



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



Trabajo Fin de Grado en Veterinaria

Bedinvetmab uso traumatológico vs neurológico

Bedinvetmab traumatological vs neurological use

Autor/es

María Alcorta Letona

Director/es

Juan José Esteban Jiménez

Facultad de Veterinaria

2023-2024

ÍNDICE

1.RESUMEN/ABSTRACT	1
2.INTRODUCCIÓN	2
2.1. Osteoartrosis	2
2.2. Alteraciones neurológicas y alteraciones en la marcha.....	4
2.3. Terapias actuales descritas.....	4
2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	6
2.4. Librela® (Bedinvetmab)	7
2.5 Terapia anticuerpos monoclonales anti-NGF en personas.....	10
3.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	11
4.METODOLOGÍA.....	11
5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	13
5.1. Procesamiento de los casos.....	13
5.1.1. Clasificación de los pacientes.....	13
5.1.2. Correlación entre patologías.....	15
5.2. Evolución clínica de los pacientes	18
5.2.1 Pacientes con signos traumatólogicos.....	18
5.2.2 Pacientes con signos degenerativos.....	18
5.2.3 Pacientes con signos neurológicos	19
5.2.4 Síntesis de evolución sintomatológica.....	19
5.3. Administración concomitante con otros medicamentos	20
5.3.1 Condroprotectores.....	20
5.3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)	22
6.CONCLUSIONES	24
7.VALORACIÓN PERSONAL.....	25
8.BIBLIOGRAFÍA.....	25

1. RESUMEN/ABSTRACT

Librela (nombre comercial) es un medicamento veterinario utilizado para aliviar el dolor asociado a la osteoartritis en perros. Se trata de una solución inyectable administrada vía subcutánea, cuyo principio activo es el bedinvetmab, un anticuerpo monoclonal que impide que el Factor de Crecimiento Nervioso (FCN) se una a sus receptores en las células nerviosas e interrumpe la transmisión de las señales de dolor, ayudando a aliviar el dolor.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa articular que afecta negativamente a la calidad de vida de los animales, y actualmente es el trastorno musculoesquelético crónico más frecuente. Aunque puede afectar a todas las articulaciones, la rodilla, la columna, la cadera, las manos, los pies y los hombros son las más propensas a ser afectadas. El dolor crónico, que conduce a la discapacidad, es la consecuencia directa más común de la osteoartrosis. Esta patología involucra a toda la estructura articular en un círculo vicioso el cual incluye la inflamación del tejido cápsula-bursa, modificaciones en el líquido sinovial, degradación y erosiones del cartílago, así como daño inflamatorio osteocondral que resulta en erosión y deformación ósea.

Al ser un medicamento que lleva poco tiempo en el mercado, apenas existen estudios y artículos sobre él, o sobre su posible aplicación frente a otro tipo de patologías. Por tanto, el objetivo de este trabajo es comparar la eficacia del fármaco tanto para su uso traumatológico como para aliviar los síntomas nerviosos producidos por la patología traumatológica.

Librela (trade name) is a veterinary medication used to relieve pain associated with osteoarthritis in dogs. It is an injectable solution administered subcutaneously, with bedinvetmab as its active ingredient. Bedinvetmab is a monoclonal antibody that prevents Nerve Growth Factor (NGF) from binding to its receptors on nerve cells, interrupting the transmission of pain signals and helping to alleviate pain.

Osteoarthritis (OA) is a degenerative joint disease that negatively impacts the quality of life of animals and is currently the most common chronic musculoskeletal disorder. Although it can affect all joints, the knee, spine, hip, hands, feet, and shoulders are the most prone to being affected. Chronic pain, leading to disability, is the most common direct consequence of osteoarthritis. This condition involves the entire joint structure in a vicious cycle that includes

inflammation of the capsular-bursal tissue, changes in synovial fluid, degradation, and erosion of cartilage, as well as inflammatory osteochondral damage resulting in bone erosion and deformation.

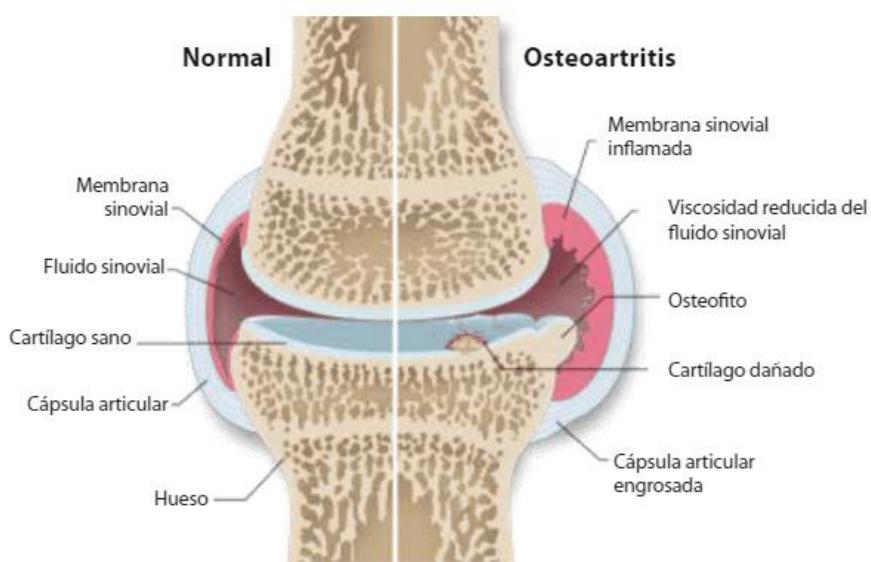
As a medication that has only been on the market for a brief time, there are few studies and articles about it or its potential application for other types of pathologies. Therefore, the aim of this work is to compare the efficacy of the drug for both its use in trauma care and in alleviating nervous symptoms caused by traumatic pathology.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Osteoartrosis

La osteoartrosis (OA) es la enfermedad articular más comúnmente diagnosticada en medicina veterinaria, afectando negativamente la calidad de vida de los animales. Se define como un desorden que afecta a las articulaciones móviles, caracterizado por estrés celular y degradación de la matriz extracelular, iniciada por micro y macro lesiones que activan las respuestas de reparación desadaptativas, incluidas las vías proinflamatorias de la respuesta inmune innata. La patología se manifiesta primero como un trastorno molecular (metabolismo anormal del tejido articular) seguido de un trastorno anatómico y/o fisiológico (caracterizados por degradación del cartílago, remodelación ósea, formación de osteofitos, inflamación de las articulaciones y pérdida de la función normal de la articulación) (Figura 1), que puede culminar en enfermedad (Macías, C. et al., 2021).

Figura 1. Modificaciones en una articulación con osteoartritis



(Cabezas, Castro y Novoa, 2019)

Esta enfermedad afecta a perros de diversas razas y edades, manifestándose en distintas articulaciones, incluidas las más pequeñas, como las facetas vertebrales y las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas. En etapas tempranas los signos clínicos son poco evidentes, a medida que avanza se suele agravar la cojera y aparecer rigidez, los cuales se agravan con la humedad y el frío. Con el progreso de la enfermedad articular degenerativa, la fibrosis y el dolor disminuyen la tolerancia al ejercicio, generando persistencia en la cojera y, en casos más graves, la manifestación de atrofia muscular (Nelson, W. R. et al., 2020).

La osteoartrosis se diagnostica en función de la historia, la exploración física y los hallazgos radiológicos. En la exploración física, se suele apreciar dolor a la palpación de la articulación, disminución del rango de movimiento, sonidos crepitantes durante la flexión y extensión, y en algunos casos, inflamación en la articulación. Los hallazgos radiológicos típicos de esta patología incluyen acumulación de líquido en la articulación, desarrollo de osteofitos alrededor de la misma, endurecimiento del hueso subcondral, estrechamiento del espacio articular y remodelación ósea (Nelson, W. R. et al., 2020). Además, partiendo de la base de que casi todas las patologías articulares desembocan en un proceso osteoartrítico, se debe prestar especial atención a todas las enfermedades ortopédicas del desarrollo articular, especialmente en las razas predispuestas (Macías, C. et al., 2021).

El tratamiento médico es sintomático e inespecífico cuyos objetivos principales son aliviar las molestias y evitar la progresión de la degeneración articular. En cuanto al tratamiento farmacológico, este se basa en disminuir la progresión de la degradación del cartílago articular, para inhibir la liberación de mediadores inflamatorios y para controlar el dolor (Nelson, W. R. et al., 2020).

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son uno de los más recomendados, debido a sus efectos antiinflamatorios y analgésicos. La función principal de la mayoría de los AINE radica en la inhibición reversible de la ciclooxygenasa (COX-1 y COX-2), impidiendo así la síntesis de las prostaglandinas que son responsables del dolor y la inflamación. Desafortunadamente, el uso de AINE puede estar asociado con efectos perjudiciales, especialmente efectos adversos gastrointestinales. Debería valorarse la función renal antes de prescribir cualquier AINE tras 7 días de tratamiento y, posteriormente, al menos cada 6 meses en los casos de administración crónica. El propietario debe saber que es necesario vigilar el apetito del animal y la presencia de vómitos o melena, que podrían indicar toxicidad gastrointestinal. Ya que la respuesta clínica a cada AINE varía en los distintos perros, es razonable cambiar de fármaco cuando esta no es la adecuada. Cuando se realiza el cambio de uno a otro, se debe dejar un periodo de al menos 3 días sin tratamiento para evitar toxicidades. En perros que no toleran los AINE o que necesitan

más analgesia para el control del dolor, puede ser útil el empleo de tramadol oral (2-5 mg/kg cada 8-12 horas), gabapentina (2,5 a 10 mg/kg por vía oral cada 8-24 horas) o amantadina (3-5 mg/kg por vía oral cada 24 horas) (Nelson, W. R. et al., 2020).

2.2. Alteraciones neurológicas y alteraciones en la marcha

La OA es una enfermedad asociada a distintos factores de riesgo o desencadenantes (anormalidades conformacionales, obesidad, trauma, etc.) que desembocan en un final común: la destrucción progresiva de las articulaciones (Macías, C. et al., 2021). Los diferentes tipos de dolor, como el nociceptivo, inflamatorio y neuropático, se presentan en diversos grados, involucrando tanto componentes periféricos como procesos centrales (Pye et al., 2022).

Las pautas de comportamiento de los perros que padecen dolor asociado a la OA limitan o modifican el desarrollo de una actividad y comportamiento normales, manifestando el problemas posturales (columna arqueada, menos apoyo o incluso ausencia en alguna extremidad...), locomotores (alteración de la marcha, cojera, dificultad o incapacidad del movimiento...), temperamentales, de vocalización, y otros (Macías, C. et al., 2021).

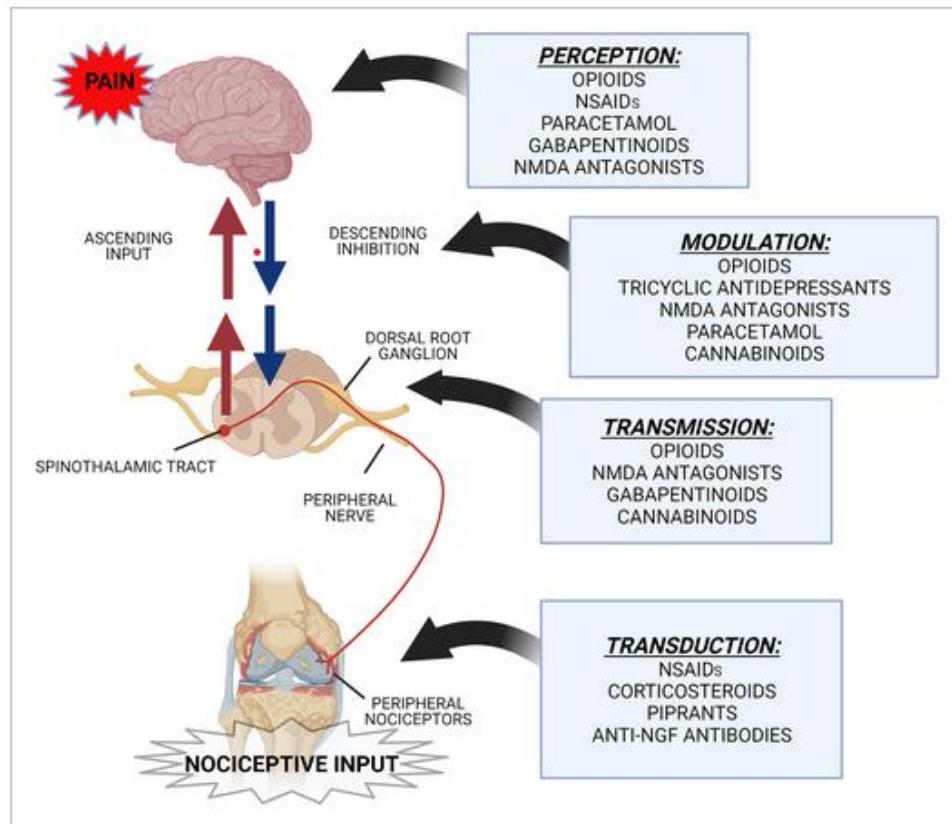
En muchas ocasiones en clínica diaria los tutores refieren lo que ellos consideran como cojeras (entendiéndose como una alteración traumatológica), cuando realmente el problema locomotor se basa en alteraciones neurológicas como déficits de propiocepción o alteraciones de la motoneurona inferior. El examen clínico neurológico debería realizarse en todos los pacientes que describan una marcha aberrante. Las alteraciones de la marcha más comúnmente descritas son la paresia o debilidad del movimiento voluntario, la plejia o incapacidad para el movimiento voluntario y la ataxia, ya sea incoordinación, proprioceptiva, vestibular o cerebelar. También, hay que destacar la dismetría consistente en movimientos más amplios (hipermetría) o más cortos (hipometría) (Lorenzo, V. y Bernardini, M., 2007).

2.3. Terapias actuales descritas

El síntoma dominante de la osteoartrosis en perros es el dolor, y el objetivo terapéutico actual es el tratamiento de ese dolor y la pérdida de función asociada (Pye et al., 2022). Los mecanismos de dolor implicados son complejos, y están involucrados tanto los componentes periféricos del dolor como los procesos centrales. Hay que destacar que existen diferentes clases

de medicamentos analgésicos disponibles, con diferentes mecanismos de acción, dirigidos a la nocicepción en diferentes pasos a lo largo de la vía del dolor (Figura 2) (Pye et al., 2022).

Figura 2. Mecanismos de acción de los diferentes analgésicos disponibles dirigidos a la nocicepción en diferentes pasos a lo largo de la vía del dolor



(Pye et al., 2022)

Realmente no existen, o son muy pocas, las alternativas eficaces para el control asociado a la OA canina. Para incrementar la eficacia de los AINE, y reducir al mismo tiempo sus efectos adversos, suelen combinarse con adyuvantes. Sin embargo, la evidencia de eficacia terapéutica de los adyuvantes en veterinaria es aún muy escasa (tramadol, paracetamol, amantadina, gabapentina, entre otros) (Macías, C. et al., 2021).

En la práctica, la escasa alternativa a los AINE implica que la OA es uno de los motivos más frecuentes de eutanasia por la pérdida de calidad de vida de los perros que la sufren, en caso de no obtener las mejorías esperadas con el tratamiento (Macías, C. et al., 2021).

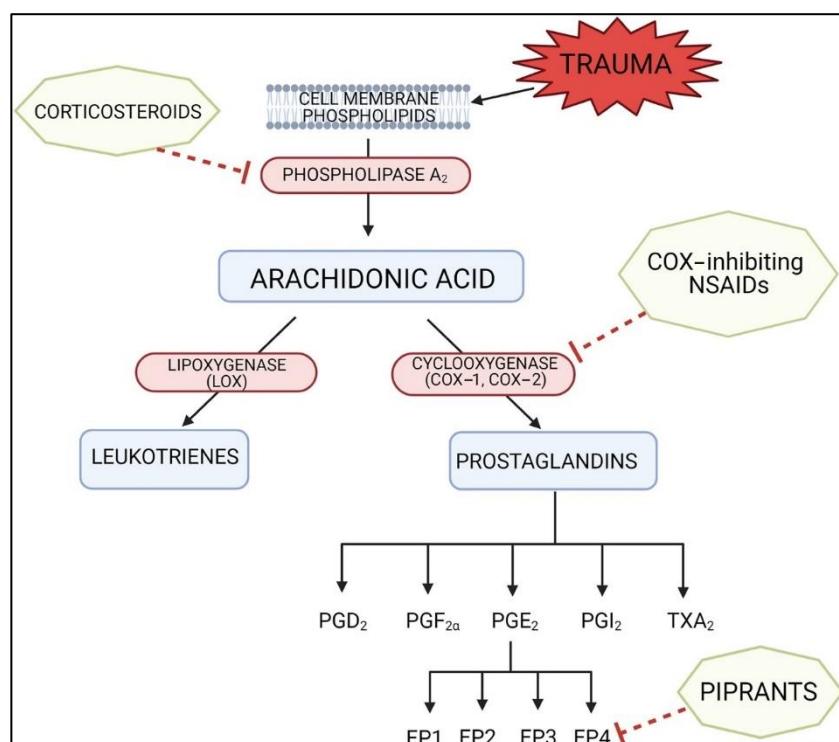
También cabe señalar que un enfoque multimodal del tratamiento es importante en el abordaje de esta enfermedad articular, que incorpore no sólo diferentes tipos de productos

farmacéuticos o quirúrgicos, sino también el control de peso, nutracéuticos, acupuntura, fisioterapia como ejercicio terapéutico, hidroterapia, así como otras modalidades terapéuticas que incluyen la terapia de fotobiomodulación, terapia de campo electromagnético y otras terapias complementarias (Pye, C. et al., 2024).

2.3.1 Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

El uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroides es común en el tratamiento de afecciones inflamatorias y dolorosas tanto en humanos como en pacientes veterinarios, siendo fundamentales para tratar la osteoartritis (OA). Los distintos AINE disponibles en medicina veterinaria tienen una eficacia similar, ya que ninguno de los actualmente autorizados ha demostrado ser consistentemente superior a otro en términos de eficacia o seguridad. La inhibición de las prostaglandinas relacionada con el uso de AINE es la principal causa de los efectos adversos, que incluyen irritación gastrointestinal, enteropatía perdedora de proteínas, daño renal y prolongación del tiempo de sangrado debido a la prevención de la agregación plaquetaria (Figura 3). Después del uso de AINE en ensayos clínicos con perros, se han descrito como síntomas más comunes los vómitos, la diarrea, la anorexia, el letargo y las heces melénicas; también se ha informado sobre alteraciones en los sistemas renal y hepático.

Figura 3. Mecanismo de acción de los AINE



(Pye et al., 2022)

Para uso veterinario en perros se han desarrollado muchos antiinflamatorios, y uno de los últimos en salir al mercado ha sido desarrollado por Laboratorios Ecuphar, un AINE cuyo principio activo es el Enflicoixib (cuyo nombre comercial es Daxocox), un nuevo inhibidor de la COX-2 derivado de pirazolina. El objetivo de los inhibidores selectivos de la COX-2 es reducir la incidencia de trastornos asociados con la supresión de la síntesis homeostática de prostaglandinas al evitar o disminuir significativamente la inhibición de la COX-1. Es importante destacar que, según un estudio reciente en el que participaron 242 perros seleccionados al azar y tratados con enflicoixib (Daxocox), mavacoxib (Trocoxil) o placebo, se observó una mejoría en la evaluación realizada por los veterinarios y los propietarios con relación a los signos clínicos asociados con la artrosis, tanto con el enflicoixib como con el mavacoxib, en comparación con el grupo que recibió el placebo, durante el período de prueba de 6 semanas (Pye et al., 2022).

2.4. Librela® (Bedinvetmab)

Librela (nombre comercial) es un medicamento veterinario indicado para el alivio del dolor asociado a la osteoartrosis en perros. Esta nueva modalidad de terapia biológica utiliza un mecanismo de acción diferente al de otros medicamentos utilizados frente al dolor, ya que está basada en anticuerpos monoclonales contra el factor nervioso de crecimiento (mAb anti-NGF).

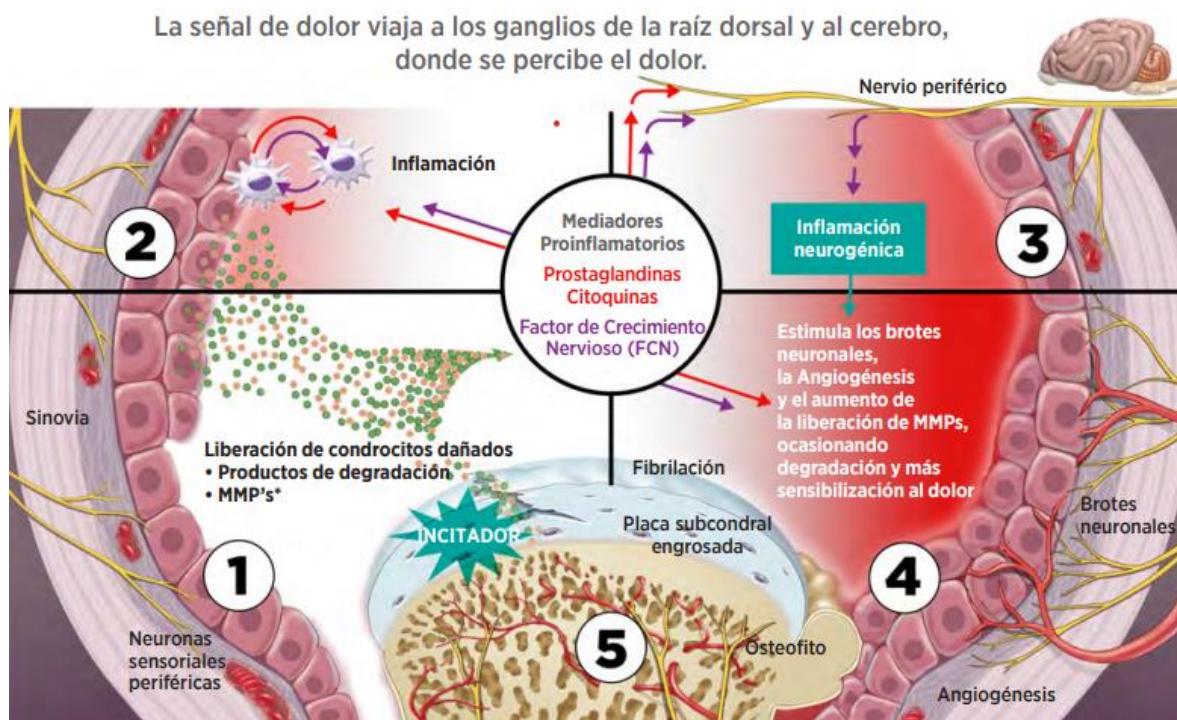
Su principio activo es el Bedinvetmab, un anticuerpo monoclonal creado para reconocer una proteína denominada Factor de Crecimiento Nervioso (NGF) y unirse a ella. Una vez unido, impide que este factor se adhiera a sus receptores en las células nerviosas, los TrkA (Receptor de Tropomiosina Quinasa A), e interrumpe la transmisión de señales del dolor. Se trata de una solución inyectable que se administra por vía subcutánea, a una dosis dependiente del peso del perro, y es de administración mensual. (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018)

El NGF resulta crucial para la supervivencia de las neuronas sensoriales y simpáticas en el proceso de desarrollo del sistema nervioso. No obstante, en la etapa adulta, se ha identificado que el NGF, en conjunto con su interacción con el receptor de tropomiosina quinasa A (TrkA), juega un papel esencial en la percepción del dolor y la plasticidad del sistema nervioso en situaciones de dolor. Este factor, interviene en la mediación del dolor, provocando la liberación tanto de mediadores proinflamatorios como de una mayor cantidad de este mismo factor, lo que contribuye a perpetuar el ciclo del dolor y la inflamación (Figura 4). En este sentido, el NGF puede compararse con la prostaglandina E₂ (PGE₂), ya que ambos contribuyen a la

sensibilización de los nociceptores y ambos desempeñan un papel crucial en la sensibilización de los nervios tras una lesión, actuando como mecanismos protectores esenciales del dolor. (Enomoto, et al., 2018).

Los estudios de ciencia básica han demostrado el papel del NGF en el dolor y la patología de la osteoartritis, sugiriendo que las terapias anti-NGF proporcionan una analgesia sólida, igual o incluso superior a la de los analgésicos actuales. Parece haber una buena evidencia de que el NGF puede ser responsable del crecimiento nervioso patológico en la artritis, lo que significa que podría estar relacionado con el crecimiento anormal de los nervios en estos casos. Además, la presencia de NGF y este crecimiento anormal de los nervios están bien correlacionados con los síntomas clínicos de dolor observados en pacientes con artritis. En resumen, los niveles elevados de NGF podrían ser una causa importante del dolor asociado con la artritis (Enomoto, et al., 2018).

Figura 4. Diagrama esquemático de la implicación del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la nocicepción y la plasticidad del sistema nervioso



(Zoetis, 2021).

Los antagonistas del NGF ofrecen una opción eficaz para el alivio clínico del dolor en la OA sin los efectos adversos de los fármacos analgésicos tradicionales (Krautmann, M. et al., 2021).

Bedinvetmab es una proteína endógena, la cual se espera que se degrade naturalmente en partes más pequeñas, como péptidos y aminoácidos, a través de los procesos normales del cuerpo, conocidos como vías catabólicas. Además, no se ve afectada por las enzimas del citocromo P450, que son las responsables de la descomposición de muchas sustancias en el cuerpo, lo que significa que es poco probable que cause interacciones con otras medicaciones que son procesadas por estas enzimas. Esto resalta la seguridad y la baja probabilidad de efectos adversos relacionados con interacciones medicamentosas al usar bedinvetmab junto con otros tratamientos (National Office of Animal Health, 2021).

Librela es un medicamento innovador que salió al mercado en 2021, por lo que aún tiene un recorrido limitado en la práctica veterinaria. Sin embargo, en el breve tiempo desde su introducción, ha mostrado notables éxitos en el tratamiento de perros con osteoartritis. Su alta eficacia se debe a su acción como terapia biológica similar a los anticuerpos naturales, siendo eliminado mediante la degradación normal de las proteínas. Esto minimiza la participación del hígado y los riñones en su metabolismo y eliminación, a diferencia de los AINE. Además, presenta un bajo riesgo de efectos adversos gastrointestinales (Macías, C. et al., 2021).

Generalmente, los anticuerpos monoclonales (mAb) anti-NGF no pueden atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), lo que restringe su acción a los tejidos periféricos. La BHE es una membrana protectora que separa la sangre del cerebro y el líquido cefalorraquídeo, impidiendo que muchas sustancias, incluidos los medicamentos, entren en el sistema nervioso central. Esto es significativo porque limita la eficacia de los mAb anti-NGF en tratar condiciones de dolor que afectan el cerebro o la médula espinal. Sin embargo, investigaciones recientes se han centrado en desarrollar métodos para permitir que estos mAb superen esta barrera protectora (Enomoto, et al., 2018).

Por otro lado, todavía no se sabe mucho sobre el uso de estos fármacos para tratar otros tipos de dolor aparte de la osteoartritis (OA). Sin embargo, estudios realizados en roedores con dolor ortopédico han mostrado que el tratamiento con mAb anti-NGF y anti-TrkA puede reducir significativamente los comportamientos asociados con el dolor, lo que sugiere su potencial eficacia en otras condiciones dolorosas (Jimenez-Andrade, et al., 2007).

2.5 Terapia anticuerpos monoclonales anti-NGF en personas

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) suspendió temporalmente los programas de desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-NGF debido a un aumento de la incidencia de efectos adversos graves relacionados con las articulaciones entre 2010 y 2012. Inicialmente, se postuló que la incidencia de efectos adversos (EA) graves relacionados con las articulaciones era osteonecrosis y/o artrosis rápidamente progresiva (RPOA) en las articulaciones de la cadera, la rodilla y el hombro, lo que conduce a un reemplazo articular más temprano de lo esperado. La incidencia de destrucción articular fue mayor en los pacientes con una exposición más prolongada a los anticuerpos monoclonales anti-NGF, mayores dosis de anticuerpos monoclonales anti-NGF y el uso simultáneo de AINE (Enomoto, et al., 2018).

En medicina humana, la preocupación más prominente en torno a la lucha contra el NGF gira en torno a la RPOA. Aunque se han propuesto teorías, la causa del RPOA relacionado con el anti-NGF sigue sin estar clara. No se comprende el aumento de la incidencia de RPOA asociado con el uso simultáneo de AINE, pero es posible que los AINE contribuyan a la RPOA a través de mecanismos dependientes e independientes de prostaglandinas, incluido el aumento del riesgo de eventos trombóticos microvasculares en el hueso y la inhibición de la reparación de microfracturas subcondrales (Enomoto, et al., 2018).

Otra preocupación con el uso de anticuerpos monoclonales anti-NGF era si esta terapia pudiese causar pérdida de fibras nerviosas sensoriales o simpáticas en el adulto. Curiosamente, entre 2012 y 2015 se suspendió parcialmente la fase clínica de la FDA en todos los programas anti-NGF debido a que se observó que los primates expuestos a dosis altas y prolongadas de anti-NGF tenían un tamaño reducido de cuerpos celulares simpáticos postganglionares, este cambio en el tamaño del cuerpo celular volvió a la normalidad tras el cese de la administración de anti-NGF (Enomoto, et al., 2018).

En 2015, la FDA volvió a permitir el desarrollo de los ensayos clínicos para el desarrollo de anticuerpos monoclonales anti-NGF en humanos debido a su beneficio potencial significativo en multitud de afecciones dolorosas y la ausencia de cualquier vínculo directo entre la administración de anticuerpos monoclonales anti-NGF y la destrucción de las articulaciones. El reinicio de los ensayos incluyó la implementación de una estrategia para reducir los riesgos, en la cual se adoptaron: el uso de acelerómetros para monitorear el uso excesivo del esqueleto por parte de los pacientes, restricciones de dosis y una recomendación contra el uso concomitante de AINE en pacientes con artrosis (Enomoto, et al., 2018).

3.JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Hoy en día, entre las principales investigaciones científicas se haya la búsqueda de fármacos alternativos que sean efectivos y causen los mínimos efectos adversos posibles. Los anticuerpos monoclonales son una innovadora herramienta que genera nuevas opciones terapéuticas en la medicina. En este caso concreto analizamos el caso del Bedinvetmab, comúnmente conocido por su nombre comercial Librela, un innovador fármaco que se presenta como una alternativa a la administración de AINE u otros medicamentos que se han estado recetando para aliviar los síntomas de dolor en casos como la osteoartritis.

En estos últimos meses, coincidiendo con el desarrollo de mi TFG ha aparecido una corriente de reputados especialistas europeos poniendo sobre aviso los posibles y graves efectos secundarios de un fármaco tan nuevo en pacientes con alteraciones neurológicas.

El objetivo principal de este trabajo es profundizar el conocimiento de la administración del librela en pacientes traumatológicos.

Se pretende describir la casuística de lesiones o motivos de consulta en traumatología, evaluar la evolución clínica de los pacientes tratados con Librela, según el tipo de cuadro y, por último, evaluar si la administración de condroprotectores y/o AINE contribuye a la mejoría clínica de los pacientes traumatológicos tratados con Librela.

4.METODOLOGÍA

La metodología empleada para alcanzar los objetivos propuestos ha consistido en dividir el trabajo en varios bloques, un primer bloque de revisión bibliográfica y búsqueda activa de pacientes, y un segundo bloque consistente en el tratamiento de datos a través de una base estadística para poder obtener una conclusiones válidas.

En cuanto a la parte bibliográfica, se ha realizado la búsqueda de información en textos científicos como libros especializados, artículos, revistas científicas, y trabajos académicos. Las herramientas empleadas para la búsqueda de la información han sido bases de datos informatizadas como Pubmed, Google Scholar y Alcorze para recopilar los principales estudios científicos relacionados. Además, me puse en contacto con el laboratorio de Zoetis el cual me proporcionó la información que tenían hasta el momento sobre su producto. También se ha recopilado información adicional de páginas web como CimaVet (Agencia Española de

Medicamentos y Productos Sanitarios) y EMA (European Medicines Agency). Las referencias bibliográficas fueron incorporadas manualmente, utilizando Google Scholar y Crossref.

Por otro lado, en cuanto a la parte prospectiva o “búsqueda activa de pacientes”, se ha realizado una plantilla de Excel de casos de perros con tratamiento de Librela en el Hospital Universitario de la Facultad de Zaragoza, con previa autorización de los propietarios.

Los criterios de inclusión era que fueran pacientes de la especie canina tratados con Librela. Sólo se consideraron criterios de exclusión la falta de datos recopilados en su historial. La elección de los pacientes únicamente se ha basado en pacientes caninos en tratamiento con este medicamento. La atención y el tratamiento de los pacientes ha sido exclusiva del veterinario a cargo, mientras que nuestro rol se ha limitado a la observación y recopilación de historiales, para su posterior análisis.

De cada paciente se ha obtenido el sexo, peso, raza, edad de presentación de signos clínicos, dosis de Librela, motivo de consulta, medicamentos coadyuvantes y seguimiento de evolución, y se ha realizado una clasificación de su alteración en traumatológicos, neurológicos o degenerativos.

Se han recopilado un total de 76 pacientes, todos tratados con Librela a modo exclusivo o asociado a otros fármacos. Una vez desarrollada toda la plantilla de Excel, la recopilación de pacientes terminó.

En relación con la parte del análisis estadístico, las variables cualitativas se describieron usando frecuencias relativas y absolutas, mientras que las variables cuantitativas fueron descritas según su media, desviación estándar (s), mediana, mínimo y máximo.

La comparación entre dos variables cualitativas se realizó mediante tablas de contingencia y el cálculo de la significación de la prueba Chi-cuadrado de Pearson, cuando menos del 20% de valores esperados fueron menores de 5, en cuyo caso se aplicó la prueba exacta de Fisher en el caso de tabla de 2x2 o la prueba de razón de verosimilitudes en el resto de los casos.

Para evaluar la asociación entre una variable cuantitativa (edad y peso) con una dicotómica se comprueba en primer lugar la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk de manera que cuando ambas categorías seguían una distribución normal se compararon las medias con la prueba t de Student para muestras independientes, y en caso contrario se aplicó la prueba U de Mann-Whitney como alternativa no paramétrica.

Los análisis estadísticos se realizaron con el programa IBM SPSS 19.0 para Windows y el error alfa se estableció en 0,050.

5.RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Procesamiento de los casos

La población estudiada consistió en un total de 76 perros con edades de entre 1 y 17 años, y pesos variables entre 1,4 a 81 kg. La estratificación por edad y peso permitió identificar diferencias significativas en las características de los pacientes según el tipo de problema clínico (traumatológico, degenerativo o neurológico). En la tabla que aparece a continuación (Tabla 1) aparece la recopilación de los casos estudiados.

Tabla 1. Descripción demográfica de la muestra estratificada por edad y peso.

	n	Media	Mínimo	Máximo	s	Mediana
Edad (años)	76	10,197	1	17	4,0621	11
Peso (kg)	76	23,946	1,4	81	14,3067	26,075

5.1.1. Clasificación de los pacientes

En este estudio, para facilitar los análisis estadísticos, se ha clasificado a los pacientes según la causa por la cual acuden a las consultas de traumatología, y para ello se han dividido en tres grupos:

1. Pacientes traumatológicos: perros que presentan patologías puramente traumatológicas, entre las que destacan las displasias (de cadera, codo...), dolor en antiguas fracturas o roturas de ligamentos tras su corrección quirúrgica.
2. Pacientes degenerativos: en este grupo se engloba fundamentalmente a los pacientes con artrosis, o con presencia de dolores articulares y cojeras en perros de avanzada edad.
3. Pacientes neurológicos: se incluyen signos como paresia, déficit neurológico, afección de la propiocepción, incoordinación motora, dolores en columna, entre otros.

Ya una vez clasificados los pacientes, se analizaron las variables de edad y peso de cada grupo.

En el caso de los pacientes traumatológicos en la Tabla 2 se observa que los pacientes que acuden a consulta de traumatología con lesiones traumatológicas tienen una edad significativamente menor que los pacientes que acuden sin lesiones traumatológicas (los

degenerativos y neurológicos). En relación con el peso, utilizando la prueba de Mann-Whitney se puede observar que el peso es diferente dependiendo de si es o no un motivo traumatológico, y en este caso es superior al de la población general.

Es decir, los perros que aparecen en la consulta de traumatología con un problema de tipo traumatológico serían más jóvenes y razas más grandes.

Tabla 2. Pacientes que acuden a consulta de traumatología por signos traumatológicos

		n	Media	s	Mínimo	Mediana	Máximo	p- valor
Edad (años)	No	41	11,93	3,19	2	12	17	<0,001t
	Sí	35	8,17	4,07	1	9	15	
Peso (kg)	No	41	20,46	12,52	2,3	18	49,5	0,022MW
	Sí	35	28,03	15,34	1,4	31	81	

t: significación estadística según prueba t de Student para muestras independientes

MW: significación estadística según prueba U de Mann-Whitney

En la Tabla 3 se aprecian los pacientes que acuden a consulta de traumatología por problemas de tipo degenerativo. En este caso, utilizando la prueba de T de student encontramos que hay diferencias significativas, por lo que los que acuden a consulta de trauma con un problema degenerativo son de edad superior al resto de pacientes traumatológicos sin problemas degenerativos. En cuanto al peso realizando la prueba de Mann-Whitney no se observan diferencias significativas.

La osteoartrosis es una afección más común en perros mayores, suele aparecer en perros a partir de los 5-6 años de edad, con una incidencia creciente a medida que envejecen (Carrillo Poveda, J.M., 2022).

Tabla 3. Pacientes con problemas degenerativos

		n	Media	s	Mínimo	Mediana	Máximo	p- valor
Edad (años)	No	34	8,68	4,50	1	9,5	16	0,004t
	Sí	42	11,43	3,22	2	12,0	17	
Peso (kg)	No	34	25,75	17,04	2,3	29,3	81	0,391MW
	Sí	42	22,49	11,65	1,4	22,3	47	

t: significación estadística según prueba t de Student para muestras independientes

MW: significación estadística según prueba U de Mann-Whitney

En la Tabla 4 se aprecian los pacientes que acuden a consulta de traumatología por problemas de tipo neurológico. En este caso, se vuelve a observar que hay diferencias significativas entre las edades de ambos grupos, por lo que los pacientes neurológicos son 2,5 años mayores que los que no tienen sintomatología neurológica ($p=0,016$). En cuanto al peso, no hay diferencias significativas en los pacientes con problemas neurológicos de los que no lo presentan ($p=0,342$).

Tabla 4. Pacientes con problemas neurológicos

		n	Media	s	Mínimo	Mediana	Máximo	p- valor
Edad (años)	No	56	9,54	4,20	1	9,5	17	0,016t
	Sí	20	12,05	3,03	3	12,0	17	
Peso (kg)	No	56	24,94	14,38	1,4	27,5	81	0,342MW
	Sí	20	21,17	14,10	2,3	16,7	49,5	

t: significación estadística según prueba t de Student para muestras independientes

MW: significación estadística según prueba U de Mann-Whitney

En resumen, encontramos que los pacientes más jóvenes presentan un problema traumatológico, en cambio los más mayores presentan problemas neurológico y/o degenerativo.

5.1.2. Correlación entre patologías

Ahora vamos a ver cuántos pacientes hay de cada categoría, y si el que presenten una patología está asociado a que presenten otra. La distribución de los pacientes se presenta en porcentajes y números absolutos, y se evalúa la significación estadística mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. En estas tablas nos referiremos a consulta, dando a entender que es la causa por la cual acuden a la consulta de traumatología.

En la Tabla 5, vamos a ver si las consultas de pacientes con signos traumatológicos están asociadas con las de pacientes neurológicos. En ella observamos que, de los pacientes que no tienen patología traumatológica, el 36,6% tiene patología neurológica. Por otra parte, de los pacientes que tienen patología traumatológica, un 14,3% también presenta patología neurológica. Siendo estos porcentajes significativamente diferentes.

En resumen, los pacientes que acuden a consulta de traumatología tienen una menor probabilidad de acudir a consulta neurológica en comparación con aquellos que no acuden

a consulta de trauma. Esto podría indicar que las afecciones tratadas en traumatología y neurología no suelen coincidir en los mismos pacientes.

Cabe destacar que, en un artículo relacionado con la extrusión de discos intervertebrales investigaron la recurrencia de signos neurológicos en perros, sugiriendo que hay una alta prevalencia de enfermedades neurológicas en perros mayores que podrían coincidir con traumas previos (Argent et al, 2022).

Tabla 5. Relación consultas de trauma con las de neurológica

		Consulta neurológica	
		No	Sí
Consulta trauma	No	63,4% (26/41)	36,6% (15/41)
	Sí	85,7% (30/35)	14,3% (5/35)

Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson, p=0,028

En la Tabla 6, vamos a ver si las consultas de trauma degenerativa están asociadas con las de neurológica. En ella se observa una relación inversa entre las consultas de traumatología degenerativo y las consultas neurológicas, con una significación estadística que refuerza esta observación. Estos resultados indican que los pacientes con problemas degenerativos tienen una menor probabilidad de tener a su vez signos neurológicos.

En un artículo sobre el tratamiento de la osteoartrosis mencionan que ésta es común en perros mayores y puede coexistir con otras condiciones, incluyendo problemas neurológicos (Carillo Poveda, J.M., 2022).

Tabla 6. Relación consultas de trauma degenerativa con las de neurológica

		Consulta neurológica	
		No	Si
Consulta degenerativo	No	61,8% (21/34)	38,2% (13/34)
	Sí	83,3% (35/42)	16,7% (7/42)

Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson, p=0,034

En la Tabla 7 muestra la relación entre las consultas de pacientes con signos traumatológicos y las de pacientes con signos degenerativos. En ella se observa que hay más pacientes traumatológicos entre los que no son degenerativos. Es decir, una patología aparece cuando no está la otra, por lo que no tienen asociación.

Tabla 7. Relación consultas de trauma con las de degenerativo

		Consulta degenerativo	
		No	Si
Consulta trauma	No	26,8% (11/41)	73,2% (30/41)
	Sí	65,7% (23/35)	34,3% (12/35)

Significación estadística según la prueba Chi-cuadrado de Pearson, p=0,001

Dado que estamos manejando tres tipos de lesiones que pueden aparecer simultáneamente su análisis bivariante es difícil de interpretar por eso la Tabla 8 mostramos ordenadas de mayor a menor las distintas combinaciones de síntomas observados en pacientes que acuden a consulta de traumatología. En ella se observa que la mayor parte de las consultas se deben a problemas degenerativos, seguidos de problemas de trauma y neurológicos. Las combinaciones de estos problemas son menos frecuentes, pero presentes.

Tabla 8. Frecuencias relativas y absolutas de os distintos cuadros sintomatológicos

Motivo consulta	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa
Degenerativo	26	34,2%
Trauma	21	27,6%
Neuro	11	14,5%
Trauma + Degenerativo	9	11,8%
Neuro + Degenerativo	4	5,3%
Trauma + Degenerativo + Neuro	3	3,9%
Trauma + Neuro	2	2,6%
Total	76	100,0%

5.2. Evolución clínica de los pacientes

Vamos a ver los resultados de la evolución clínica de los perros tratados con Librela, clasificados según el tipo de sintomatología: traumatológica, degenerativa y neurológica. Para ello se realizó una tabla de contingencia (Tabla 9) cuyos datos muestran la proporción de perros que experimentaron mejoría, no mostraron cambios o empeoraron en su condición.

5.2.1 Pacientes con signos traumatológicos

En cuanto a los pacientes que presentan signos traumatológicos (displasias, antiguas fracturas...) se observa que no hay una diferencia significativa en la evolución clínica entre perros que presentan signos traumatológicos del resto de pacientes ($p=0,415$) (Tabla 9).

Cabe destacar que en un estudio que describe como las terapias anti-NGF, como los anticuerpos monoclonales, pueden mitigar el dolor asociado a fracturas y lesiones traumáticas sin afectar al proceso de curación ósea, lo que sugiere un efecto positivo en condiciones posttraumáticas (Jimenez-Andrade, et al., 2007). Además, en otro estudio basado en el NGF para el manejo del dolor, explica cómo los antagonistas del NGF pueden ser eficaces para reducir el dolor asociado con diversas condiciones, incluidas las lesiones traumáticas (Bannwarth & Kostine, 2014). Sin embargo, debido a la diversidad de causas y severidad del trauma, los resultados pueden variar, lo que podría explicar la falta de significancia estadística en este caso.

5.2.2 Pacientes con signos degenerativos

En el caso de los pacientes que presentan signos degenerativos se observó una diferencia estadísticamente significativa en la evolución clínica entre perros con y sin sintomatología degenerativa (Tabla 9), siendo más favorable en los perros con síntomas degenerativos ($p=0,021$). Contemplándose en animales con patología degenerativa un 90,5% de mejoría, frente a un 64,7% de los que no tienen. Por lo que vemos que en procesos degenerativos sí que funciona bien y, además, hay menos casos de empeoramiento un 4,8%, frente a un 14,7% de los que no tienen.

Esto puede justificarse por varias investigaciones, como es el caso de un estudio realizado sobre la evaluación de la seguridad del bedinvetmab en perros, cuyos resultados respaldan la eficacia y seguridad de la terapia anti-NGF en el manejo del dolor en perros con condiciones degenerativas, como la osteoartrosis (Krautmann et al.,

2021). Un estudio adicional sobre la osteoartritis degenerativa sugiere que esta enfermedad puede ser reversible hasta cierto punto, desafiando la idea comúnmente aceptada de que es crónica e irreversible. Esta perspectiva tiene implicaciones significativas para el manejo terapéutico de la enfermedad, como es el caso de tratamientos como bedinvetmab, que reducen la inflamación y el dolor asociados con la osteoartritis, el cual desempeña un papel crucial en la mejora de la calidad de vida y la función articular de los perros afectados (Di Nicola, 2020). Además, resaltar que el Librela, con bedinvetmab como principio activo, está dirigido al tratamiento de la osteoartrosis en perros (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2018).

5.2.3 Pacientes con signos neurológicos

Por último, tenemos el caso de los pacientes con signos neurológicos (Tabla 9), en los cuales no se encontró una diferencia significativa en la evolución clínica entre perros con y sin sintomatología neurológica ($p=0,191$). Esto puede explicarse debido a multitud de causas, ya que las patologías neurológicas pueden tener una evolución clínica variable y recurrente, debido a que la respuesta al tratamiento puede ser influenciada por diversos factores como la gravedad de la lesión, la respuesta individual del paciente y la efectividad del tratamiento administrado, lo cual dificulta de una mejora significativa uniforme (Argent et al. 2022).

5.2.4 Síntesis de evolución sintomatológica

En resumen, la investigación científica respalda la eficacia de bedinvetmab (Librela) en el alivio del dolor asociado con la osteoartritis degenerativa, lo cual explica la importancia estadística observada en este conjunto de pacientes. La diversidad y la complejidad de las condiciones traumáticas y neurológicas pueden contribuir a la ausencia de diferencias significativas en estos grupos. Estos resultados subrayan la importancia de tener en cuenta las características específicas de la afección tratada al evaluar la eficacia de los tratamientos con anticuerpos anti-NGF.

Tabla 9. Evolución según tipo de sintomatología

		n	Mejoría	Sin cambios	Empeora	p-valor ^{RV}
Trauma	Si	35	74,3% (26)	17,1% (6)	8,6% (3)	0,415
	No	41	82,9% (34)	7,3 % (3)	9,8% (4)	
Degenerativo	Si	42	90,5% (38)	4,8% (2)	4,8% (2)	0,021
	No	34	64,7% (22)	20,6% (7)	14,7% (5)	
Neurológico	Si	20	78,9% (14)	10,0% (2)	20,0% (4)	0,191
	No	56	82,1% (46)	12,5% (7)	5,4% (3)	

RV significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes

5.3. Administración concomitante con otros medicamentos

En este estudio también se investigó la administración de condroprotectores y de AINE en los pacientes junto con el tratamiento de Librela, y se analizaron sus resultados en función del grupo de consultas (trauma, degenerativo y neurológico).

5.3.1 Condroprotectores

En el caso de los condroprotectores en los resultados (Tabla 10) no se observó que su administración tuviese un efecto significativo en la evolución de los pacientes con signos traumatológicas ($p=0,090$) ni degenerativos ($p=0,879$), ya que el porcentaje de mejora es similar en los pacientes que tomaban condroprotectores como en los que no lo tomaban. Los suplementos nutricionales, incluidos los condroprotectores, pueden mejorar la movilidad y reducir el dolor en perros con osteoartritis. Los condroprotectores como la glucosamina y el sulfato de condroitina ayudan a mantener la integridad del cartílago y pueden retardar la progresión de enfermedades degenerativas. Aunque el impacto puede no ser estadísticamente significativo en todos los casos, su uso proporciona una mejoría en la calidad de vida de los perros afectados (Musco et al., 2019).

Sin embargo, en los pacientes neurológicos la administración de condroprotectores contribuyó significativamente a su mejoría ($p=0,010$), observándose una mejoría del

100% en los perros que tomaban condroprotectores, frente a un 45,5% de mejora en los que no los tomaban.

Los agentes condroprotectores ayudan a mantener la integridad del cartílago, reducir la inflamación y mejorar la lubricación de las articulaciones. Aunque su uso principal es en la salud articular, los mecanismos de acción pueden ser útiles en el manejo de ciertas condiciones neurológicas que implican la salud de las articulaciones y la columna vertebral. Estos efectos pueden ser beneficiosos en condiciones como la enfermedad del disco intervertebral (IVDD), donde la salud articular y el control de la inflamación son cruciales para manejar el dolor y los problemas de movilidad (Pollmeier et al., 2006). En entornos clínicos, se ha observado que el uso de suplementos condroprotectores proporciona alivio sintomático en perros con problemas de columna. Esto incluye mejoras en la movilidad y reducciones en el dolor, que son críticas para condiciones como la enfermedad del disco espinal y la mielopatía degenerativa (Carrillo Poveda, 2022).

La eficacia de los condroprotectores en perros varía según el tipo de lesión. En líneas generales, se observa un beneficio en condiciones neurológicas y un apoyo moderado en lesiones traumáticas y degenerativas, aunque la importancia estadística puede fluctuar. La literatura respalda el uso de condroprotectores como parte de un enfoque completo en el tratamiento de enfermedades articulares y neurológicas en perros.

Tabla 10. Administración de condroprotectores

Con lesión	Condro	n	Mejora	Sin cambios	Empeora	p-valor ^{RV}
Trauma	No	21	76,2% (16)	9,5% (2)	14,3% (3)	0,090
	Si	14	71,4% (10)	28,6% (4)	0,0% (0)	
Degenerativo	No	26	92,3% (24)	3,8% (1)	3,8% (1)	0,879
	Si	16	87,5% (14)	6,3% (1)	6,3% (1)	
Neurológico	No	11	45,5% (5)	18,2% (2)	36,4% (4)	0,010
	Si	9	100,0% (9)	0,0% (0)	0,0% (0)	

RV significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes

5.3.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Por otra parte, encontramos los AINE, los cuales han sido un pilar básico en las estrategias terapéuticas para el alivio del dolor en la OA. Se sabe que actúan sobre las prostaglandinas E2 (PGE2), que son mediadores inflamatorios que contribuyen al dolor y la inflamación en las articulaciones afectadas por la OA. Al inhibir la producción de PGE2, los AINE pueden reducir la inflamación y el dolor asociados con la OA, lo que mejora la calidad de vida y la movilidad de los pacientes (Lascelles et al., 2015)

En este estudio, en los pacientes traumatológicos tratados con Librela (Tabla 11) la tabla no muestra una diferencia significativa en la mejora entre los grupos de administración de AINE ($p = 0,326$). En cuanto a la frecuencia de administración, no se observan diferencias significativas en la mejora entre los grupos de administración eventual y continua de AINE.

En el caso de las lesiones degenerativas, tampoco se nota una diferencia significativa en la mejora entre los grupos de administración de AINE ($p=0,579$). Respecto a la frecuencia de administración, no se observan diferencias significativas en la mejora entre los grupos de administración eventual y continua de AINE.

Sin embargo, en los pacientes con sintomatología neurológica se observa que la administración de AINE tanto eventual como continua, se logra una mejora significativamente mayor que en los que no reciben un tratamiento antiinflamatorio ($p=0,027$). En el resto de los pacientes no contribuyen a una mejor evolución.

La posibilidad de administrar simultáneamente antagonistas del factor de crecimiento nervioso (NGF) y AINE ha generado cierta inquietud, especialmente después de observarse en ensayos clínicos humanos un aumento en la incidencia de osteoartritis rápidamente progresiva (RPOA), particularmente cuando se coadministran con AINE (Wise et al., 2021). Esto ha generado preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo, llevando a la recomendación de limitar su uso concomitante a menos de 90 días al año (Hefti, 2020). No obstante, en el caso de los perros no está tan claro. Los resultados de un estudio en perros jóvenes y saludables indican que la administración intermitente y a corto plazo de AINE junto con bedinvetmab no generó efectos adversos significativos (Krautmann et al., 2021). Estos hallazgos sugieren que no sería necesario un período de lavado entre la administración de AINE y bedinvetmab, permitiendo el uso intermitente de AINE como control adicional del dolor en perros a corto plazo. Además, no se observó RPOA ni intolerancia a la administración concomitante a largo plazo de AINE y

bedinvetmab en perros (Krautmann et al., 2021). A pesar de estos resultados, dada la similitud en la biología ósea y la fisiopatología de la OA entre especies, se reconoce un presunto riesgo desconocido en perros (Krautmann et al., 2021).

Tabla 11. Administración de AINE

Con lesión	AINE	n	Mejora	Sin cambios	Empeora	p-valor ^{RV}
Traumatológica	No	25	80,0% (20)	12,0% (3)	8,0% (2)	0,326
	Eventual	7	71,4% (5)	28,6% (2)	0,0% (0)	
	Continuo	3	33,3% (1)	33,3% (1)	33,3% (1)	
Degenerativa	No	22	90,9% (20)	4,5% (1)	4,5% (1)	0,579
	Eventual	12	91,7% (11)	8,3% (1)	0,0% (0)	
	Continuo	8	87,5% (7)	0,0% (0)	12,5% (1)	
Neurológica	No	10	40,0% (4)	20,0% (2)	40,0% (4)	0,027
	Eventual	6	100,0% (6)	0,0% (0)	0,0% (0)	
	Continuo	4	100,0% (4)	0,0% (0)	0,0% (0)	

RV significación estadística según prueba de razón de verosimilitudes

6.CONCLUSIONES

En base a la información analizada en este Trabajo fin de grado, podemos concluir que:

- La mayoría de las consultas de traumatología tienen una única causa, pero aproximadamente una cuarta parte de los casos presentan morbilidades asociadas, complicando el tratamiento y la evaluación de la efectividad de Librela.
- Librela no ha mostrado mejorías significativas ni para problemas traumatólogicos (displasias, fracturas) ni para los neurológicos (en casos como polirradiculoneuritis, mielopatías, déficit propioceptivo, paresia, etc.), pero sí se han observado en pacientes con problemas degenerativos como la artrosis y discoespondilosis, por lo que estaría justificada su administración en pacientes con este tipo de problemas.
- A pesar del limitado tamaño de muestra, podríamos recomendar la administración de condroprotectores y AINE en pacientes con signos neurológicos en lugar de Librela teniendo en cuenta la mejoría significativa observada en la evolución de los pacientes.

CONCLUSIONS

Based on the information analyzed in this bachelor's thesis, we can conclude that:

- Most traumatology consultations have a single cause, but approximately a quarter of cases present associated morbidities, complicating the treatment and evaluation of Librela's effectiveness.
- Librela has not shown significant improvements for either traumatological problems (dislocations, fractures) or neurological issues (such as polyradiculoneuritis, myelopathies, proprioceptive deficit, paresis, etc.), but improvements have been observed in patients with degenerative problems like arthritis and discospondylosis, justifying its administration in patients with these types of issues.
- Despite the limited sample size, we might recommend administering chondroprotectants and NSAIDs in patients with neurological signs instead of Librela, considering the significant improvement observed in the patients' evolution.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este Trabajo de Fin de Grado me ha servido para adquirir y ampliar mis conocimientos sobre un tema actual del cual existe muy poca información. Inicialmente lo inicié por interés propio, pero me fui dando cuenta de que, al existir todavía escasos estudios e investigaciones sobre el mismo, generaba gran curiosidad en gran cantidad de clínicos y propietarios. Además, me ha gustado la idea de poder aportar más información sobre este innovador medicamento que se receta tanto en las clínicas veterinarias y contribuir un poco a resolver las dudas que puedan existir.

A su vez, en la parte del estudio he aprendido a realizar análisis estadísticos con un programa que desconocía, y asimismo mejorar mis habilidades en las hojas de cálculos de Excel. También he aprendido a realizar revisiones bibliográficas científicas y realizar un análisis crítico para evaluar la información. El inglés también ha sido un punto importante, en el cual he podido adquirir mayor comprensión lectora y vocabulario utilizado en ámbito científico.

Finalmente he de comentar que a nivel personal me ha resultado satisfactorio haber realizado este trabajo sobre un tema de interés y haber logrado el objetivo propuesto.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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 5-12-2023]
2. Argent, V., Perillo, R., Jeffery, N., & Freeman, P. (2022). Recurrence of signs consistent with cervical intervertebral disc extrusion in dogs. *The Journal of small animal practice*, 63(6), 454–459. <https://doi.org/10.1111/jsap.13480>
3. Bannwarth, B., & Kostine, M. (2014). Targeting nerve growth factor (NGF) for pain management: what does the future hold for NGF antagonists? *Drugs*, 74(6), 619–626. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0208-6>
4. Cabezas, M., Castro, P. & Novoa, D. (2019). Guía práctica ortopédica canina. Elanco, pp. 1-78. Disponible en <https://vdocuments.mx/document/guia-practica-ortopedica-canina-vetconecta-elanco.html?page=7> [Consultado 27-02-2024]

5. Carrillo Poveda, J. M. (2022, junio). "Osteoarthritis en pequeños animales". *Canis et Felis*, 176. Disponible en: <https://canisetfelis.com/acceso/?ref=https://canisetfelis.com/lector/176/>
6. Di Nicola V. (2020). Degenerative osteoarthritis a reversible chronic disease. *Regenerative therapy*, 15, 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2020.07.007>
7. Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., Innes, J. F., & Lascelles, B. D. X. (2019). Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *The Veterinary record*, 184(1), 23. <https://doi.org/10.1136/vr.104590>
8. Hefti, F. F., Rosenthal, A., Walicke, P. A., Wyatt, S., Vergara, G., Shelton, D. L., & Davies, A. M. (2006). Novel class of pain drugs based on antagonism of NGF. *Trends in pharmacological sciences*, 27(2), 85-91. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2005.12.001>
9. Homedes, J., Salichs, M., & Guzman, A. (2021). Long-term safety evaluation of Daxocox® tablets (enflcoxb) in dogs after weekly oral administrations for seven months. *BMC veterinary research*, 17(1), 205. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02910-0>
10. Jimenez-Andrade, J. M., Martin, C. D., Koewler, N. J., Freeman, K. T., Sullivan, L. J., Halvorson, K. G., Barthold, C. M., Peters, C. M., Buus, R. J., Ghilardi, J. R., Lewis, J. L., Kuskowski, M. A., & Mantyh, P. W. (2007). Nerve growth factor sequestering therapy attenuates non-malignant skeletal pain following fracture. *Pain*, 133(1-3), 183–196. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2007.06.016> DISPONIBLE EN: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304395907003429>
11. Krautmann, M., Walters, R., Cole, P., Tena, J., Bergeron, L. M., 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. *Veterinary journal (London, England: 1997)*, 276, 105733. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105733>
12. Lascelles, B. D., Knazovicky, D., Case, B., Freire, M., Innes, J. F., Drew, A. C., & Gearing, D. P. (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*, 11, 101. <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0413-x>
13. Lorenzo, V., y Bernerdini, M. (2007). Neurología del perro y el gato (pp 45-47). Ed. Inter-Médica. [Consultado 5-02-2024]
14. Macías, C., Álvarez, I., Cabezas, M.A., y del Pueyo, G. (2021). *Guía de manejo de la OA canina en la nueva era*. Zoetis [Consultado 20-12-2023]

15. Musco, N., Vassalotti, G., Mastellone, V., Cortese, L., Della Rocca, G., Molinari, M. L., Calabrò, S., Tudisco, R., Cutrignelli, M. I., & Lombardi, P. (2019). Effects of a nutritional supplement in dogs affected by osteoarthritis. *Veterinary medicine and science*, 5(3), 325–335. <https://doi.org/10.1002/vms3.182>
16. National Office of Animal Health. (2021c). NOAH compendium, Datasheet for Librela® solution for injection for dogs by Zoetis UK Ltd. <https://www.noahcompendium.co.uk/?id=478735>. [Consultado 28-05-2024]
17. Nelson, W. R., Couto, C.G. (2020). *Medicina interna de pequeños animales* (6^a ed.) Edra.
18. Pollmeier, M., Toulemonde, C., Fleishman, C., & Hanson, P. D. (2006). Clinical evaluation of firocoxib and carprofen for the treatment of dogs with osteoarthritis. *The Veterinary record*, 159(17), 547–551. <https://doi.org/10.1136/vr.159.17.547>
19. Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2022). Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. *The Journal of small animal practice*, 63(10), 721–738. <https://doi.org/10.1111/jsap.13495>
20. Pye, C., Clark, N., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2024). Current evidence for non-pharmaceutical, non-surgical treatments of canine osteoarthritis. *The Journal of small animal practice*, 65(1), 3–23. <https://doi.org/10.1111/jsap.13670>
21. Wise, B.L., Seidel, M.F. y Lane, N.E. La evolución de la inhibición del factor de crecimiento nervioso en medicina clínica. *Nat Rev Rheumatol* 17, 34–46 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00528-4>
22. 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>