración es más cómoda. Además, conviene evitar la administración de AINE a lar-

go plazo junto con anticuerpos monoclonales anti-FCN por evidencias de aceleración de la enfermedad degenerativa articular en la especie humana, pero no demostrada en estudios en Medicina Veterinaria.

REFERENCIAS

- Adams BL, Guo W, Gors RT, & Knopp KL. (2016). Pharmacological interrogation of a rodent forced ambulation model: leveraging gait impairment as a measure of pain behavior pre-clinically. *Osteoarthritis Cartilage*, 24: 1928–1939. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2016.05.022>
- Corral, MJ, Moyaert, H., Fernandes, T., Escalada, M., Tena, JKS, Walters, RR, & Stegemann, MR (2021). A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Veterinary*

- Anaesthesia and Analgesia, 48 (6), 943-955. <https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.001>
3. Enomoto M., Mantyh P.W., Murrell J, Innes J.F. & Lascelles BDX. (2019). *Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats*. *Veterinary Record*, 184 (1), 23-23. <https://doi.org/10.1136/vr.104590>
 4. García Merino, A. (2011). Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología*. 26(5): 301-306. doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005
 5. González-Corrales, D., Monge-Quirós, T., & Alfaro-Mora, R. (2020). Efectos adversos relacionados al uso de AINEs en el manejo de osteoartritis felina y canina. *Revista Colombiana De Ciencia Animal - RECIA*, 13(1), e781. <https://doi.org/10.24188/recia.v13.n1.2021.781>
 6. Gruen, ME, Myers, JA y Lascelles, BDX (2021). Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 610028. DOI: 10.3389/fvets.2021.610028
 7. Gruen, ME, Myers, JA, Tena, JKS, Becskei, C., Cleaver, DM y Lascelles, BDX (2021). Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 35 (6), 2752-2762. DOI:10.1111/jvim.16291
 8. Gruen, ME, Thomson, AE, Griffith, EH, Paradise, H., Gearing, DP y Lascelles, BDX (2016). A Feline-Specific Anti-Nerve Growth Factor Antibody Improves Mobility in Cats with Degenerative Joint Disease-Associated Pain: A Pilot Proof of Concept Study. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30 (4), 1138-1148. DOI: 10.1111/jvim.13972
 9. Julio Bermúdez, E. y Contento Moreno, M. C. (2022). Generalidades sobre osteoartrosis (OA) canina [Tesis de pregrado, Universidad Cooperativa de Colombia]. Repositorio Institucional Universidad Cooperativa de Colombia. Villavicencio. <https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/46930> (Última consulta: 23/02/2023).
 10. Kronenberger, K. (2023). In dogs diagnosed with osteoarthritis, how safe and effective is long-term treatment with bedinvetmab in providing analgesia? *Veterinary Evidence*, 8 (1). <https://doi.org/10.18849/ve.v8i1.598> (Última consulta: 23/02/2023).
 11. Lascelles, B. D., Henry, J. B., 3rd, Brown, J., Robertson, I., Sumrell, A. T., Simpson, W., Wheeler, S., Hansen, B. D., Zamprogno, H., Freire, M., & Pease, A. (2010). Cross-sectional study of the prevalence of radiographic degenerative joint disease in domesticated cats. *Veterinary surgery : VS*, 39(5), 535-544. <https://doi.org/10.1111/j.1532-950X.2010.00708.x>
 12. Marino, F. D., & Rodríguez, S. I. C. (2012). Manejo del dolor en el gato. *Argos: Informativo Veterinario*, (143), 44-46. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7329786> (Última consulta: 22/02/2023).
 13. Martínez Ortega, Antonio. (2022). Nuevas aplicaciones analíticas para la caracterización de medicamentos basados en anticuerpos monoclonales. estudios de estabilidad en el tiempo en condiciones hospitalarias. Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales. ISBN: 978-84-1117-260-8. URI: Recuperado de: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/73619> y file:///C:/Users/Carlos/Downloads/62827(1).pdf (Última consulta: 16/03/2023).
 14. Moreno, C., & Prada, D. M. (2004). Fisiopatología del dolor clínico. *Guía neurológica*, 3, 9-21. <http://acnweb.org/guia/g3cap2.pdf>
 15. Salamanca, M. A. C., & Vicente, C. S. Tratamiento del dolor crónico felino, ¿qué hay y qué habrá?. Recuperado de: <https://axoncomunicacion.net/tratamiento-del-dolor-cronico-felino-que-hay-y-que-habra/> (Última consulta: 16/03/2023).