



Facultad de Veterinaria  
**Universidad** Zaragoza



# Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Terapia biológica en el tratamiento de la osteoartritis

Biological therapy in the treatment of osteoarthritis

Autor/es

Maialen Cortajarena Llorente

Director/es

María Jesús Muñoz Gonzalvo  
Ana Rosa Abadía Valle

Facultad de Veterinaria

2021-2022

---

## ÍNDICE

1. Resumen.....	1
2. Abstract .....	1
3. Introducción.....	2
4. Justificación y objetivos.....	3
5. Metodología .....	3
6. Resultados y discusión .....	5
6.1. Cartílago articular .....	5
6.2. Cartílago afectado por osteoartritis .....	6
6.3. Osteoartritis .....	6
6.4. Tratamientos farmacológicos habituales .....	8
6.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos.....	9
6.4.2. Corticosteroides .....	11
6.4.3. Opiáceos.....	12
6.5. Anticuerpos monoclonales .....	12
6.6. Factor de crecimiento nervioso .....	14
6.7. Anticuerpos monoclonales anti-NGF.....	15
6.8. Mecanismo de acción de los anticuerpos anti-NGF en el dolor asociado a osteoartritis	16
6.9. Librela .....	18
6.9.1. Estudio 1 Librela .....	18
6.9.2. Estudio 2 Librela .....	20
6.10. Solensia.....	21
6.10.1. Estudio Solensia.....	22
6.11. Comparación del anticuerpo anti-NGF con los tratamientos habituales .....	23
7. Conclusión .....	27
8. Conclusion .....	28
9. Valoración personal .....	29
10. Referencias bibliográficas.....	30

## 1. Resumen

La osteoartritis es una enfermedad degenerativa articular que afecta a la calidad de vida de los animales. Debido a sus características, los pacientes que sufren esta enfermedad requieren un tratamiento sintomático de por vida. Actualmente, los medicamentos más utilizados para ello actúan en diferentes puntos de la cascada del ácido araquidónico, produciendo una disminución del dolor, sin embargo, producen una serie de efectos secundarios sobre el animal. Diferentes estudios han demostrado que el dolor producido en la osteoartritis lo desencadena el factor de crecimiento nervioso (NGF), una proteína que liberan los tejidos periféricos cuando se produce un estímulo nocivo. En vista de la inseguridad de los tratamientos habituales frente a esta enfermedad se ha desarrollado una nueva terapia biológica que consiste en la administración de anticuerpos monoclonales anti-NGF. El objetivo de esta nueva terapia biológica es aumentar la eficacia del tratamiento y disminuir los efectos adversos producidos por los tratamientos habituales. Numerosos estudios han demostrado que este nuevo medicamento a base de anticuerpos anti-NGF mejora la calidad de vida de los pacientes ya que es más eficaz frente al dolor que el resto de los medicamentos que existen frente a la enfermedad degenerativa articular, y al actuar directamente bloqueando el factor de crecimiento nervioso, no produce efectos adversos sobre el animal.

## 2. Abstract

Osteoarthritis is a degenerative joint disease that affects the quality of life of animals. Due to its characteristics, patients suffering from this disease require lifelong symptomatic treatment. Nowadays, the most commonly used drugs act at different points of the arachidonic acid cascade, producing a decrease in pain, however, they produce a number of side effects on the animal. Several studies have shown that the pain produced in osteoarthritis is triggered by nerve growth factor (NGF), which is a protein released by peripheral tissues when a damaging stimulus is produced. Because of the insecurity of the current treatments for this disease, a new biological therapy has been developed which consists in administering anti-NGF monoclonal antibodies. The purpose of this new biological therapy is to increase the efficacy of the treatment and to reduce the side effects produced by the standard treatments. A number of studies have revealed that this new drug based on anti-NGF antibodies improves the quality of life of patients as it is more efficient against pain than the other existing drugs for degenerative joint disease, and as it acts directly by blocking the nerve growth factor, it has no adverse effects on the animal.

### 3. Introducción

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa articular, que como su propio nombre indica, afecta a las articulaciones de manera crónica e irreversible. La enfermedad degenerativa articular produce un deterioro del cartílago articular, engrosamiento de la capsula articular y cambios en la membrana sinovial; esto causa dolor, inflamación y movilidad limitada disminuyendo la calidad de vida de nuestras mascotas. Las articulaciones que se ven más afectadas son el codo, la rodilla y la cadera. Esta degeneración se puede producir por causas secundarias como un traumatismo, una inflamación, obesidad, o puede producirse por una predisposición genética o por la edad avanzada. (Villatoro, Fernández y Becerra, 2018)

La osteoartritis cada vez es más frecuente en las especies canina y felina, y está afecta a la mayoría de los perros adultos y de edad avanzada. Esta enfermedad también se observa en animales jóvenes, aunque en menor porcentaje. El tratamiento más frecuente es la administración de antiinflamatorios no esteroideos para reducir la inflamación articular y así disminuir el dolor, pero este tratamiento en la mayoría de los pacientes no es efectivo si se utiliza como monoterapia y además están asociados a efectos secundarios como úlceras gastrointestinales, afección renal y hepatotoxicidad. La OA es una enfermedad incurable en la que únicamente se puede realizar tratamiento sintomático, pero al ser una enfermedad crónica pueden aparecer efectos secundarios debido a la administración prolongada de fármacos, por ello se han investigado nuevas terapias que prevengan los síntomas asociados a la OA, pero sin producir efectos adversos en el animal. (Enomoto, et al., 2018)

La nueva terapia biológica para tratar la OA se basa en anticuerpos monoclonales anti-NGF (bedinvetmab y frunevetmab). Estos anticuerpos monoclonales alivian el dolor provocado por la OA ya que bloquean el factor de crecimiento nervioso (NGF). Los tejidos periféricos liberan el factor de crecimiento nervioso cuando hay un estímulo nocivo, por ejemplo, las concentraciones de este factor aumentan en la piel cuando hay una respuesta inflamatoria. El NGF es clave en la mediación del dolor, ya que sensibiliza nociceptores cuando hay un dolor crónico como en la OA. El NGF libera mediadores inflamatorios y hace que aumente la expresión de neurotransmisores provocando inflamación de las articulaciones y en consecuencia dolor. El NGF se une al receptor tropomiosina quinasa A, formándose el complejo NGF/TrkA el cual desencadena las señales y aumenta los estímulos dolorosos. Una terapia eficaz contra el dolor debe evitar la activación de la TrkA por el NGF, esto puede lograrse mediante agentes que

eliminen el NGF libre, mediante moléculas que impidan la unión NGF a la TrkA o por moléculas que impidan la activación de la TrkA. (Hefti, et al., 2005; Enomoto, et al., 2018)

Esta nueva terapia biológica es muy innovadora ya que, bloqueando el factor de crecimiento nervioso y evitando la activación de la TrkA, eliminamos el dolor en la OA y los efectos secundarios que pueden aparecer en los tratamientos farmacológicos habituales. El bloqueo del factor de crecimiento nervioso se realiza mediante la administración de anticuerpos monoclonales anti-NGF, estos impiden la unión entre el NGF y la tropomiosina quinasa A evitando así la activación de esta y en consecuencia bloqueando las señales y los estímulos dolorosos locales. (Hefti, et al., 2005)

## 4. Justificación y objetivos

Actualmente, la osteoartritis afecta al 90% de los perros mayores de 5 años y a un 40% de los gatos. Al ser una enfermedad crónica hay que tratarla de por vida, y el problema que hay es que los fármacos habituales producen efectos secundarios al utilizarlos a largo plazo. Debido a esto se necesitan nuevas terapias que no produzcan efectos secundarios y que sean más eficaces como la que se detalla en este trabajo de fin de grado. (Enomoto, et al., 2018)

El objetivo principal de este trabajo consiste en recopilar la información existente sobre la nueva terapia biológica como tratamiento en la osteoartritis canina y felina. Para lograr el objetivo principal, se han establecido los siguientes objetivos secundarios:

- Revisar estudios científicos existentes sobre la osteoartritis y su tratamiento habitual en la especie canina y felina.
- Revisar estudios científicos existentes sobre los fármacos bedinvetmab y frunevetmab (terapia biológica anti-NGF).
- Comparar los tratamientos habituales con la nueva terapia biológica.

## 5. Metodología

La metodología de este Trabajo de Fin de Grado es una revisión bibliográfica, esta se ha basado en la búsqueda y recopilación de información de artículos científicos, libros y revistas. La revisión bibliográfica se ha llevado a cabo mediante una búsqueda sistemática de información en bases de datos como AlcorZe, PubMed Web of Science, Google Académico y Science Direct.

También se ha obtenido información de páginas web como CimaVet (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) y EMA (European Medicines Agency).

Los anticuerpos monoclonales anti-NGF como tratamiento para la OA es una nueva terapia biológica que lleva muy pocos años utilizándose, por ello para la búsqueda de información se han tenido en cuenta publicaciones muy recientes, la mayoría de los artículos son del año 2018-2022.

Se ha realizado un análisis exhaustivo buscando por palabra clave en las diferentes bases de datos. Las palabras clave utilizadas en la búsqueda han sido: osteoarthritis, bedinvetmab, frunevetmab, monoclonal antibody, factor de crecimiento nervioso.

En el apartado bibliografía se ha utilizado el método Harvard para hacer referencia a las fuentes de información consultadas para la realización de este trabajo.

## 6. Resultados y discusión

### 6.1. Cartílago articular

El cartílago articular es un tejido conectivo avascular y aneural, no tiene innervación, ni vasos sanguíneos ni linfáticos, que recubre los huesos de las articulaciones. Sus funciones se basan en proporcionar una superficie lisa y lubricada para poder absorber los impactos y soportar las fuerzas de cizallamiento y fricción. La matriz extracelular del cartílago articular está compuesta principalmente por proteoglicanos, que están dispuestos en una red de fibras de colágeno y por una gran cantidad de agua; estos componentes proporcionan al cartílago articular las anteriores funciones descritas. (Martell-Pelletier et al., 2008; Carballo, et al., 2017)

El cartílago articular absorbe y disipa las cargas que se originan en el movimiento de la articulación, permitiendo que no se desgaste, al no haber fricción. El cartílago apenas tiene células, la pequeña población de células que contiene son condrocitos que se encargan de la síntesis y el mantenimiento de la matriz extracelular. También tienen autorrenovación, pero esta es muy limitada, por lo que una vez dañada la articulación es muy difícil que pueda recuperarse. (Martell-Pelletier et al., 2008; Villatoro, Fernández y Becerra, 2018)

Según Villatoro, Fernández y Becerra (2018) el cartílago articular hialino está compuesto por diferentes componentes:

- Agua en un 75%, este porcentaje aumenta en los procesos degenerativos y con la edad.
- Colágeno tipo I y tipo II en un 15%, la función de este es dar resistencia a las fuerzas de tensión.
- Proteoglicanos en un 10%, se encargan de la resistencia a la elasticidad.
- Condrocitos en un 5%, responsables de producir el colágeno, proteoglicanos y proteínas.

La matriz extracelular del cartílago está compuesta por macromoléculas, principalmente por colágeno y proteoglicanos. Estas macromoléculas están muy ordenadas desde la superficie del cartílago hasta la capa más profunda. El cartílago presenta cuatro zonas, cada una de ellas con funciones diferentes: zona I o superficial, zona II o transición, zona III o profunda o radial y zona IV o calcificada. Entre las tres primeras zonas no hay un límite claro. Las zonas se diferencian en la forma de los condrocitos y en la disposición de las fibras de colágeno. En la zona I las fibras de colágeno se disponen de forma paralela a la superficie articular, en la zona II las fibras se disponen aleatoriamente, en la zona III se encuentran perpendiculares a la superficie

y en la zona IV el cartílago se fusiona con la cortical articular ósea. (Martell-Pelletier et al., 2008; Villatoro, Fernández y Becerra, 2018)

## 6.2. Cartílago afectado por osteoartritis

La osteoartritis (OA) se caracteriza por la degradación y pérdida del cartílago articular, cambios óseos hipertróficos con formación de osteofitos, remodelación del hueso subcondral y, en la fase clínica de la enfermedad, una inflamación crónica de la membrana sinovial. Cuando los condrocitos son incapaces de mantener el equilibrio homeostático entre la síntesis y la degradación de la matriz es cuando empieza a destruirse el cartílago articular. A medida que avanza la OA el proceso de degradación lleva a una pérdida progresiva del cartílago y destrucción del hueso. En la fase clínica de la enfermedad hay una reacción inflamatoria que afecta a la membrana sinovial, esto favorece la síntesis de mediadores inflamatorios que repercuten en la homeostasis de la matriz del cartílago al alterar el metabolismo de los condrocitos. (Martell-Pelletier et al., 2008)

## 6.3. Osteoartritis

La osteoartritis (OA), también llamada artrosis (termino derivado de medicina humana) o enfermedad degenerativa articular (cuando hay OA y deterioro degenerativo de las articulaciones no sinoviales), es la causa más común de dolor crónico del aparato locomotor de las especies canina y felina. Un 20% de los perros de 1 año, un 90% de los perros de más de 5 años y un 40% de los gatos están afectados por la osteoartritis, esto produce un descenso en su calidad de vida. (Enomoto, et al., 2018)

La enfermedad degenerativa articular, tal como su nombre indica, es un proceso degenerativo crónico e irreversible, el cual es de progresión lenta y se caracteriza por producir cambios estructurales en toda la articulación. Produce daños en el cartílago articular, hueso subcondral, líquido sinovial, membrana sinovial y en los tejidos blandos que rodean la articulación, además de la formación de osteofitos. En el caso de la especie canina afecta principalmente a las articulaciones del codo, la cadera y la rodilla, en cambio en la especie felina afecta principalmente a las articulaciones anteriormente descritas y además al tarso. (Enomoto, et al., 2018; Villatoro, Fernández y Becerra, 2018)

La osteoartritis puede aparecer de forma primaria o secundaria. La mayoría se producen de forma secundaria a una enfermedad ortopédica como la displasia de cadera, displasia de hombro, enfermedad del ligamento cruzado anterior y dislocación rotuliana; otros factores

secundarios que pueden producir OA son la obesidad y la dieta. En menor medida la OA se produce de forma primaria debido a la predisposición genética y a la edad avanzada. (American College of Veterinary Surgeons, 2022)

La especie canina, debido a su predisposición genética, es el animal de compañía que con mayor frecuencia sufre esta enfermedad. Puede aparecer a edades tempranas cuando se asocia a una enfermedad del desarrollo, o en edades adultas por factores como la obesidad, la dieta o la edad avanzada. La obesidad es un factor muy importante ya que los perros con sobrepeso padecen inflamación crónica. El tejido adiposo libera leptinas, las cuales son capaces de producir una reacción inflamatoria constante, la cual agrava la OA. En la OA el principal problema es el dolor crónico y la rigidez de las articulaciones, debido a la inflamación, ya que esta produce que se vayan originando los daños anteriormente nombrados, como por ejemplo el cambio en la membrana sinovial. La inflamación en la OA se inicia cuando, por ejemplo, por un traumatismo se producen daños en el cartílago, estos daños producen la liberación de mediadores inflamatorios por parte de los condrocitos y productos de degradación. (Bland, 2015; Enomoto, et al., 2018; Cabezas, Castro y Novoa, 2019; Lascelles, et al., 2020)

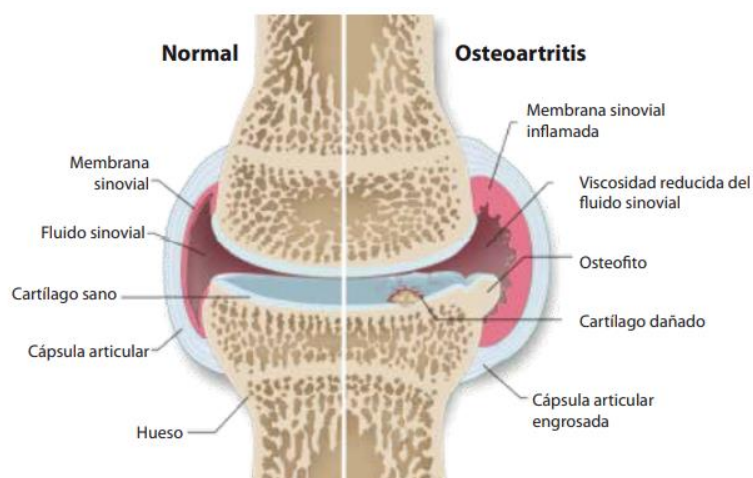


Figura 1. (Cabezas, Castro y Novoa, 2019, p. 9)

Los signos de la osteoartritis en la especie canina son disminución de la actividad, rigidez, cojera, cambios en la marcha, disfunción de la extremidad y dolor. En cambio, en la especie felina es más difícil ver estos signos ya que apenas cojean ni muestran una marcha alterada, pero dejan de subir a lugares altos y rechazan que le cojan en brazos, por ello se diagnostica con menos frecuencia que en la especie canina. (Dessal y Callealta, 2012; American College of Veterinary Surgeons, 2022)

El diagnóstico de la osteoartritis se lleva a cabo realizando una exploración ortopédica y un examen físico de las articulaciones, evaluando el engrosamiento de la cápsula articular, la acumulación de líquido sinovial, el dolor y la atrofia muscular. Además de la exploración física también se realiza diagnóstico por imagen mediante radiografías, pero estas solo dan información sobre los cambios que se han producido en la estructura ósea. (American College of Veterinary Surgeons, 2022)

La exploración ortopédica se lleva a cabo primero realizando una observación en descanso, en estación y en movimiento, después de esto se realiza una evaluación global mediante palpación de la masa muscular, articulaciones y la sensibilidad. A continuación, se realiza una evaluación detallada del miembro anterior, posterior y columna vertebral. (Cabezas, Castro y Novoa, 2019)

#### 6.4. Tratamientos farmacológicos habituales

El tratamiento de la osteoartritis tiene diferentes enfoques, para tratar esta enfermedad podemos realizar un tratamiento quirúrgico, un tratamiento conservador o una combinación de ambos. Los tratamientos habituales frente a la osteoartritis no son curativos, ya que se trata de una enfermedad irreversible y degenerativa, pero nos ayudan a reducir los síntomas y mejorar el bienestar. En los pacientes afectados por la OA no puede establecerse un protocolo único y definitivo ya que los pacientes responden de manera individual a cada una de las diferentes opciones disponibles. El protocolo que se lleve a cabo debe ajustarse a cada paciente en base a la evaluación del éxito que se obtenga, por ejemplo, realizando exámenes físicos del animal. (Beale, 2010; Bland, 2015; American College of Veterinary Surgeons, 2022)

El tratamiento farmacológico solo se requiere ocasionalmente en las etapas tempranas de la OA, pero cuando esta progresa será necesario administrarlo de forma permanente. Los fármacos habituales para tratar esta enfermedad se clasifican en cuatro categorías: AINEs, analgésicos, corticosteroides y fármacos de acción lenta. (Beale, 2010)

Actualmente el tratamiento que se utiliza para tratar la OA se basa mayoritariamente en la utilización de fármacos, sobre todo los AINEs. El tratamiento no invasivo es el que actualmente se lleva a cabo, el objetivo de estos tratamientos a base de fármacos, suplementos nutraceúticos, cambio de hábitos y fisioterapia, son disminuir el dolor y la inflamación, estos se utilizan para el tratamiento sintomático, por lo que son incapaces de evitar la progresión de esta enfermedad. (Villatoro, Fernández y Becerra, 2018)

Los fármacos más habituales para tratar el dolor en esta enfermedad son los AINEs como el meloxicam, grapiprant, carprofeno, deracoxib y ketoprofeno, pero en pacientes que no toleran estos medicamentos se utilizan analgésicos como el tramadol o los corticoesteroides. A parte del tratamiento a base de fármacos y complementos, se establecen recomendaciones para disminuir los efectos de esta enfermedad, estas recomendaciones son el control del peso que es fundamental, ya que la grasa produce mediadores inflamatorios y el aumento de peso corporal supone un esfuerzo más para las articulaciones. Otra recomendación es modificar la actividad limitando las acciones que pueden suponer un dolor extra como saltar y correr, se debe realizar un ejercicio de bajo impacto para que poco a poco se desarrollen mejor los músculos periarticulares. (American College of Veterinary Surgeons, 2022)

Según Cabezas, Castro y Novoa (2019) lo mejor es realizar una terapia multimodal actuando sobre los diferentes puntos del círculo fisiopatológico de la OA y así maximizar el resultado clínico, como se muestra en la siguiente figura.

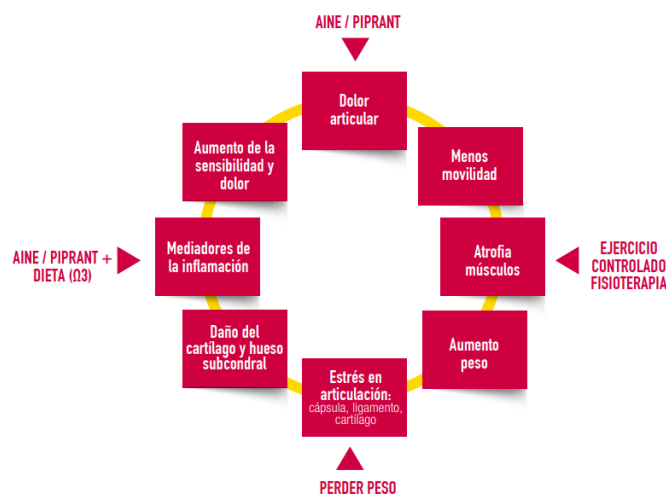


Figura 2. (Cabezas, Castro y Novoa, 2019, p. 60)

#### 6.4.1. Antiinflamatorios no esteroideos

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), gracias a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos, son los principales fármacos que se utilizan en el tratamiento de la OA. Para controlar el dolor y la inflamación que produce esta enfermedad los AINEs hay que utilizarlos durante periodos largos de tiempo, pero estos fármacos no son suficientemente eficaces cuando se utilizan como monoterapia. (Bland, 2015; Kyriazis y Prassinos, 2021)

El metabolismo del ácido araquidónico por la vía de la ciclooxigenasa genera prostaglandinas y tromboxanos. Los antiinflamatorios actúan contra las prostaglandinas, que

son las responsables del dolor y de iniciar la inflamación, y se ha demostrado que su concentración es elevada en líquido sinovial de articulaciones con OA. Las prostaglandinas son sustancias químicas producidas por las ciclooxygenasas (COX). Hay dos tipos de ciclooxygenasa, COX-I y COX-II. La que nos interesa es la COX-II ya que es la encargada de producir prostaglandinas responsables del dolor e inflamación, ya que se libera después de que haya una lesión tisular. En cambio, la COX-I, a través de la síntesis de prostaglandinas, mantiene las funciones fisiológicas del organismo como la homeostasis vascular mediante la producción de tromboxano, también protege el estómago regulando la secreción que genera la mucosa gástrica, y mantiene la perfusión renal. (Rychel, 2010; Beale, 2010; Bland, 2015; Monteiro y Steagall, 2019)

El mecanismo de acción de los AINEs tiene efectos periféricos y centrales. Periféricamente inhiben la actividad de las enzimas ciclooxygenasa COX-1 y COX-2, produciendo una disminución de las prostaglandinas, y al disminuir estas se produce analgesia. Por otra parte, en el sistema nervioso central tienen efecto aumentando los niveles de serotonina. Los AINEs al inhibir los dos tipos de ciclooxygenasa perjudican la homeostasis normal, esto da lugar a efectos secundarios al eliminar las prostaglandinas que protegen el estómago, algunos de estos efectos secundarios son úlceras, vómitos, anorexia y daño renal, por ello hay que tener cuidado con la dosis y la duración del tratamiento. Estos efectos adversos inducidos por los AINEs existen también cuando se utilizan inhibidores selectivos de la COX-2. Los AINEs que más eficacia tienen son meloxicam, carprofeno y firocoxib. En la especie felina el meloxicam y el robenacoxib son los que se utilizan a largo plazo. (Bland, 2015; Langley-Hobbs y Gildea, 2019; Monteiro y Steagall, 2019; Kyriazis y Prassinis, 2021; Pye, et al., 2022)

Otro fármaco muy utilizado en el tratamiento de la OA es el Galliprant (nombre comercial), este es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) y no inhibidor de la ciclooxygenasa, este fármaco contiene como componente activo grapiprant, que actúa de forma diferente a los otros AINEs mencionados anteriormente. El grapiprant es un antagonista de los receptores EP4 de la prostaglandina E2 (PGE), ya que actúa bloqueando un receptor diana específico llamado EP4, a través del cual las prostaglandinas actúan para producir los efectos de inflamación y dolor de la OA. Al bloquear el receptor EP4, el grapiprant ayuda a aliviar estos signos de la OA, por ello los efectos que tiene son antiinflamatorios y analgésicos. Al no actuar sobre las COX los efectos secundarios se reducen mucho en comparación con el resto de los AINEs, los efectos adversos que puede producir son vómitos y diarrea. Debido a los pocos efectos secundarios que tiene, ya que apenas tiene toxicidad renal o hepática, es un buen medicamento para utilizar a largo plazo

en las especies canina y felina. (Rausch-Derra, et al., 2016; European Medicines Agency, 2018; Monteiro y Steagall, 2019; Pye, et al., 2022)

Por lo tanto, en el tratamiento de la OA se pueden utilizar tres tipos de AINEs:

- Inhibidores de la COX-1 y COX-2: carprofeno, meloxicam, ketoprofeno
- Inhibidores selectivos de la COX-2: firocoxib, robenacoxib
- No inhibidor de la ciclooxigenasas: grapiprant

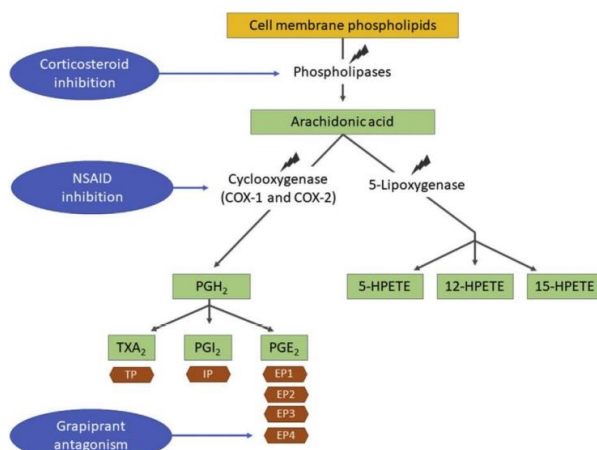


Figura 3. Cascada del ácido araquidónico. (Monteiro y Steagall, 2019, p. 994)

#### 6.4.2. Corticosteroides

Los corticoides actúan en la cascada inflamatoria a nivel del ácido araquidónico inhibiendo su producción, e impidiendo así la formación de mediadores químicos como las prostaglandinas, produciendo efecto antiinflamatorio al detener la inflamación y disminuyendo así los signos clínicos de esta enfermedad. Al tener acción antiinflamatoria producen efecto analgésico en la OA, pero deben usarse con precaución cuando son a largo plazo debido a los riesgos que producen. (Brusa y Boccia, 2000; Bland, 2015; Pye, et al., 2022)

Los corticoesteroides también tienen propiedades inmunosupresoras a parte de las antiinflamatorias, por ello la utilización de corticosteroides tiene efectos secundarios, algunos de estos efectos son el aumento de peso, úlceras gastrointestinales, supresión del sistema inmunitario, etc. Además, la administración prolongada en algunos pacientes profundiza y acelera las lesiones del cartílago articular al disminuir la síntesis de proteoglicanos. Por todo ello, no son los fármacos más adecuados para tratar la OA, solo se utilizan como terapia alternativa y deben administrarse durante un corto periodo de tiempo y a dosis bajas. La utilización de estos fármacos debe realizarse en las siguientes indicaciones: cuando los tratamientos médicos han

fallado y la calidad de vida del animal se ha deteriorado, en perros seniles en los que utilizar AINEs es un riesgo y después del establecimiento agudo de OA. (Brusa y Boccia, 2000; Beale, 2010; Bland, 2015)

#### 6.4.3. Opiáceos

El tramadol es un fármaco opiáceo sintético que actúa sobre los receptores serotoninérgicos y adrenérgicos reduciendo el dolor. Es un agonista mu opioide y actúa inhibiendo la recaptación de serotonina y noradrenalina en las terminaciones nerviosas. Dos de los principales metabolitos del tramadol son el O-desmetiltramadol y el N,O-didesmetiltramadol. Este fármaco es útil en brotes agudos o dolores intermitentes, por lo que solo nos sirve en momentos puntuales y no como monoterapia. Un efecto secundario es que al ser un opiáceo en pacientes sensibles puede causar sedación. Actualmente es difícil sacar conclusiones sobre su eficacia en el tratamiento de la OA. (Rychel, 2010; Budsberg, et al., 2018; Pye, et al., 2022)

#### 6.5. Anticuerpos monoclonales

Los anticuerpos monoclonales (mAbs) son inmunoglobulinas modificadas, están diseñadas para actuar frente a dianas específicas. Su función es interrumpir un proceso patológico concreto, estimular una acción celular o desviar un mecanismo celular hacia una vía de interés. Los fármacos a partir de anticuerpos monoclonales se descubrieron en 1975 por medio de la técnica de hibridación. Gracias a esta técnica se lograron anticuerpos específicos que reconocen a un único determinante antigénico y pueden producirse de forma ilimitada. (Machado, Téllez y Castaño, 2006; Villaescusa, 2017)

Para obtener estos anticuerpos monoclonales hay que inmunizar un ratón con el antígeno que nos interesa, a continuación, se extraen los linfocitos B del animal y se fusionan con células neoplásicas del mieloma, obteniendo así el hibridoma. Este es capaz de producir muchas cantidades de un único anticuerpo. El hibridoma que produce los anticuerpos de interés es el que se selecciona para clonarlo, obteniéndose una fuente inagotable de estos anticuerpos. (Villaescusa, 2017)

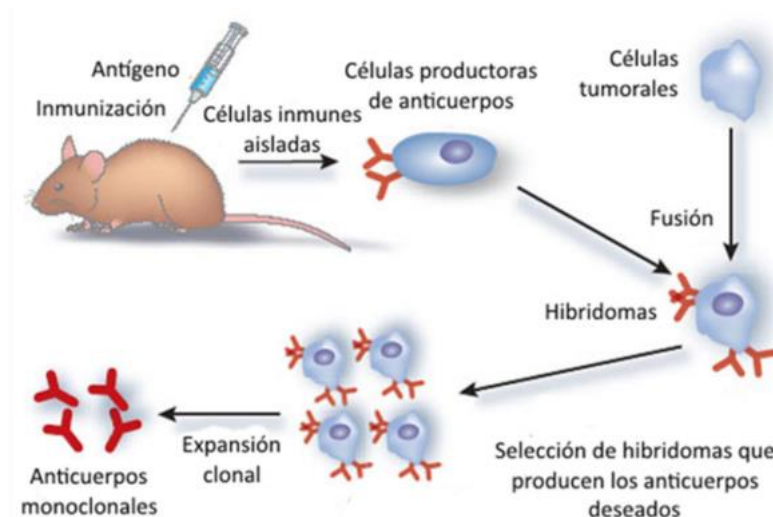


Figura 4. Representación esquemática de la obtención de anticuerpos monoclonales mediante la técnica del hibridoma. (Michnick y Sidhu, 2008, p. 327)

El primer anticuerpo que se creó fue de origen murino, pero presentaba limitaciones al no ser de origen humano, por ello se desarrollaron nuevas técnicas moleculares y se crearon los anticuerpos monoclonales recombinantes. En estos se reemplazaron porciones del anticuerpo murino por proteínas humanas, estos anticuerpos son los quiméricos. Más adelante se obtuvieron los anticuerpos monoclonales humanizados. La diferencia entre estos dos últimos es la cantidad de cadena humana que contienen siendo la del quimérico un 65-90% y la del humanizado un 90-95%. (Villaescusa, 2017).

La terapia basada en la utilización de anticuerpos monoclonales imita la respuesta inmunitaria normal mediante la administración de anticuerpos monoclonales recombinantes directamente en el animal. Estos anticuerpos solo se dirigen a un único antígeno y surgen de una línea de células plasmáticas, por lo que son idénticos a los anticuerpos naturales que producen las células plasmáticas del organismo. (Suszko-Pawlowska, 2021)

Las técnicas de ADN recombinante permiten diseñar y producir mAbs terapéuticos que son tolerados por especies como los humanos, perros y gatos, estos mAbs se llaman humanizados, caninizados y felinizados. Estos anticuerpos reducen el riesgo de efectos adversos al ser específicos para estas especies. (Suszko-Pawlowska, 2021)

Según Suszko-Pawlowska (2021) los anticuerpos monoclonales producen su efecto biológico mediante tres tipos de mecanismos de acción:

- 1) A través de la unión o absorción de dianas extracelulares solubles (citoquinas) para evitar que estas moléculas se unan a su receptor y lo activen.

- 2) Uniéndose a un receptor diana en la superficie celular y bloqueando la activación de la transducción de señales. (estos serían antagonistas)
- 3) Uniéndose a un agente infeccioso y activando su lisis celular.

## 6.6. Factor de crecimiento nervioso

El factor de crecimiento nervioso (NGF) es una proteína que liberan los tejidos periféricos en respuesta a un estímulo nocivo. Este factor de crecimiento nervioso desempeña un papel muy importante en la sensibilización de nociceptores cuando hay un dolor agudo o crónico como es el caso de la osteoartritis, lo que hace es aumentar la sensibilización periférica aumentando la expresión de neurotransmisores y liberando mediadores inflamatorios, estas sustancias producen inflamación neurógena. (Lascelles, et al., 2020; Pye, et al., 2022)

El NGF actúa en la etapa prenatal y en la adulta. El NGF en la etapa prenatal es necesario, puesto que es un factor de supervivencia de las neuronas sensoriales y simpáticas en el sistema nervioso en desarrollo, en cambio en los adultos el NGF no es necesario para la supervivencia, pero tiene una función importante en la modulación de la actividad neuronal nociceptiva (en la generación del dolor e hiperalgesia cuando hay dolor crónico o agudo). El NGF es parecido a las prostaglandinas, ya que ambos producen la sensibilización de nociceptores. El receptor tropomiosina quinasa A también interviene en la supervivencia y en el crecimiento neurítico del NGF durante el desarrollo y en sus acciones de producción de dolor. (Zheng, et al., 2016; Hefti, et al., 2005; Enomoto, et al., 2018)

El NGF mediante sensibilización de nociceptores puede producir dolor articular. El NGF es liberado en las articulaciones artríticas por células sinoviales y condrocitos cuando estos están dañados, detectándose niveles de NGF muy elevados en todos los componentes de la articulación, pero este factor no está presente en articulaciones sanas. Además, el NGF puede promover la angiogénesis en estructuras que normalmente no están inervadas como en el caso de la unión osteocondral, esto puede asociarse al dolor en la OA ya que induce el crecimiento neuronal incrementando así la sensibilidad general de la articulación. (Zheng, et al., 2016; Enomoto, et al., 2018; Lascelles, et al., 2020)

El factor de crecimiento nervioso no solo es liberado por los tejidos dañados, sino que también está presente en células inmunitarias asociadas a mediadores proinflamatorios. El mismo receptor, tropomiosina quinasa A (TrkA), está presente en estas células. Los anticuerpos monoclonales se descomponen en péptidos y aminoácidos por lo que no son metabolizados por

el riñón, ni por el hígado, por lo que no tiene efectos secundarios en estos órganos. (Langley-Hobbs, S. y Gildea, E., 2019)

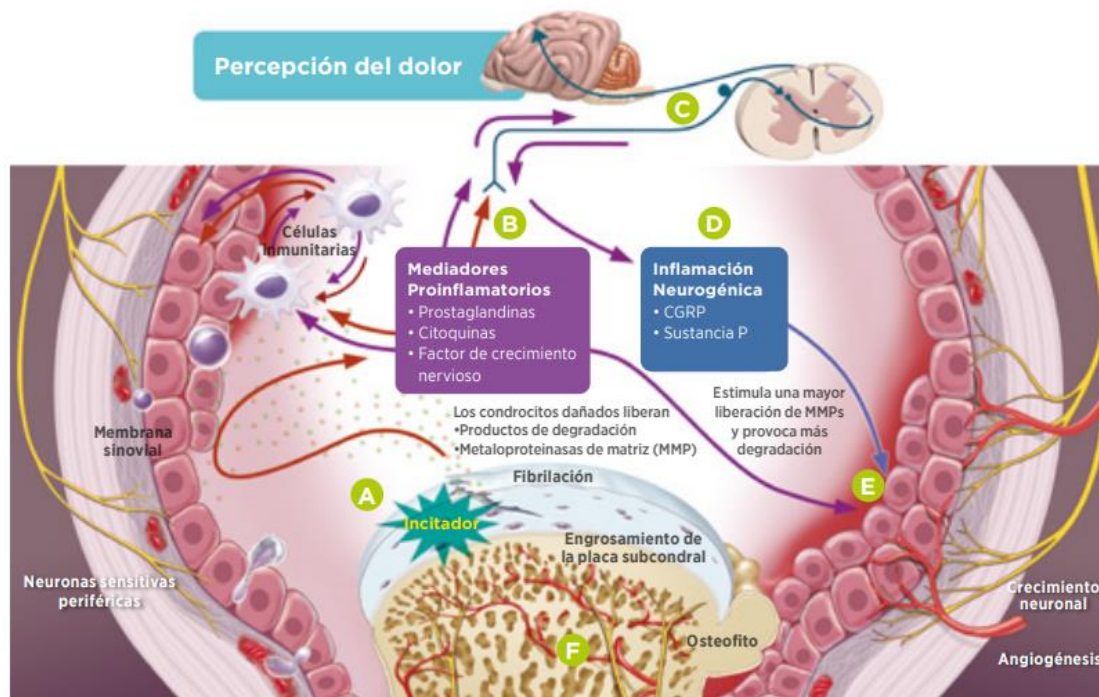


Figura 5. (Lascelles, B. et al., 2020, p. 1)

## 6.7. Anticuerpos monoclonales anti-NGF

Los anticuerpos monoclonales se obtienen de clones de linfocitos B individuales de ratones o por ingeniería recombinante. Estos anticuerpos monoclonales se unen a células, citocinas, receptores o moléculas diana produciendo un bloqueo de la actividad. Esta terapia biológica se basa en anticuerpos monoclonales que van dirigidos a las moléculas que causan el dolor articular como las citocinas y las quimiocinas. El NGF es una citocina que regula tanto el dolor inflamatorio como el neuropático. (Enomoto, et al., 2018)

Los anticuerpos monoclonales son moléculas muy específicas del sistema inmunitario que pueden tener un uso terapéutico al unirse y neutralizar moléculas implicadas en procesos patológicos. Cada anticuerpo NGF se utiliza de forma individualizada para bloquear el NGF de cada especie animal. Los anticuerpos monoclonales anti-NGF impiden que el NGF se una a los receptores TrkA y los activen de forma que se interrumpe las señales del dolor. (Zoetis, 2022)

En varios estudios clínicos en humanos se observó que tras la administración de NGF vía subcutánea se producía dolor e hipersensibilidad en la piel y dolor muscular generalizado con

más frecuencia que los que recibieron placebo, y que administrando anticuerpos anti-NGF se reducía el dolor y la hiperalgesia, ya que estos anticuerpos secuestran el NGF endógeno. (Hefti, et al., 2005; Lascelles, et al., 2015)

Los anticuerpo anti-NGF son fármacos biológicos de acción prolongada que, al igual que las demás proteínas, se degradan de forma segura, pero para que no produzcan inmunoreacción o la mínima posible deben ser específicos de especie. Suponen un nuevo e interesante tratamiento para los perros y gatos que sufren dolor a causa de esta enfermedad y mejora la calidad de vida. (Enomoto, et al., 2018; Zoetis, 2022)

#### 6.8. Mecanismo de acción de los anticuerpos anti-NGF en el dolor asociado a osteoartritis

Las señales dolorosas que produce la osteoartritis se generan en la articulación y se transmiten por la médula espinal a través del ganglio de la raíz dorsal hasta alcanzar el cerebro donde son percibidas. La modulación puede producirse a distintos niveles, sobre todo en el sistema periférico y la médula espinal. El dolor producido en la OA es un proceso complejo mediado por distintos factores como las prostaglandinas y el factor de crecimiento nervioso (una proteína de señalización sintetizada por los tejidos dañados). (Zoetis, 2022)

El factor de crecimiento nervioso (NGF), liberado y producido por los tejidos periféricos cuando hay estímulos nocivos, interacciona con dos receptores de superficie celular la tropomiosina quinasa A (TrkA) y el receptor de neurotrofina p75, la unión del NGF a los nociceptores TrkA situados en las terminaciones nerviosas periféricas desencadena las señales y aumenta la sensibilización global a los estímulos dolorosos locales; esta interacción es fundamental en la nocicepción. Uno de los principales objetivos en el tratamiento de la OA es el control del dolor crónico, por ello la nueva terapia biológica frente a la OA se basa en la utilización de anticuerpos monoclonales anti-NGF específicos para tratar el dolor en las especies canina y felina. En el caso de la especie canina el anticuerpo monoclonal anti-NGF se denomina Bedinvetmab y en la especie felina Frunevetmab, ambos se unen al NGF formando un complejo de uno o dos anticuerpos monoclonales unidos a un único dímero de NGF e inhiben su interacción con los receptores de TrkA y de neurotrofina p75. (Lascelles, et al., 2015; Enomoto, et al., 2018; Krautmann, et al., 2021; Zoetis, 2022)

El receptor de neurotrofinas p75 es un miembro de los receptores de factor de necrosis tumoral y tiene varias funciones, entre ellas mejorar la capacidad de los receptores Trk para

responder a las neurotrofinas. Este receptor también tiene un papel muy importante en las acciones nociceptivas del NGF. (Hefti, et al., 2005)

Una vez formados los complejos NGF/TrkA se internalizan y migran hasta el cuerpo celular de las neuronas sensoriales, una vez allí, los complejos inducen una serie de acciones que alteran la función del nervio sensibilizándolo a los estímulos dolorosos, aumenta la expresión de los receptores de la superficie celular encargados de la nocicepción y aumentan la expresión de neurotransmisores pronociceptivos, incrementando la señalización del dolor. Esta sensibilización periférica puede derivar en una sensibilización central que dificulte el manejo del dolor en sus pacientes. El NGF también se une al TrkA de las células inflamatorias lo que desencadena la liberación de mediadores proinflamatorios como la histamina, prostaglandinas, bradiquinina y más NGF alimentando el círculo vicioso del dolor y la inflamación. Cuando el complejo NGF/TrkA se expresa en el SNC puede producir dolor crónico. (Enomoto, et al., 2018; Lascelles, et al., 2020; Zoetis, 2022)

Los nociceptores son estructuras altamente especializadas de la piel, músculos, articulaciones y vísceras. Los estímulos nocivos generan un potencial de acción que se transmite al asta dorsal de la médula espinal, aquí se produce la modulación de la señales (puede inhibirse o potenciarse el dolor). Después la señal llega a la corteza cerebral donde se percibe el dolor. En la OA se liberan mediadores inflamatorios, estos activan los nociceptores y promueven un ciclo de mayor destrucción articular. Los nociceptores periféricos se activan provocando una sensibilización periférica cuando se liberan mediadores inflamatorios como las prostaglandinas o el NGF, cuando hay inflamación articular. La sinovitis que se produce en la OA también hace que se liberen mediadores proinflamatorios, como citoquinas, prostaglandinas y NGF, el NGF aumenta más la inflamación de membrana sinovial al activar las células inflamatorias. (Lascelles, et al., 2020; Monteiro, 2020)

A pesar de ser muy habitual en la especie canina y felina el dolor asociado a la OA suele estar infradiagnosticado y poco tratado. Por ello, es necesario disponer de un tratamiento que, al estar dirigido de forma más específica al mecanismo patogénico, alivie de forma eficaz el dolor secundario a la artrosis, minimizando al mismo tiempo los efectos no deseados. (Zoetis, 2022)

La funcionalidad normal de los nervios antes sensibilizados se restaura lo que ayuda a regular el dolor del sistema nervioso periférico (SNP) y sistema nervioso central (SNC). Además, en las células inflamatorias los anticuerpos anti-NGF bloquean de forma indirecta la liberación de mediadores proinflamatorios y de más NGF, este efecto puede desempeñar un papel fundamental en la interrupción de la señalización del dolor mediada por el NGF. (Zoetis, 2022)

Según Lascelles, et al. (2020) los anticuerpos monoclonales anti-NGF logran de forma eficaz:

- Reducir las señales del dolor evitando que el NGF se una y active los receptores TrkA.
- Disminuir la cantidad de NGF disponible en la articulación para unirse a las células inmunitarias.
- Carecer de efectos narcóticos o sedantes.
- Reducir el dolor de forma mantenida durante alrededor de un mes tanto en estudios de verificación del efecto (prueba de concepto) tanto en perros como en gatos.

## 6.9. Librela

Librela (nombre comercial) es un medicamento veterinario utilizado para tratar la osteoartritis en la especie canina, su principio activo se denomina Bedinvetmab. Bedinvetmab (Librela) es un anticuerpo monoclonal anti-NGF canino expresado a través de técnicas recombinantes en células de ovario de hámster chino. Este fármaco ha sido creado para reconocer la proteína denominada factor de crecimiento nervioso y unirse a ella y así bloquear las transmisiones del dolor. Este medicamento es una solución inyectable que se administra vía subcutánea una vez al mes, cuya dosis va desde 0,5 a 1 mg/kg de peso, puede encontrarse en presentaciones desde 5 mg a 30 mg. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

Los excipientes que contiene son L-histidina, clorhidrato de histidina monohidrato, trehalosa dihidratada, edetato de sodio, metionina, poloxamer 188 y agua para preparaciones inyectables. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

Este medicamento no puede utilizarse en perros de menos de 12 meses, ni en hembras de producción, gestantes o lactantes, ya que produce efectos teratogénicos y tóxicos para el feto. Como reacción adversa pueden observarse leves reacciones en el punto de inyección como inflamación y calor, pero esto es infrecuente, por lo que podemos afirmar que este medicamento es seguro. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

### 6.9.1. Estudio 1 Librela

Se realizó un estudio para conocer la eficacia de Librela y si era bien tolerado. Este es un estudio de campo multicéntrico que se realizó en 89 perros de los cuales 78 completaron el

estudio. Se realizó un estudio de campo durante 3 meses y después se continuó con el tratamiento con Librela 6 meses más, por lo que se realizó durante 9 meses. Es un estudio abierto y no controlado, con una terapia de continuación y medido mediante CBPI (inventario breve de dolor canino), este es un cuestionario en el que el propietario evalúa la gravedad del dolor de su perro. Los datos que se obtuvieron confirman que Librela es bien tolerado y que tiene eficacia en el tratamiento frente a la OA. En la figura 6 se observa el porcentaje de éxito en el tratamiento medido por el CBPI durante todo el estudio y en la figura 7 se ve la mejoría en la calidad de vida de los pacientes comparada con el placebo. (European Medicine Agency, 2021; Zoetis, 2021)

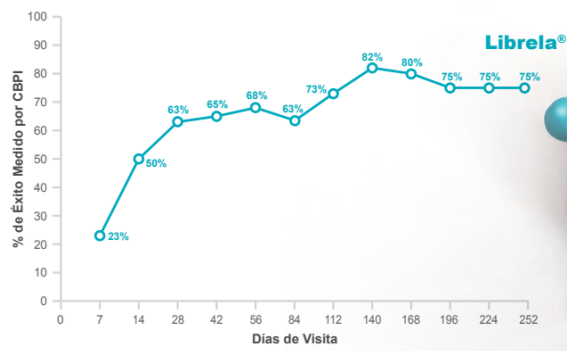


Figura 6. (Zoetis, 2021, p.5)

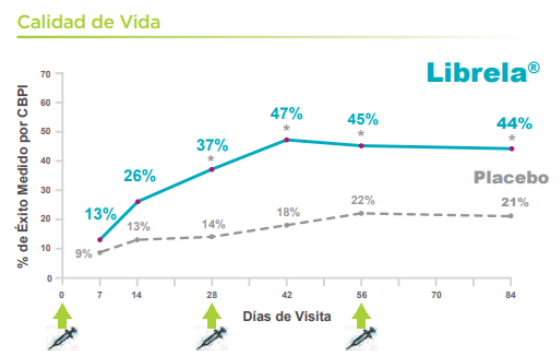


Figura 7. (Zoetis, 2021, p.5)

La puntuación de interferencia del dolor (PIS) incluye 6 preguntas, sobre como interfiere el dolor en la actividad general de su perro, que los propietarios tienen que calificar, las califican poniendo un 0 si no interfiere o un 10 si interfiere por completo. La actividad general se refiere a la capacidad de levantarse desde la posición de decúbito, caminar, correr o subir escaleras. El PIS se calcula realizando la media de las 6 puntuaciones. Los resultados se pueden observar en la figura 8, en estos se observa que Librela respecto al placebo tiene una puntuación PIS más baja, esto quiere decir que el Librela ayuda a que el dolor no interfiera en la actividad general del animal. (Zoetis, 2021)

## Puntuación de Interferencia del Dolor\*\*

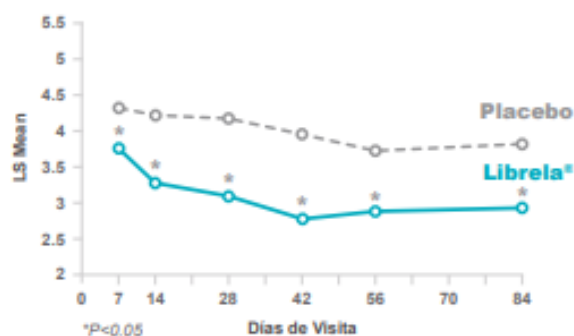


Figura 8. (Zoetis, 2021, p.5)

La puntuación de la severidad de dolor (PSS) consta de 4 preguntas realizadas a los propietarios sobre el dolor que tienen sus perros, la escala va del 0 (sin dolor) a 10 (dolor extremo). La PSS se calcula con la media de las 4 preguntas. El resultado se observa en la figura 9, en esta se puede ver que el dolor es mucho menor al utilizar como tratamiento Librela que al utilizar el placebo. (Zoetis, 2021)

## Puntuación de Severidad del Dolor\*\*\*

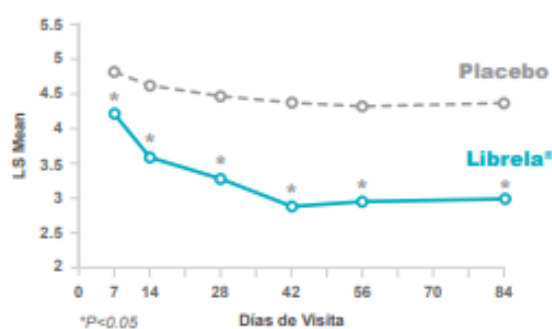


Figura 9. (Zoetis, 2021, p.5)

Como conclusión podemos determinar que los pacientes tratados con Librela demostraron mejoría en las puntuaciones de interferencia, severidad del dolor y en la calidad de vida en comparación con el placebo utilizado.

### 6.9.2. Estudio 2 Librela

En este estudio controlado multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo, se investigó la eficacia de bedinvetmab para aliviar el dolor asociado a OA administrándolo

mensualmente. En este estudio se hicieron dos grupos y unos se trataron con bedinvetmab y otros con placebo. El estudio se realizó durante 3 meses en 287 perros con OA, se evaluó mediante puntuaciones del CBPI comparando los resultados de los animales tratados con bedinvetman y los tratados con placebo. (Corral, et al., 2021; Pye, et al., 2022)

El porcentaje de éxito del tratamiento fue mayor en el grupo de bedinvetmab. En este estudio se observó en todos los tiempos evaluados (desde el día 7 hasta el 84) una mejora de las puntuaciones CBPI en los perros tratados con bedinvetmab en comparación con los tratados con placebo. En el día 28 el 43,5% de los perros logro el éxito del tratamiento con bedinvetmab en comparación con placebo 16,9%. En el día 56 un 50,8% y en el día 84 un 48,2% de éxito, en cambio en placebo menos de un 25% en todos los puntos temporales. (Corral, et al., 2021; Pye, et al., 2022)

Este estudio tuvo una fase de continuación en 89 perros que mostraron mejoría clínica con bedinvetmab y se alargó el tratamiento 6 meses más; en estos animales se demostró una seguridad y eficacia sostenida durante 9 meses para aliviar el dolor asociado a OA. (Pye, et al., 2022)

#### 6.10. Solensia

Solensia (nombre comercial) es un medicamento veterinario cuyo principio activo es Frunevetmab, es un anticuerpo monoclonal anti-NGF felinizado que se expresa a través de técnicas recombinantes en células de ovario de hámster chino. Este fármaco se utiliza para el tratamiento de la osteoartritis felina. Se administra vía subcutánea una vez al mes, pero en este caso la dosis recomendada es de 1-2,8 mg/kg de peso, dosis mayor que en el fármaco canino. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

Los excipientes de este medicamento son clorhidrato de histidina monohidrato, D-sorbitol, polisorbato 20, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (ambos para el ajuste de pH). (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

Este medicamento no puede utilizarse en gatos de menos de 12 meses, ni hembras de producción, gestantes o lactantes por sus efectos teratogénicos y tóxicos para el feto. Además, este fármaco tiene efectos adversos, aunque aparecen en más de 1 pero menos de 10 animales por cada 100 tratados y son leves reacciones cutáneas focales. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

#### 6.10.1. Estudio Solensia

El objetivo de este estudio es valorar la eficacia de Frunevetmab (Solensia) administrado a una dosis de 1 mg/kg de peso por vía subcutánea una vez al mes durante 3 meses. Este estudio tiene un diseño multicéntrico, es aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, que compara frunevetmab con un placebo. Este estudio se ha realizado con 382 gatos con dolor y deterioro de movilidad asociado a OA de origen natural. En el estudio se forman dos grupos: en el grupo 1 gatos tratados con frunevetmab y en el grupo 2 gatos tratados con placebo. De los 382 gatos inscritos en el estudio, 275 recibieron tratamiento (182 frunevetmab y 93 placebo), y de estos se excluyeron 8 en los tratados con frunevetmab por desviarse del protocolo en el día 56. (Gruen, et al., 2021)

Los criterios que se llevaron a cabo para seleccionar e incluir los animales fueron los siguientes: gatos de cualquier sexo y raza con más de 6 meses de edad y más de 2,5 kg de peso, con signos clínicos de OA, pero con buen estado de salud, además debían tener evidencias radiográficas de OA en al menos dos articulaciones. Se excluyeron los animales gestantes, lactantes o destinados a cría y los que tenían anomalías neurogénicas. Además, se retiraron los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, amantadina, tramadol, gabapentina y los nutraceúticos orales. (Gruen, et al., 2021)

El medicamento y el placebo se les administraron los días 1, 28 y 56 del estudio, y el día 84 se evaluaron los animales. El método de evaluación se realizó mediante el CSOM (Client Side Object Model), este método consiste en preguntar a los propietarios sobre la capacidad de su gato para realizar 3 actividades, y se evalúa mediante una escala de 5 puntos en el que un 1 es sin problemas y un 5 es imposible de realizar la actividad. (Gruen, et al., 2021)

Al inicio del estudio las puntuaciones CSOM no fueron diferentes entre los dos grupos, pero al final del estudio el grupo tratado con frunevetmab logro el éxito del tratamiento en comparación con el tratado con placebo. El resultado de la evaluación ortopédica fue mejor en el grupo tratado con frunevetmab que en el tratado con placebo, en los 3 días que se evaluó. En cuanto a la seguridad del fármaco en ambos grupos se notificaron signos similares, pero se clasificaron como poco probables de estar relacionados con el tratamiento, cabe destacar que 32 gatos tratados con frunevetmab tuvieron afección cutánea, pero de ellos 13 no requirieron tratamiento. (Gruen, et al., 2021)

Como conclusión frunevetmab demostró una eficacia superior a la del placebo en la disminución de la movilidad, discapacidad y dolor asociado a la OA en gatos. Además, en todos

los puntos de evaluación tuvo una mayor respuesta positiva que el placebo. Como punto negativo podemos destacar que no hubo diferencias en seguridad excepto que aparecieron signos dermatológicos en los tratados con frunevetmab. En cuanto a la seguridad del fármaco en ambos grupos se notificaron signos similares, pero se clasificaron como poco probables de estar relacionados con el tratamiento, cabe destacar que 32 gatos tratados con frunevetmab tuvieron afección cutánea, pero de ellos 13 no requirieron tratamiento. (Gruen, et al., 2021)

#### 6.11. Comparación del anticuerpo anti-NGF con los tratamientos habituales

Como ya se ha mencionado en apartados anteriores, los tratamientos habituales que se utilizan en el tratamiento de la OA se basan en fármacos analgésicos, AINEs y opiáceos, estos están limitados por su eficacia y su tolerabilidad. Con las terapias actuales menos del 30% de los pacientes que tienen dolor crónico obtienen un alivio adecuado, y hay efectos adversos producidos por la administración a largo plazo. Por otro lado, el NGF desempeña un papel central en los mecanismos del dolor de los pacientes, esto ha proporcionado una nueva oportunidad de desarrollar una nueva terapia contra el dolor. Varios estudios han demostrado que los agentes que bloquean el NGF son muy eficaces en animales que presentan tanto dolor agudo como crónico, y que está libre de efectos secundarios. (Hefti, et al., 2005)

Hay estudios que comparan la eficacia y la seguridad que se obtiene al tratar el dolor utilizando fármacos habituales y al utilizar agentes que bloquean el NGF. A continuación, se describen los resultados obtenidos en dichos estudios.

Para comenzar se valoró la eficacia del tramadol, uno de los opiáceos que más se utilizan en el tratamiento de la OA, y se observó que no había diferencias significativas en cuanto a la eficacia de este medicamento en comparación con un placebo en el tratamiento de la OA. Además, los resultados no aportaron pruebas de mejora tras la administración de tramadol en comparación con los datos iniciales, en cambio a un número de animales a los que se les administró carprofeno sí que dio lugar a diferencias significativas con el tratamiento con placebo. Con este estudio se demostró que el tramadol no tiene efectos beneficiosos sobre los signos del dolor y disfunción ortopédica en perros con OA, y su vida media es muy breve, en cambio el uso de AINEs sí es beneficioso en el tratamiento de esta enfermedad. En otros estudios se ha demostrado que la utilización del AINE (ketoprofeno) combinado o no con tramadol puede administrarse con seguridad en perros con OA, pero solo durante un periodo de 28 días, ya que la dosis estándar de ketoprofeno produjo efectos adversos. (Budsberg, et al., 2018; Monteiro, et al., 2019)

La diferencia entre utilizar un AINE inhibidor de ciclooxigenasas y uno no inhibidor de las ciclooxigenasas en el tratamiento de la OA es la seguridad que tiene cada uno. En un estudio realizado en perros con OA se ha demostrado que independientemente de utilizar grapiprant o carprofeno no hay diferencias en cuanto a su eficacia, ambos medicamentos tuvieron menos del 50% de éxito en el tratamiento. Los dos mostraron eficacias similares ya que si se inhibe la producción de prostaglandinas con un inhibidor de la enzima ciclooxigenasa (carprofeno) como si se bloquea el receptor EP4 responsable del dolor e inflamación (grapiprant), se obtiene el mismo efecto final en cuanto a eficacia. En cambio, en cuanto a seguridad sí que hay diferencias significativas. El grapiprant al dirigirse específicamente al receptor EP4 no produce tantos efectos adversos como los inhibidores de las ciclooxigenasas. Los únicos efectos secundarios que se han demostrado con el uso de grapiprant son vómitos y diarreas, por lo que puede administrarse con mayor seguridad que los demás AINEs, y por tiempos más prolongados. (Rausch-Derra, et al., 2016)

En cuanto a la eficacia y la seguridad del factor de crecimiento nervioso en el tratamiento de la OA, en ratas se observó que el aumento de expresión génica del NGF producía dolor en la OA y que administrando anticuerpos monoclonales anti-NGF disminuía el dolor, además se demostró que la eficacia que poseen estos anticuerpos es igual o superior a la producida por diferentes analgésicos como los AINEs. Se demostró que la inhibición de la función y la señalización del NGF bloquea la sensación del dolor con la misma eficacia que los inhibidores de la ciclooxigenasa y los opiáceos. En unos modelos de inflamación y dolor artrítico crónico en ratas adultas también se observó que al realizar movimientos en las extremidades se suprimía el dolor con la misma eficacia que la dosis más tolerada del AINE indometina. (Hefti, et al., 2005; Ishikawa, et al., 2015; Enomoto, et al., 2018)

Los agentes que bloquean el NGF han demostrado ser eficaces en estados del dolor en los que los AINEs y los opiáceos tienen poca eficacia o producen efectos secundarios graves a las dosis necesarias para una eficacia significativa. También se ha demostrado que el anticuerpo anti-NGF bloquea el dolor con la misma eficacia que la dosis máxima de morfina en el dolor óseo metastásico. En el dolor neuropático que se genera por cambios patológicos en el sistema nervioso, los AINEs tienen poca eficacia y los opiáceos a las dosis necesarias para aliviar el dolor causan efectos adversos, en cambio los agentes bloqueadores del NGF son al menos parcialmente eficaces para prevenir la hiperalgesia. (Hefti, et al., 2005)

En la especie felina los tratamientos disponibles para el dolor crónico son muy limitados debido a que no tiene mucha seguridad en esta especie, ya que la mayoría de los gatos que

sufren de OA tienen evidencia de enfermedad renal crónica. El anticuerpo monoclonal felinizado que neutraliza el NGF tiene un potencial analgésico de acción prolongada, disminuye el deterioro de la movilidad y tiene un perfil de seguridad mayor en comparación con las terapias ya existentes. (Gearing, et al., 2016; Gruen, et al., 2016)

A continuación, se muestra un cuadro comparativo entre los diferentes medicamentos utilizados en el tratamiento de la osteoartritis:

Medicamento	Anticuerpos anti-NGF	Inhibidores de ciclooxigenasas	Grapiprant	Tramadol
Mecanismo de acción	Bloquean directamente el NGF impidiendo que se una a la TrkA	Inhiben la actividad de las enzimas ciclooxigenasa COX-1 y COX-2	Antagonista de los receptores EP4 de la prostaglandina E2	Agonista mu opioide, inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina
Administración	Vía SC una vez al mes	Vía oral cada 24 horas	Vía oral cada 24 horas	Vía oral cada 8 horas
Eficacia	Superior a la producido por los demás medicamentos	Igual a la de del grapiprant	Igual a la de los inhibidores de las ciclooxigenasas	No tiene efectos beneficiosos sobre signos del dolor en animales con OA
Seguridad	Mucha seguridad en comparación con los demás medicamentos, ya que se degradan igual que las proteínas	Seguro solo durante periodos cortos de tiempo	Buena seguridad ya que no produce tantos efectos adversos como los inhibidores de la ciclooxigenasa, pero a partir del día 28 no hay estudios que la aseguren	En combinación con AINEs seguro solo durante 28 días
Efectos adversos	Leve reacción en el punto de inoculación (infrecuente)	Úlceras gastrointestinales, daño renal, hepatotoxicidad, vómitos	Vómitos y diarrea, apenas toxicidad renal y hepática	Puede causar sedación

En este cuadro comparativo se observa que los anticuerpos monoclonales anti-NGF (Librela y Solensia) son los medicamentos más eficaces en el tratamiento de la OA y su seguridad es mayor, ya que el único efecto adverso que producen es una leve reacción cutánea pero que es muy infrecuente, gracias a que su eliminación se produce por la misma vía que la de las proteínas. En cambio, los opioides, aunque apenas tengan efectos adversos, no tienen efectos

beneficiosos en el tratamiento de esta enfermedad por lo que no se recomienda su utilización. Los AINEs inhibidores de las ciclooxigenasas y los antagonistas de los receptores EP4 de la prostaglandina E2 tienen la misma eficacia, pero esta es menor a la de los anticuerpos monoclonales anti-NGF. Por otro lado, el grapiprant ha demostrado tener seguridad ya que sus efectos adversos no son muy graves, pero no se puede afirmar que sea seguro durante periodos largos de tiempo, ya que los únicos estudios realizados sobre este medicamento solo han durado 28 días. En cuanto a la vía de administración los medicamentos Librela y Solensia solo se administran una vez al mes vía subcutánea, esto supone una ventaja frente al resto de medicamentos, ya que administrar cada día medicamentos vía oral supone un gran problema para muchos propietarios, sobre todo cuando los administramos en la especie felina.

## 7. Conclusión

En esta revisión se han analizado diferentes estudios clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos que existen en el tratamiento de la OA:

- AINEs inhibidores de la ciclooxigenasa: tienen una eficacia buena, pero el uso de estos medicamentos a largo plazo tiene una seguridad baja dado que al actuar directamente inhibiendo la COX-1 y COX-2 perjudican la homeostasis normal del organismo produciendo efectos secundarios en el animal, tales como daño renal, úlceras gástricas y hepatotoxicidad.
- AINEs antagonistas de receptores EP4 (Grapiprant): se ha demostrado que su eficacia es similar a la de los AINEs inhibidores de la ciclooxigenasa, pero su seguridad es mucho mayor ya que al no inhibir directamente los dos tipos de ciclooxigenasas únicamente se producen vómitos y diarreas como efectos adversos.
- Opiáceos: diversos estudios afirman que no tiene efectos beneficiosos sobre los signos del dolor en animales con osteoartritis. Su seguridad es buena si se da únicamente en momentos puntuales, aunque en animales sensibles puede causar sedación.
- Anticuerpos monoclonales anti-NGF: la eficacia que tiene es superior al resto de medicamentos existentes frente al dolor producido en la osteoartritis. Su seguridad es muy alta, no produce efectos secundarios en el animal, ya que su degradación metabólica es idéntica a la del resto de las proteínas del organismo. Por otro lado, la administración de este medicamento se realiza vía subcutánea una vez al mes, esto es una ventaja significativa frente al resto de los medicamentos en los que la administración se realiza diariamente vía oral, esto les proporciona a los propietarios mayor comodidad, sobre todo a los que poseen felinos.

Con los resultados obtenidos podemos afirmar que el tratamiento basado en anticuerpos monoclonales anti-NGF es más eficaz y seguro que el resto de los medicamentos, y que mejora la calidad de vida. Por otro lado, el medicamento grapiprant puede ser la otra alternativa al tratamiento ya que su seguridad es buena, pero la eficacia sería muchísimo menor que al administrar Librela o Solensia. Para finalizar, cabe destacar que el tratamiento de la osteoartritis no solo se basa en el farmacológico, sino que hay que actuar en los diferentes factores que agravan la enfermedad. Por ello, el tratamiento adecuado se basa en la administración de medicamentos, modificación de la dieta para evitar la obesidad, reducción de la actividad y rehabilitación.

## 8. Conclusion

In this review, different clinical studies have been analyzed to evaluate the efficacy and safety of existing drugs in the treatment of OA:

- Cyclooxygenase inhibitor NSAIDs: they have good efficacy, but the long-term use of these drugs has a low safety since by acting directly inhibiting COX-1 and COX-2 they impair the normal homeostasis of the organism producing side effects in the animal, such as renal damage, gastric ulcers and hepatotoxicity.
- Cyclooxygenase inhibitor NSAIDs: they have good efficacy, but the long-term use of these drugs has a low safety since by acting directly inhibiting COX-1 and COX-2 they impair the normal homeostasis of the organism producing side effects in the animal, such as renal damage, gastric ulcers and hepatotoxicity.
- EP4 receptor antagonist NSAIDs (Grapiprant): it has been shown that their efficacy is similar to that of cyclooxygenase inhibitor NSAIDs, but their safety is much better, as they do not directly inhibit the two types of cyclooxygenase, but only produce vomiting and diarrhea as adverse effects.
- Opioids: several studies affirm that they have no beneficial effect on the signs of pain in animals with osteoarthritis. Its safety is good if given only at specific times, although in sensitive animals it can cause sedation.
- Anti-NGF monoclonal antibodies: its efficacy is higher than other existing drugs against pain caused by osteoarthritis. Its safety is very high, it does not produce side effects for the animal, because its metabolic degradation is identical to the rest of the proteins in the organism. On the other hand, the administration of this medicine is done subcutaneously once a month, this is a significant advantage against the rest of the medicines in which the administration is done daily orally, this provides greater comfort to the owners, especially to those who own felines.

With the obtained results, we can affirm that the treatment based on anti-NGF monoclonal antibodies is more effective and safer than the rest of the drugs, and that it improves the quality of life. In contrast, the drug grapiprant could be the other alternative to treatment, since its safety is good, but the efficacy would be much lower than when administering Librela or Solensia. Finally, it should be noted that the treatment of osteoarthritis is not only based on pharmacological treatment, but it is also necessary to act on the different factors that aggravate

the disease. Therefore, the appropriate treatment is based on the administration of drugs, modification of the diet to avoid obesity, reduction of activity and rehabilitation.

## 9. Valoración personal

Durante estos cinco años de carrera, gracias a las prácticas realizadas en la universidad y en clínicas de pequeños animales, me he dado cuenta de cuál es mi pasión. Mi pasión es la traumatología y la fisioterapia, por ello tuve claro que mi trabajo de fin de grado tenía que estar relacionado con esta rama de la medicina veterinaria. En las estancias realizadas en clínicas de pequeños animales pude observar que la mayoría de los pacientes presentaban osteoartritis, y en una de ellas pude observar que trataban esta enfermedad con un medicamento basado en anticuerpos monoclonales llamado Librela. Viendo la mejoría de los perros a los que se les aplicaba este tratamiento decidí que era muy interesante realizar un trabajo de fin de grado comparándolo con los tratamientos más habituales y así poder ver cuáles eran los beneficios de utilizarlo. Este trabajo me ha ayudado a tener más conocimientos sobre cómo tratar adecuadamente una de las enfermedades que más padecen los animales de compañía.

## 10. Referencias bibliográficas

1. American College of Veterinary Surgeons. (2022). American College of Veterinary Surgeons. Disponible en: [https://www.acvs.org/small-animal-es/osteoarthritis-in-dogs#:~:text=Control%20del%20dolor%3A%20Los%20medicamentos,del%20dolor%20de%20la%20artrosis\\_\[Consultado 18-04-2022\].](https://www.acvs.org/small-animal-es/osteoarthritis-in-dogs#:~:text=Control%20del%20dolor%3A%20Los%20medicamentos,del%20dolor%20de%20la%20artrosis_[Consultado 18-04-2022].)
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2018). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cimavet.aemps.es/cimavet/publico/detalle.html?nregistro=EU/2/20/261/004> [Consultado 5-04-2022].
3. Beale, B. (2010). "Artritis en gatos y perros: tratamiento". *Banfield Journal*, pp. 1-9. Disponible en: [https://www.banfield.com.mx/images/journal/AGyPT\\_final.pdf](https://www.banfield.com.mx/images/journal/AGyPT_final.pdf) [Consultado 12-05-2022].
4. Bland, S. (2015). "Canine osteoarthritis and treatments: a review". *Veterinary Science Development*, 5(2), pp. 84-88. DOI: 10.4081/vsd.2015.5931
5. Brusa, M. & Boccia, F. (2000). "Enfermedad articular degenerativa canina: consideraciones sobre el manejo médico terapéutico. ¿Son los condroprotectores una alternativa?". *Analecta Veterinaria*, 20(1), pp. 5-13. Disponible en: [http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11113/Documento\\_completo\\_.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/11113/Documento_completo_.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [Consultado 28-04-2022].
6. Budsberg, S., Torres, B., Kleine, S., Sandberg, G. & Berjeski, A. (2018). "Lack of effectiveness of tramadol hydrochloride for the treatment of pain and joint dysfunction in dogs with chronic osteoarthritis". *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 252(4), pp. 427-432. DOI: 10.2460/javma.252.4.427
7. Cabezas, M., Castro, P. & Novoa, D. (2019). "Guía práctica ortopédica canina". *Elanco*, pp. 1-78. Disponible en: [https://vetconecta.elanco.com/sites/g/files/adhwdz856/files/2021-01/Guia\\_Pra%CC%81ctica\\_Ortope%CC%81dica\\_Canina.pdf](https://vetconecta.elanco.com/sites/g/files/adhwdz856/files/2021-01/Guia_Pra%CC%81ctica_Ortope%CC%81dica_Canina.pdf) [Consultado 12-05-2022].
8. Carballo, C., Nakagawa, Y., Sekiya, I. & Rodeo, S. (2017). "Basic Science of Articular Cartilage". *Clinics in Sports Medicine*, 36(3), pp. 413-425. DOI: 10.1016/j.csm.2017.02.001
9. Corral, M., Moyaert, H., Fernandes, T., Escalada, M., Tena, J., Walters, R. & Stegemann, M. (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 Anesthesia and Analgesia*, 48(6), pp. 943-955. DOI: 10.1016/j.vaa.2021.08.001
10. Dessal, F. & Callealta, I. (2012). "Manejo del dolor en el gato". *Argos*, 143, pp. 44-46. Disponible en: [https://www.gattos.net/images/Publicaciones/Isabel/Argos\\_143\\_ManejoDolor.pdf](https://www.gattos.net/images/Publicaciones/Isabel/Argos_143_ManejoDolor.pdf)
11. Enomoto, M., Mantyh, P., Murrell, J., Innes, J. & Lascelles, B. (2018). "Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats". *Veterinary Record*, pp. 1-11. DOI: 10.1136/vr.104590 [Consultado 30-05-2022].
12. European Medicines Agency. (2018). "Galliprant". *European Medicines Agency*, pp. 1-2. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/galliprant-epar-summary-public\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/galliprant-epar-summary-public_es.pdf) [Consultado 05-05-2022].
13. European Medicines Agency. (2021). "CVMP assessment report for Librela". *European Medicines Agency*, pp. 1-33. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/librela-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/librela-epar-public-assessment-report_en.pdf) [Consultado 27-04-2022].
14. Gearing, D., Huebner, M., Virtue, E., Knight, K., Hansen, P., Lascelles, B., Gearing, R. & Drew, A. (2016). "In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, pp. 1129-1137. DOI: 10.1111/jvim.13985
15. Gruen, M., Myers, J., Tena, J., Becskei, C., Cleaver, D. & Lascelles, B. (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), pp. 2752-2762. DOI: 10.1111/jvim.16291
16. Gruen, M., Thomson, A., Griffith, E., Paradise, H., Gearing, D. & Lascelles, B. (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, pp. 1138-1148. DOI: 10.1111/jvim.13972
17. Hefti, F., Rosenthal, A., Walicke, P., Wyatt, S., Vergara, G., Shelton, D. & Davies, A. (2005). "Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF". *Trends in Pharmacological Sciences*, 27(2), pp. 1-7. DOI: 10.1016/j.tips.2005.12.001

18. Ishikawa, G., Koya, Y., Tanaka, H. & Nagakura, Y. (2015). "Long-term analgesic effect of a single dose of anti-NGF antibody on pain during motion without notable suppression of joint edema and lesion in a rat model of osteoarthritis". *Osteoarthritis Research Society International*, 23(6), pp. 925-932. DOI: 10.1016/j.joca.2015.02.002
19. Krautmann, M., Walters, R., Cole, P., Tena, J., Bergeron, L., Messamore, J., Mwangi, D., Rai, S., Dominowski, P., Saad, K., Zhu, Y., Guillot, M. & Chouinard, L. (2021). "Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs". *The Veterinary Journal*, 276, pp. 1-11. DOI: 10.1016/j.tvkl.2021.105733
20. Kyriazis, A. & Prassinou, N. (2021). "Canine hip dysplasia: Part II: Treatment". *Hellenic Journal of Companion Animal Medicine*, 10(2), pp. 96-119. Disponible en: <https://hycam.hcavs.gr/index.php/hycam/article/view/119/196> [Consultado 27-05-2022].
21. Langley-Hobbs, S. & Gildea, E. (2019). "Nuevos avances científicos en el dolor asociado a la artrosis felina". *Comité de Expertos en Dolor Crónico Felino*, 03, pp. 1-6. Disponible en: [https://www.zoetis.es/artrosisydolorenperrosygatos/img/pdf/expertos\\_dolor\\_felino\\_boletin03.pdf](https://www.zoetis.es/artrosisydolorenperrosygatos/img/pdf/expertos_dolor_felino_boletin03.pdf) [Consultado 20-04-2022].
22. Lascelles, B., Knauer, S., Walker, K. & North, C. (2020). "Nuevos avances científicos en el dolor y la inflamación asociados a la artrosis canina". *Comité de Expertos en Dolor Crónico Canino*, 01, pp. 1-7. Disponible en: [https://doloranimal.org/images/fdocum/expertos-dolor-canino\\_boletin03\\_mar2021\\_2.pdf](https://doloranimal.org/images/fdocum/expertos-dolor-canino_boletin03_mar2021_2.pdf) [Consultado 21-04-2022].
23. Lascelles, B., Knazoviky, D., Case, B., Freire, M., Innes, J., Drew, A. & Gearing, D. (2015). "A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain". *BMC Veterinary Research*, pp. 1-12. DOI: 10.1186/s12917-015-0413-x
24. Machado, N., Téllez, G. & Castaño, J. (2006). "Anticuerpos monoclonales: desarrollo físico y perspectivas terapéuticas". *Infectio*, 10(3), pp. 186-197. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v10n3/v10n3a06.pdf> [Consultado 28-05-2022].
25. Martell-Pelletier, J., Boileau, C., Pelletier, J. & Roughley, P. (2008). "Cartilage in normal and osteoarthritis conditions". *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 22(2), pp. 351-384. DOI: 10.1016/j.berh.2008.02.001
26. Michnick, S. & Sidhu, S. (2008). "Submitting antibodies to binding arbitration". *Nature Chemical Biology*, 4(2), pp. 326-329. DOI: 10.1038/nchembio0608-326

27. Monteiro, B., Lambert, C., Bianchi, E., Genevois, P., Soldani, G. & Troncy, E. (2019). "Safety and efficacy of reduced dosage ketoprofen with or without tramadol for long-term treatment of osteoarthritis in dogs: a randomized clinical trial". *BMC Veterinary Research*, 15(213), pp. 1-11. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1960-3>
28. Monteiro, B. & Steagall, P. (2019). "Antiinflammatory Drugs". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 49(6), pp. 993-1011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.07.009>
29. Monteiro, B. (2020). "Feline Chronic Pain and Osteoarthritis". *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 50(4), pp. 769-788. DOI: 10.1016/j.cvsm.2020.02.003
30. Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M. & Comerford, E. (2022). "Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis". *Journal of Small Animal Practice*, pp. 1-18. DOI: 10.1111/jsap.13495
31. Rausch-Derra, L., Huebner, M., Wofford, J. & Rhodes, L. (2016). "A Prospective, Randomized, Masked, Placebo-Controlled Multisited Clinical Study of Grapiprant, an EP4 Prostaglandin Receptor Antagonist (PRA), in Dogs with Osteoarthritis". *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 30, pp. 756-762. DOI: 10.1111/jvim.13948
32. Rychel, J. (2010). "Diagnosis and Treatment of Osteoarthritis". *Topics in Companion Animal Medicine*, 25(1), pp. 20-25. DOI: 10.1053/j.tcam.2009.10.005
33. Suszko-Pawlowska, A. (2021). "Monoclonal antibodies – new possibilities for therapy in Veterinary Medicine". *Book of Abstracts Veterinary Pharmacy*, pp. 14-15. Disponible en: [https://farm.gumed.edu.pl/attachment/attachment/80586/Book\\_of\\_Abstracts\\_Veterinary\\_Pharmacy.pdf#page=14](https://farm.gumed.edu.pl/attachment/attachment/80586/Book_of_Abstracts_Veterinary_Pharmacy.pdf#page=14) [Consultado 27-04-2022].
34. Villaescusa, L. (2017). "Producción de anticuerpos monoclonales". *Portalfarma*, pp. 1-12. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/documentos/2017/12/13/120423.pdf> [Consultado 09-05-2022].
35. Villatoro, A., Fernández, V. & Becerra, J. (2018). "Terapias regenerativas biológicas en la osteoartritis: hemoderivados y terapia celular". *Argos*, 202, pp. 82-86. Disponible en: <https://www.portaltveterinaria.com/pdfjs/web/viewer.php?file=%2Fupload%2Fviste%2Fargos202.pdf> [Consultado 01-04-2022].

36. Zheng, S., Hunter, D., Xu, J. & Ding, C. (2016). "Monoclonal Antibodies for the treatment of osteoarthritis". *Expert Opinion on Biological Therapy*, pp. 1-30. DOI: 10.1080/14712598.2016.1229774
37. Zoetis. (2021). "Librela-Una Nueva Era en el Manejo del Dolor". *Zoetis*, pp. 1-8. Disponible en: <https://www.alvetescarti.es/pdf/noticias/LIBRELA%20FOLLETO%20VETERINARIO.PDF> [Consultado 27-04-2022].
38. Zoetis. (2022). *Vídeo: Role of NGF in OA pain*. [Zoetis]. Disponible en: <https://www.zoetis.co.uk/oa-pain/first-time-resolution.aspx> [Consultado 12-04-2022].