Uso de anticuerpos monoclonales para el dolor articular crónico en caninos y felinos como opción terapéutica alternativa. Revisión sistemática

Autor
Mariana Salazar Orozco

Título por el que opta:
Médico Veterinario

Director
Karen Melissa Cardona Tobar

Grupo de Investigación
ECOBIO

Línea de investigación
Medicina de la conservación animal

Facultad de Ciencias Básicas
Programa de Medicina Veterinaria
Universidad Santiago de Cali
Santiago de Cali, Colombia
2025

IMPACTOS

IMPACTO	PRODUCTO	BENEFICIARIO(S)
Económico		
Responsabilidad social		
Científico	**Describir los resultados de los estudios realizados acerca del uso de los anticuerpos monoclonales como terapia alternativa en el dolor crónico articular**	**Comunidad académica**
Indicadores de Gestión		
Tecnológico		
Técnico		
Ambiental		
Social		
Cultural		

Uso de anticuerpos monoclonales para el dolor articular crónico en caninos y felinos como opción terapéutica alternativa. Revisión sistemática

Mariana Salazar Orozco[1] (mariana.salazar01@usc.edu.co)
Karen Melissa Cardona Tobar[2] (programamedicinaveterinaria@usc.edu.co)

[1]Grupo de Investigación ECOBIO, Programa de Medicina Veterinaria. Facultad de Ciencias Básicas. Universidad Santiago de Cali. Campus Pampalinda Calle 5 # 62-00. Santiago de Cali. Colombia

RESUMEN

El dolor articular crónico frecuentemente asociado con la osteoartritis compromete significativamente la calidad de vida de los felinos y caninos al ser un limitante para su movilidad, esto se presenta a causa de la degeneración, la inflamación constante y la presentación del dolor por parte de las articulaciones, es allí, que se toma la decisión de hacer uso de terapias alternativas no farmacológicas, como lo son los anticuerpos monoclonales (MABS) dirigidos específicamente contra el factor de crecimiento nervioso, encontrados actualmente en el mercado como Frunevetmab para felinos y Bedinvetmab para caninos. Es por ello que en el presente proyecto se evalúa la evidencia científica actual sobre su eficacia, el mecanismo de acción y el impacto en la calidad de vida del uso de anticuerpos monoclonales para el dolor articular crónico en felinos y caninos, por ende, se realizó una revisión de la literatura científica, basada en el método PRISMA, en el cual se realizó una búsqueda literaria en bases de datos como PubMed, Scopus, entre otras, seleccionando artículos científicos, ensayos clínicos y metaanálisis publicados desde el 2017 hasta la actualidad, donde se identificó y sintetizó la evidencia disponible actualmente, demostrando que hay mejoría significativa acerca de la disminución de los signos clínicos y se presentaron reacciones adversas a causa de su administración subcutánea, aún se sigue evaluando qué efectos adversos se presentan por medio de otras vías de administración, pero hasta el momento ha presentado buenos resultados y satisfacción por parte de los pacientes y propietarios.

Palabras clave: Factor de crecimiento nervioso, manejo del dolor, frunevetmab, bedinvetmab, osteoartritis

Use of monoclonal antibodies for chronic joint pain in canines and felines as an alternative therapeutic option. Systematic review

ABSTRACT

Chronic joint pain frequently associated with osteoarthritis significantly compromises the quality of life of felines and canines by limiting their mobility. This occurs due to degeneration, constant inflammation and the presentation of pain by the joints. It is there that the decision is made to use alternative non-pharmacological therapies, such as monoclonal antibodies (MABS) specifically directed against the nerve growth factor, currently found on the market as Frunevetmab for felines and Bedinvetmab for canines. That is why the present project evaluates the current scientific evidence on its efficacy, mechanism of action and impact on the quality of life of the use of monoclonal antibodies for chronic joint pain in felines and canines, therefore, a review of the scientific literature was carried out, based on the PRISMA method, in which a literary search was carried out in databases such as PubMed, Scopus, among others, selecting scientific articles, clinical trials and meta-analyses published from 2017 to the present, where the currently available evidence was identified and synthesized, demonstrating that there is a significant improvement in the decrease in clinical signs and adverse reactions were presented due to its subcutaneous administration, it is still being evaluated what adverse effects occur through other routes of administration, but so far it has presented good results and satisfaction on the part of patients and owners.

HIGHLIGHTS Nerve growth factor, pain management, frunevetmab, bedinvetmab, osteoarthritis

Identificar el mecanismo de acción: Los anticuerpos monoclonales usados en el tratamiento del dolor crónico inhiben el factor de crecimiento nervioso (NGF), el cual se une al receptor quinasa tropomiosina TRK provocando la activación de vías de señalización neuronal que están involucradas en la modulación del dolor por medio de la hiperexcitabilidad neuronal derivando en el dolor articular crónico y activando la liberación de mediadores inflamatorios.

Eficacia terapéutica: Se demostró a través de diferentes estudios científicos que los medicamentos biotecnológicos frunevetmab y bedinvetmab logran una notable mejoría en los signos clínicos de dolor articular crónico, evaluado mayormente en la osteoartritis canina.

Evidencia mejoría en la calidad de vida: Se observó que hay un mayor interés de los propietarios por tratar el dolor articular de sus mascotas, por medio de la búsqueda de alternativas terapéuticas que sean menos invasivas y con menor cantidad de efectos adversos que puedan afectar a su mascota, con esto, se evidencia que hay mayor interés por las terapias biotecnológicas, que a pesar de ser innovadoras han demostrado una mejora significativa para tratar los signos de dolor articular.

1. INTRODUCCIÓN

El dolor articular crónico es observado mayormente en patologías como: la osteoartritis, enfermedad articular degenerativa y procesos cancerígenos, pero, se profundiza acerca de la presentación de este proceso en la osteoartritis, en la cual se evidencian cambios estructurales en el cartílago articular, la membrana sinovial, hueso subcondral y tejidos adyacentes (Enomoto et al., 2019). En este sentido se habla de la presentación de un proceso inflamatorio prolongado en el tiempo, con la activación de prostaglandinas, interleucinas y el factor de crecimiento nervioso, encargados de promover la destrucción articular y provocar el aumento de la hiperexcitabilidad de nociceptores periféricos, causando signos clínicos como: cojera, disminución de la movilidad y cambios en el comportamiento, que finalmente afectan la calidad de vida de los pacientes (Monteiro, 2020).

Actualmente la enfermedad no tiene cura, por lo que se realiza tratamiento paliativo con el fin de disminuir los signos clínicos, en efecto, se encuentra gran variedad de opciones terapéuticas y siguen surgiendo nuevos medicamentos a medida que avanza la investigación en medicina veterinaria. El primer medicamento de elección son los antiinflamatorios no esteroidales, tales como, el meloxicam, el carprofeno y el firocoxib, que a pesar de ser eficaces, presentan riesgos de reacciones adversas después de su uso prolongado, por ende se ha implementado e investigado acerca de distintas opciones alternativas como lo son los anticuerpos monoclonales, los opiáceos, los cannabinoides y la infiltración con células madres etc, logrando así, tener diferentes opciones terapéuticas que permitan generar un tratamiento individual el cual cumpla con las necesidades del paciente canino y felino (Pye et al., 2022).

Con respecto a las alternativas terapéuticas, esta revisión se basa en la implementación de los anticuerpos monoclonales, que han revolucionado el ámbito terapéutico debido a su habilidad para acoplarse de manera selecta a antígenos determinados, los cuales son creados a partir de células B y de mieloma, que al unirlas producen una célula híbrida que genera células hijas idénticas provenientes de una única célula, además de ser diseñados para tratar antígenos particulares, como el factor de crecimiento nervioso (NGF) factor causal del dolor crónico articular (Quinteros et al, 2017).

Gracias a su investigación con una antigüedad de más de 40 años en el área de medicina humana, logró que se iniciara su investigación e implementación en medicina veterinaria, por lo que se logró entender que permite su implementación en diferentes campos, como los ensayos inmunológicos y en particular, los métodos de tratamiento, pese a que su evolución inicial se enfocó en la medicina humana, los progresos recientes han permitido su aplicación en la medicina veterinaria, lo que generó mayor interés de utilizarlos para el tratamiento de afecciones como el dolor articular crónico en perros y gatos (Parray et al., 2020).

Es evidente que al aumentar el interés por terapias alternativas a los AINES se crea la necesidad de realizar la búsqueda de una alternativa a la medicina tradicional, es allí donde la empresa Zoetis Inc innovó con la creación y el desarrollo de la producción de los primeros anticuerpos monoclonales para la regulación del dolor articular en animales, estos productos, Solensia – Frunevetmab para felinos y Librela – Bedinvetmab para caninos, actúan directamente en el factor de crecimiento nervioso y fueron aprobados por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) luego de haber demostrado su seguridad y eficacia por medio de estudios experimentales (FDA, 2022).

De tal forma esta monografía tiene la finalidad de ofrecer una perspectiva precisa y exhaustiva sobre el empleo de anticuerpos monoclonales como tratamiento alternativo para el dolor articular en perros y gatos, además, tiene como objetivo dar una visión más clara acerca de su funcionamiento, su mecanismo de acción el cual permite comprender su uso y así aportar datos útiles acerca del avance de la terapia con anticuerpos monoclonales como alternativa al tratamiento convencional, con el fin de que optimice el manejo del dolor y el bienestar de los animales de compañía.

2. METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática será de carácter cualitativo, en la cual se buscó ofrecer mayor conocimiento de esta terapia alternativa con anticuerpos monoclonales para el dolor crónico felino.

Para su desarrollo se hace uso de bases de datos como: PUBMED, SCOPUS, SAGE, FRONTIERS y WILEY, en las cuales se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada acerca del tema elegido, este proceso se desarrolló por medio de la implementación de las siguientes palabras claves: “monoclonal antibodies” and “osteoarthritis” and “veterinary”, “degenerative joint disease in cats”, “frunevetmab”, “bedinvetmab” or “chronic joint pain” con el conector booleano (and, or) con el fin de ser más precisos a la hora de realizar la búsqueda de fuentes relevantes para la revisión, de los resultados encontrados, se incluyeron artículos científicos, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y metaanálisis desde el año 2017 en adelante, los cuales cuenten con información relevante acerca del uso de los anticuerpos monoclonales como alternativa terapéutica en el dolor crónico tanto en perros y gatos, además, que proporcionen evidencia científica de respaldo frente a qué tan eficaces son los anticuerpos monoclonales para tratar el dolor y como contribuye a mejorar la calidad de vida de los pacientes.

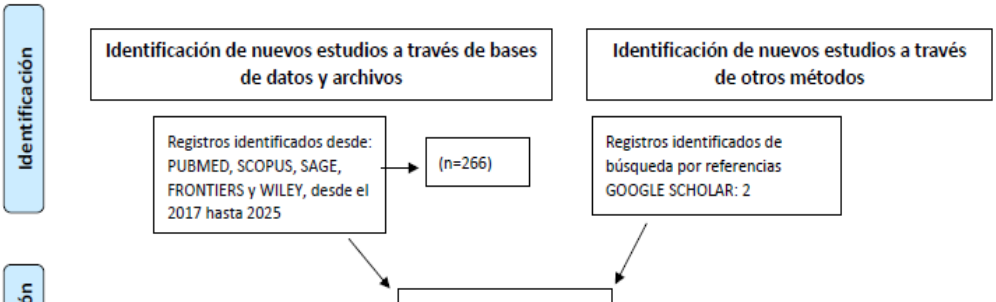
2.1 Criterios de inclusión

Se seleccionaron artículos científicos de las bases de datos anteriormente mencionadas, que abarquen el periodo de tiempo requerido que es del 2017 hasta el 2025, que las palabras claves estén presentes en el título o en el resumen de los artículos, que los documentos elegidos sean en su mayoría revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y artículos científicos y se incluyó estudios en inglés, francés y portugués que posteriormente fueron traducidos al español para realizar su análisis.

2.2 Criterios de exclusión

Se hará la exclusión de la literatura gris, artículos con fecha de año menor al 2017 y artículos sin un soporte científico, documentos que no contengan el texto completo, además de los documentos sin disponibilidad al público, que no cumplan los criterios de inclusión y documentos duplicados.

2.3 Diagrama de flujo PRISMA



3. DESARROLLO Y DISCUSIÓN

3.1 Definición del dolor articular

El dolor articular crónico hace referencia al dolor presente en enfermedades que cursan por una degeneración articular progresiva en el tiempo, por lo que se habla de un periodo entre 3 a 6 meses,por lo tanto, el dolor crónico se define como la mezcla entre el dolor adaptativo inflamatorio el cual se presenta después de un daño tisular con una respuesta inflamatoria y el dolor neuropático funcional causado por un daño directo al tejido nervioso (Adrian et al., 2017). Su desarrollo es evidente en las etapas finales de enfermedades como: la osteoartritis, enfermedades degenerativas articulares, trastornos degenerativos musculoesqueléticos y en procesos cancerígenos, pero se ha abundado mayormente en el estudio de estos procesos articulares en la osteoartritis ya que es la etapa final de patologías que conlleven a la degeneración y daño crónico del sistema articular y óseo.

Por esta razón la presentación de los signos clínicos se hace más evidente en las etapas finales, en el cual se ve afectada la calidad de vida de los pacientes, genera cambios comportamentales y altera el vínculo entre el propietario y el animal de compañía, con respecto a los felinos es más complejo identificar los signos de dolor a comparación de los caninos que se evidencian con mayor facilidad, lo que proporciona mayor cantidad de herramientas para tomar decisiones en cuanto al diagnóstico y tratamiento (Monteiro, 2020).

3.2 Osteoartritis

La osteoartritis es definida por la Asociación internacional de investigación de Osteoartritis (OARSI) como un trastorno en las articulaciones sinoviales, manifestándose como un metabolismo anormal del tejido articular, degradación del cartílago, inflamación sinovial, hiperplasia e hipertrofia y cambios óseos (Bonecka et al., 2023), causando así, la presentación de signos clínicos tales como: molestias, limitación del rango de movimiento articular, disminución del uso general de las extremidades, pérdida de masa y tono muscular. Ahora bien, la OA se considera una enfermedad crónica y progresiva, el cuadro clínico puede ser bastante dinámico, con períodos intermitentes de signos agudos (o brotes) y períodos de inactividad clínica (Budsberg, 2017), asimismo, se debe realizar una evaluación clínica precisa del dolor, teniendo en consideración la manifestación de los signos de dolor en felinos ya que es un desafío para el diagnóstico a comparación de los caninos (Addison, 2017).

Por lo tanto en 2018, el Grupo de Desarrollo de COAST propuso la Herramienta de Estadificación de la Osteoartritis Canina (COAST), el cual propuso un sistema para definir las etapas de la OA, su principal objetivo es proveer un enfoque más estandarizado para el diagnóstico y el seguimiento de la OA, aumentando las oportunidades de educación para los cuidadores de mascotas y hacer posible la detección temprana de la OA por parte del médico veterinario. Gracias al consenso internacional lograron clasificar la osteoartritis en 4 etapas (tabla 1), llevando así a dar un tratamiento más específico que resuelva las necesidades de cada paciente de acuerdo a la etapa en la que se encuentre.

Tabla 1 Clasificación de las etapas de la osteoartritis (Cachon et al., 2023)

Etapa COAST	Descripción	
0	Preclínico	Clínicamente normal. Sin factores de riesgo de artrosis
1		Clínicamente normal, pero con factores de riesgo de OA presentes
2	Clínico	Signos clínicos de artrosis leve
3		Signos clínicos de artrosis moderada
4		Signos clínicos de artrosis grave

En las etapas primarias la superficie del cartílago no presenta cambios aparentes ya que como sistema compensatorio se inicia un proceso de engrosamiento en los meniscos con el fin de proteger las estructuras cartilaginosas,proporcionar soporte a las articulaciones y absorber los impactos externos, además, esta estructura está formada principalmente por agua y componentes como colágeno y proteoglicanos; ahora bien, con la marcha y actividad del paciente, se genera una abrasión mecánica degenerando los meniscos y perdiendo el colágeno tipo I y II causando inflamación por medio de citocinas proinflamatorias como interleucina-1, metaloproteinas, macrófagos y células T, que producen

enzimas degradantes generando un catabolismo proteico, inhibiendo la producción de colágeno y proteoglicanos por parte de los condrocitos, lo que conlleva a cambios estructurales en el hueso subcondral, el cartílago articular y la membrana sinovial de las articulaciones, finalmente causa fibrosis del cartílago, esclerosis ósea y engrosamiento de la membrana sinovial (Szponder et al., 2023). Por consiguiente se presentan mediadores inflamatorios como las prostaglandinas y el factor de crecimiento nervioso causantes de la hiperexcitabilidad de las neuronas periféricas, por medio de la entrada nociceptiva desde la periferia hacia la médula espinal, desarrollando una sensibilización central con mayor excitabilidad y disminución de los factores inhibitorios, causando neuroplasticidad en el cual se cursa con el desarrollo de una lesión nerviosa característica del dolor neuropático, finalmente, se presentan signos clínicos como: cojera, cambio de comportamiento, disminución de la actividad, acicalamiento o lamido constante (Monteiro, 2020).

3.3 Prevalencia

Teniendo en cuenta diferentes estudios donde se recopila la información relevante con respecto a la presentación de osteoartritis en caninos y felinos, se resaltan resultados que informan que las razas con mayor prevalencia a presentar osteoartritis son: el pastor alemán, san bernardo, Alaska malamut, bulldog, collie, golden retriever y rottweiler, donde la artritis se presenta en un 45% en perros de raza grande, un 28% en perros medianos y 27% en razas pequeñas, de igual manera, en los felinos la prevalencia se representa con un 20% presente en todas las edades, un 90% en gatos mayores de 12 años, que como factor concluyente indica que la prevalencia tanto en caninos y felinos se presenta en edades avanzadas (Lamounier et al., 2023).

Por otra parte se exponen los factores de riesgo más recurrentes presentes en la osteoartritis tales como: el envejecimiento, alteraciones genéticas, edad, sexo, obesidad, traumatismos, enfermedades subyacentes, estilo de vida y en mayor medida presenta causas idiopáticas, donde se hace evidencia que factores como la parte genética es muy influyente con 21 de 62 artículos que lo analizan como el factor mas predisponente, el peso otro factor relevante ya que al tener un grado alto de obesidad se genera una carga mayor en las articulaciones, llevando a la presentacion de enfermedades degenerativas articulares y por ultimo mencionan la edad donde se llega a la conclusion de que no es un factor concluyente ya que se puede presentar tanto en jóvenes como adultos, pero se hace la aclaración de que al no poder reconocer los factores clínicos en las etapas iniciales, si no hasta que sea clínicamente fulminante como lo es en las etapas avanzadas (Anderson et al., 2020). Finalmente con respecto a los factores de riesgo se realizó la evaluación de un estudio experimental el cual corroboró que los felinos enteros tenían el doble de probabilidad de presentar enfermedades articulares y deterioro musculoesqueléticos, al contrario de los caninos que al ser castrados antes de los 6 meses presentan mayor probabilidad de presentarlas y derivarse en una enfermedad crónica, pero ambos estudios no son concluyentes aún por lo que se sugiere ahondar más en la investigación para verificar su veracidad (Maniaki et al., 2021).

3.4 Diagnóstico

Con respecto al diagnóstico de la osteoartritis se considera principalmente realizar estudios radiológicos completos, donde se pueden evidenciar los siguientes signos: Cambios degenerativos en la articulación por la presencia del espacio articular estrecho (lucidez delgada y desigual entre los huesos corticales), la formación de osteofitos (restos óseos en la superficie del hueso cortical), quistes óseos subcondrales (área osteolítica de lucidez aumentada bien definida), esclerosis ósea subcondral (área de opacidad

aumentada dentro del hueso cortical) y mineralización proliferativa intraarticular (el área de opacidad severamente aumentada dentro del espacio articular) (Bonecka et al., 2023). Asimismo, se debe tener en cuenta la inspección de los antecedentes clínicos, recurrir a seguimientos y evaluaciones periódicas realizadas por el médico veterinario ortopedista, además, realizar un examen clínico muy riguroso y en casos muy específicos realizar una evaluación por medio de artrocentesis, en el cual se evalúan las anormalidades presentes en la viscosidad, aumento del volumen y recuento global de células en el líquido sinovial (Lamounier et al., 2023). Gracias a la información que arrojen estas técnicas diagnósticas será mucho más sencillo de parte del médico veterinario proporcionar un diagnóstico definitivo y así establecer un tratamiento más específico que cumpla con las necesidades de cada paciente y la resolución de los síntomas.

3.5 Tratamiento

Actualmente la osteoartritis es incurable y disminuye la calidad de vida de los pacientes, puesto que se presenta el deterioro local y sistémico a nivel músculo esquelético por medio de cambios irreversibles en la sensibilización central y somatosensorial. Por lo que en los últimos años se recurre de primera elección a los antiinflamatorios esteroidales, para tratar de aliviar el dolor y promover un mejor funcionamiento, pero la gran desventaja es que su uso prolongado genera gran cantidad de efectos negativos y no siempre es efectivo en monoterapia, por lo que, se han implementado diferentes opciones farmacológicas y no farmacológicas como: los opiáceos, células madre, plasma rico en plaquetas, cannabinoides, corticosteroides y anticuerpos monoclonales los cuales se basan en la terapia por medio de inmunomoduladores con agentes biológicos (Enomoto et al., 2019).

Antiinflamatorios no esteroides: Se considera el tratamiento de primera elección, pero su principal inconveniente es que al inhibir la COX 1 genera efectos adversos tales como problemas gastrointestinales y renales por su uso prolongado, aunque se ha investigado en los inhibidores de la COX 2 como el meloxicam, carprofeno y firocoxib, en el cual se indica su uso por periodos un poco más prolongados, hay evidencia de que sigue presentando efectos como: lesiones gastrointestinales y toxicidad renal, las cuales son atribuibles a la inhibición de prostaglandinas endógenas protectoras (McLean & Khan, 2018).

Opiáceos: El más usado es el tramadol que es un agonista mu y los efectos sobre este receptor se presentan por medio del metabolito O-desmetil tramadol que algunos caninos son incapaces de producirlo, por lo cual se dificulta su metabolismo reduciendo su efecto, por lo tanto, se hace uso de este en felinos o en conjunto con un AINES, por lo tanto se evidencio en diferentes estudios una mejoría notable en los signos de cojera y reducción del dolor.

Células madre mesenquimales: Son células progenitoras con la capacidad de diferenciarse en numerosos tipos de células, como células del tejido conectivo, hueso y cartílago, por lo tanto pueden derivar de una variedad de tejidos, incluido el tejido adiposo y médula ósea, lo que permite clasificarla como una terapia regenerativa, su efecto se ejerce a través de factores secretados por vesículas extracelulares y moléculas bioactivas como quimiocinas, citocinas y factores de crecimiento.

Plasma rico en plaquetas: Es un producto derivado de la sangre y plasma con una concentración de plaquetas mayor que la presente en la sangre periférica, ahora bien las plaquetas son fundamentales y liberan factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, el factor de crecimiento transformante beta, el factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento vascular; los cuales estimulan procesos como la angiogénesis y la proliferación de condrocitos, lo que reduce procesos como la apoptosis de los condrocitos.

Cannabinoides: Tienen un mecanismo de acción complejo, actuando en sitios periféricos, espinales y supraespinales para ejercer efectos antinociceptivos y antihiperalgésicos, aunque aun continua en investigación, en este artículo evalúan varios estudios en los que exponen que hay un efecto beneficioso en la reducción de los signos clínicos pero aún hay lugares donde no ha sido autorizado su uso en la osteoartritis en perros.

Corticoesteroides: Su uso es controvertido debido a el riesgo de su uso prolongado, por lo que se ha estudiado su uso intraarticular con metilprednisolona y triamcinolona donde se evidencia mejoría, pero aún no hay suficiente evidencia clínica de que su uso en perros y gatos sea seguro, por lo que continúa en investigación (Pye et al., 2022).

3.6 Anticuerpos monoclonales

Desarrollados por Georges kohler y César Milstein, quienes plantearon la teoría clonal, demostrando que un linfocito B expresa un receptor específico y tras su estimulación da lugar a una población de células hijas, con esto, dieron auge a una investigación más a fondo en el área de la inmunología, permitiendo el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales (Diallo et al., 2019). Siendo estos, definidos como glicoproteínas producidas por células B, conocidas como inmunoglobulinas, su función es actuar sobre un antígeno por medio de su estructura de dos cadenas pesadas y dos ligeras unidas por un enlace de disulfuro, formando la región variable o FAb que cambia dependiendo el antígeno de unión y la región cristalizable o FC siendo el responsable de las funciones efectoras, por ende las inmunoglobulinas reconocen el antígeno para derivar en el bloqueo de su función dentro del organismo (Bayer, 2019).

Por esta razón se habla de que los anticuerpos monoclonales son monoespecíficos ya que su producción permite que sean usados para el reconocimiento de un epítopo del antígeno en específico sobre el que se va a ejercer su función. El conocimiento de estos procesos dió auge a un mayor interés hacia su funcionamiento, logrando así demostrar su alta especificidad y capacidad de unión selectiva, abriendo el camino para conocer sus diversas aplicaciones como: citometría de flujo, clasificación magnética de células, inmunoensayos y enfoques terapéuticos, etc (Parray et al., 2020).

Antes de iniciar su proceso de producción se debe tener en cuenta que en la literatura se hace énfasis acerca de que para tener una producción exitosa se deben seguir las siguientes consideraciones: La creación de una célula híbrida, seleccionar el clon más viable para realizar su función, que la célula híbrida sea capaz de producir gran cantidad de anticuerpos (Quinteros,2017), por último tener el medio de cultivo adecuado para su replicación como lo es el agar blando (Diallo et al., 2019). Lo interesante del proceso es que sus inicios fueron realizados en ratones tomando la unión entre una célula B y una célula de mieloma, que al unirlas generan gran cantidad de mabs específicos, estos anticuerpos se unen específicamente a moléculas diana como citocinas, receptores o células bloqueando su actividad, es entonces, que gracias a la evolución de los procesos técnicos y productivos, se han realizado mejoras en el proceso de producción por medio del uso de animales transgénicos, bancos de ADN, recombinación de ADN y visualización de ribosomas permitiendo realizar procesos más específicos y así crear anticuerpos totalmente humanizados, caninizados y felinizados.

Actualmente son clasificados como medicamentos biotecnológicos innovadores utilizados terapéuticamente para cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades articulares degenerativas, procesos infecciosos y trastornos inflamatorios, su desarrollo en la medicina veterinaria aun sigue revolucionando e integrándose a la clínica diaria, por lo tanto, inicialmente se conocen 5 productos en el mercado como: bedinvetmab (Librela®, Zoetis), frunevetmab (Solensia®, Zoetis), lokivetmab (Cytopoint®, Zoetis), gilvetmab (Merck Animal Health) y anticuerpo monoclonal contra el parvovirus canino (CPMA, Elanco) (Wang et al., 2025).

Pero como se ha mencionado anteriormente se hace énfasis en la implementación de dos productos Librela (inyección de bedinvetmab) anticuerpo dirigido a los caninos y Solencia (inyección de frunevetmab) dirigido a los felinos, ambos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, 2023), los cuales fueron diseñados para actuar bloqueando los efectos del factor de crecimiento nervioso importante en la generación y sensibilización de las neuronas periféricas causales del dolor crónico en pacientes diagnosticados con osteoartritis.

3.7 Mecanismo de acción

Se ha evidenciado en la osteoartritis la destrucción del cartílago articular, llevando a que se activen factores inflamatorios como el factor de crecimiento nervioso (NGF), perteneciente a la familia de las neurotrofinas, cuyo papel es fundamental en la supervivencia neuronal, uniéndose al receptor quinasa tropomiosina TRK y neurotrofina p75 expresados en la superficie neuronal, lo cual provoca la activación de las vías de señalización involucradas en el crecimiento y supervivencia neuronal, modulando el dolor y liberando mediadores inflamatorios (Bimonte et al., 2021)

Además el NGF factor de crecimiento nervioso tiene un efecto dominante como factor de supervivencia neuronal, principalmente neuronas simpáticas y sensoriales, por consiguiente, en las articulaciones afectadas hay evidencia de un aumento en la densidad de inervaciones neuronales controlada por un suministro de ngf limitado y a medida que avanza el desarrollo de la enfermedad su papel en la modulación de la nocicepción se vuelve más relevante, puesto que, la capacidad del ngf para modular la señalización nociceptiva se ha observado durante las primeras etapas perinatales y en las etapas adultas es relacionado a procesos inflamatorios (Barker et al., 2020). Por lo tanto la nocicepción neuronal aumenta con respecto a la actividad del ngf y a la disponibilidad de receptores neuronales, provocando el aumento de la sensibilidad a corto plazo, llevando a la generación de cambios en la expresión genética de las raíces nerviosas en un periodo de tiempo prolongado, lo que genera un aumento en la hiperexcitabilidad conduciendo a la percepción de dolor crónico y pérdida de neuronas simpáticas y sensoriales (Jaffal & Khalil, 2024).

Por otra parte, gracias su vida media prolongada logra que se administren dosis con menor frecuencia (dosificación mensual o trimestral) siendo así más tolerable por el paciente,además, su metabolismo es a través del sistema reticuloendotelial dado que por sus características moleculares se limita su paso a través de la barrera hematoencefálica, por lo que se disminuye la toxicidad hepática y renal y disminuye la presentación de efectos adversos (Sánchez R,E et al., 2021)

Tabla 2 Recopilación estudios científicos acerca del uso de frunevetmab y bedinvetmab.

TÍTULO	POBLACIÓN	MÉTODOS	RESULTADOS	SEGURIDAD	EFICACIA	CITA APA

Uso de bedinvetmab para el control del dolor crónico en un perro con artrosis: Caso clínico	Perros con osteoartritis (más de 100)	Estudio multicéntrico,aleatorizado,doble,ciego, controlado con placebo	Reducción significativa del dolor según escalas CBPI y LOAD	Buena tolerancia, eventos adversos menores	Alta eficacia con mejoras en la movilidad y calidad de vida	(Miziara & Mergulhão, 2023)
En perros diagnosticados con osteoartritis, ¿qué tan seguro y efectivo es el tratamiento a largo plazo con bedinvetmab para proporcionar analgesia?	286 Perros con osteoartritis	Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Mejoras significativas en dolor y movilidad a partir del día 7	Perfil de seguridad favorable, sin eventos graves relacionados al fármaco	Eficaz en control de signos clínicos durante 56 días	(Kronenberger, 2023)
Uso de Bedinvetmab (Librela®) para la osteoartritis canina en Francia,Alemania, Italia, España y el Reino Unido: análisis cuantitativo de la satisfacción veterinaria y patrones de tratamiento en el mundo real	Perros con osteoartritis crónica	Revisión narrativa y análisis de estudios clínicos	Mejoría consistente en puntuaciones CBPI y calidad de vida	No se reportaron efectos adversos severos	Alta eficacia demostrada en estudios clínicos y práctica	(Gildea et al., 2024)
Eficacia y seguridad de un anticuerpo contra el factor de crecimiento nervioso (Frunevetmab) para el tratamiento de articulaciones degenerativas	275 gatos con osteoartritis	Estudio multicéntrico, aleatorizado , doble ciego	Mejoras en actividad medida con acelerometría y por propietarios	Bien tolerado, eventos leves y transitorios	Reducción significativa del dolor y mejora funcional	(Gruen et al., 2021)
Frunevetmab, un anticuerpo monoclonal felinizado antifactor de crecimiento nervioso, para el tratamiento del dolor provocado por la osteoartritis en gatos	Gatos domésticos mayores con signos clínicos de osteoartritis	Estudio clínico aleatorizado, con escalas conductuales	Mejora significativa en puntuaciones de dolor y función	Sin efectos adversos relevantes reportados	Mejora sostenida en el tiempo tras administración	(Gruen, Myers, Tena, et al., 2021)

Estudio de campo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico y de grupos paralelos en perros con osteoartritis realizado en los Estados Unidos de América, que evalúa bedinvetmab	Perros con osteoartritis tratados con bedinvetmab	Estudio retrospectivo de registros clínicos veterinarios	Mejoras en movilidad observadas por veterinarios	Eventos adversos fueron raros	Confirmada utilidad práctica en contexto real	(Michels et al., 2023)
Niveles de actividad en siete gatos con osteoartritis monitoreados mediante un rastreador GPS Inyección de frunevetmab	7 gatos con diagnóstico clínico de osteoartritis	Seguimiento de la actividad con acelerómetro por 4 semanas	Incremento en el nivel de actividad física	No se reportaron efectos adversos	Mejoras funcionales asociadas a la administración	(Power & St Germaine, 2024)
Exploración de la administración intraarticular de anticuerpos monoclonalescomo un nuevo enfoque para el tratamiento de la osteoartritis: una revisión sistemática	Perros con osteoartritis (estudio in vitro/in vivo preliminar)	Estudio exploratorio experimental	Buena biodisponibilidad local sin reacciones articulares	No se observaron efectos secundarios significativo s	Potencial futura vía de administración eficaz	(Smakaj et al., 2024)
Evaluación de cuatro instrumentos de metrología clínica para la evaluación de la osteoartritis en perros	276 propietarios de perros con osteoartritis	Estudio clínico de confiabilidad y validez	Identificación de instrumentos útiles y reproducibles	Sin implicaciones clínicas directas del fármaco	Apoya evaluación de eficacia terapéutica en estudios futuros	(Alves et al., 2022)
¿Los cambios de movilidad informados por los propietarios reflejan medidas de actividad, dolor y enfermedad articular degenerativa en los gatos?	46 gatos adultos con sospecha o diagnóstico de enfermedad articular degenerativa (DJD)	Estudio prospectivo. Se evaluó a los gatos mediante informes de propietarios, acelerometría, evaluación del dolor por un veterinario, y diagnóstico radiográfico.	Los cambios en la movilidad reportados por los propietarios se correlacionaron de forma significativa con el dolor evaluado clínicamente y el puntaje de degeneración articular.	No se evaluó seguridad farmacológica, ya que se evaluaron correlaciones entre parámetros	El estudio se centró en la validez del reporte de movilidad por los propietarios	(Maniaki et al., 2023)

Un estudio clínico multicéntrico, prospectivo, aleatorizado, ciego y controlado con placebo de bedinvetmab	287 perros domésticos con osteoartritis	Estudio clínico prospectivo, aleatorizado , doble ciego y multicéntrico	Mejoras significativas en puntuación de actividad y evaluaciones del propietario	Sin eventos adversos graves relacionados ; bien tolerado	Alta eficacia en el control del dolor asociado a OA caninos	(Corral et al., 2021)
Lesiones cutáneas y resultados clínicos en cinco gatos después deinyecciones de frunvetmab	Gatos domésticos tratados con bedinvetmab (no especificado)	Estudio retrospectivo basado en reportes clínicos	Lesiones cutáneas leves y transitorias; mejoría en signos de dolor y movilidad	Buena tolerancia general, sin reacciones severas	Evidencia clínica de efectividad en el control de signos de OA	(Storrer et al., 2023)
Evaluación de seguridad de laboratorio de bedinvetmab, un anticuerpomonoclonal canino antifactor de crecimiento nervioso, en perros	P erros jóvenes sanos en condiciones de laboratorio	Estudio de laboratorio con administración repetida en dosis terapéuticas	Sin efectos adversos graves; hallazgos leves y reversibles	Alto margen de seguridad demostrado incluso con dosis altas	Evidencia indirecta de seguridad y eficacia sostenida	(Krautmann et al., 2021)
Medición del efecto de los anticuerpos anti-factor de crecimiento nervioso bedinvetmab y frunevetmab sobre la calidad de vida en perros y gatos con osteoartritis utilizando una medida de resultado de calidad de vida	Gatos y perros con bedinvetmab y frunevetmab	Estudio observacional del impacto del tratamiento sobre la calidad de vida	Inhibición efectiva de la señalización de NGF en suero de gatos tratados	No aplica directamente a seguridad clínica	Confirma la acción biológica del medicamento en gatos	(Reid et al., 2024)
Farmacocinética e inmunogenicidad de frunevetmab en gatos con osteoartritis tras la administración intravenosa y subcutánea	Gatos jóvenes sanos en entorno controlado	Estudio experimental de laboratorio con seguimiento de niveles séricos y anticuerpos	Vida media de 12 días, sin anticuerpos neutralizantes detectados	Alta seguridad inmunológico, sin reacciones adversas	Soporte para dosificación mensual con efecto sostenido	(Walters et al., 2021)

Efecto de los anticuerpos monoclonales anti-factor de crecimiento nervioso sobre los signos clínicos de la enfermedad articular degenerativa en gatos	Gatos domésticos con osteoartritis	Revisión de tres ensayos clínicos controlados aleatorizados, doble ciego, con placebo; uso de cuestionarios subjetivos (FMPI, CSOM), acelerometría y evaluación veterinaria	Reducción significativa del dolor y mejora en movilidad en todos los estudios; efectos positivos medidos tanto subjetiva como objetivamente	Bien tolerado; sin eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Algunos eventos dermatológicos leves	Alta eficacia clínica del frunevetmab en gatos con DJD, con diferencias estadísticas favorables frente a placebo	(Seeley, 2023)

El cuadro presentado anteriormente es la recopilación de 16 estudios en los cuales se evalúa la eficacia de frunevetmab y bendivetmab frente al tratamiento del dolor crónico en perros y gatos, se realiza la extracción de información de cada estudio, en los cuales se evaluaron 9 estudios en los cuales la población de estudio son los caninos, con un número de pacientes entre 100 y 283 los más numerosos; en el estudio con menor número de población que es la presentación de un caso clínico en un paciente de raza Fila Brasilero el cual presentó mejoría evidente en los signos clínicos de dolor por medio de la administración de bedinvetmab y no se reportan efectos adversos,asimismo, en el caso de los felinos se evalúan 7 estudios, con poblaciones entre 275 y 7 en número menor de evaluados.

En cuanto a la evaluación de los resultados presentados por los investigadores acerca de frunevtemab, hay resultados mixtos, se evaluó la farmacocinética evidenciando una vida media de 10 días por administración iv y por vía subcutánea de 3 a 7 días, en los cuales presentaron efectos adversos por la administración subcutánea, tales como los evidenciados en otros estudios experimentales en los cuales se presentan lesiones cutáneas, alopecia, ulceración, dermatitis, prurito e infecciones bacterianas. Por otro lado, se evalúa el rango de dosis generalizado el cual es de 1.0 a 2.8 mg/kg, donde se determina la eficacia de los anticuerpos por medio de los CMI que son cuestionarios diseñados para determinar si hay dolor relacionado con la enfermedad musculoesquelética y detectar cualquier mejoría después de la terapia, demostrando que son clínicamente valiosos tanto en entornos clínicos como de investigación, igualmente, se han desarrollado varios CMI específicos para la OA felina, cuatro de los cuales se han evaluado y comparado recientemente, los cuales son los acelerómetros, placas de fuerza, pasarelas sensibles a la presión etc (Dowgray & Comerford, 2020). Donde se presentaron resultados que nos indican la actividad física, la compensación de las cargas en cada extremidad evaluada dentro del rango de tiempo del tratamiento y con ello estimar su eficacia, además, se hace uso de encuestas como el índice de dolor musculoesquelético felino y la evaluación global del propietario, por medio de preguntas en el cual se evalúa cada aspecto físico y emocional del paciente que puedan ser observados por el propietario y así dar una visión más cercana a como evoluciona el paciente mientras transcurre el tratamiento.

Por otro lado en el caso del uso de bedinvetmab arrojaron resultados satisfactorios, evidenciando un buen manejo del dolor, donde las evaluaciones fueron de médicos veterinarios que han implementado el tratamiento en la clínica diaria por medio de el registro de la evolución del paciente, por otra parte, se evalúa un rango de dosis entre 0.5 a 1.0 mg/kg, en el cual se determinó que no hubo presentación de signos de toxicidad atribuible al fármaco, no se observó presencia de anticuerpos generados por el uso de bedinvetmab. Para la evaluación de su eficacia se realiza por instrumentos de metrología clínica que se basa en realizar diferentes cuestionarios como Canine Brief Pain Inventory (CBPI), Liverpool Osteoarthritis in Dogs (LOAD) en la cual los propietarios reportan si hay o no mejoría en el paciente y si son evidentes desde la primera semana (Essner A, Zetterberg L et al., 2017).

Por otro lado se evaluó un estudio en el cual se hace un comparativo en cuanto a los efectos entre el meloxicam y bedinvetmab, el cual arrojó que ambos productos demostraron una eficacia creciente durante un período de 56 días, si bien se observó una tendencia positiva para bedinvetmab (el grupo de bedinvetmab mostró una mayor reducción media en las puntuaciones de COI), no hubo una diferencia significativa en la eficacia entre ambos productos, que finalmente, ambos resultaron en una reducción estadísticamente significativa del dolor con respecto al inicio del tratamiento, pero se diferencian en que bedinvetmab demostró que tuvo una menor tasa de efectos adversos en comparación con meloxicam (Innes JF et al.,2025). Ahora bien, es preciso indicar que los datos disponibles indican que ambos medicamentos constituyen alternativas terapéuticas eficaces y bien toleradas para el manejo del dolor articular crónico en perros y gatos, es entonces, que con base a los estudios analizados, es clara la necesidad de una continua investigación de los anticuerpos monoclonales, para así corroborar adecuadamente su eficacia y así determinar la vía de administración más segura para ambas especies e identificar los efectos adversos más frecuentes.

En cuanto a las ventajas y desventajas del uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del dolor articular crónico, se evidencia que, las ventajas es que al ser una alternativa terapéutica a los analgesicos convencionales brindan caracteristicas como: alta afinidad y especificidad por su unión a receptores involucrados en la transmisión del dolor e inflamación neurogénica lo que conduce a la ausencia de efectos adversos (Sánchez-Robles et al., 2021), gracias a su capacidad de eliminación y metabolismo, permite que no haya afectaciones a nivel renal o hepático como si se hacen presentes con los fármacos comúnmente utilizados y por último hay evidencia científica de que su uso es eficaz en tratar los signos clínicos de dolor articular presente en los pacientes, logrando mejorar su calidad de vida y la de sus propietarios. Con relación a las desventajas su tamaño molecular, la hidrofilicidad y la degradación gástrica de los mab impiden que su administración sea de forma oral, por lo que es necesaria la administración intravenosa, intramuscular o subcutánea puesto que tienen un potencial limitado de cruzar la barrera hematoencefálica (Yeh et al., 2017), concluyendo, en que hace falta mayor visibilidad de su uso como terapia alternativa, al ser una terapia nueva los costos de producción y venta son costosos y actualmente su comercialización es mayor a nivel internacional en países como estados unidos, francia, españa y brasil.

Con relación a lo mencionado anteriormente, actualmente las directrices del Consejo Mundial del Dolor de la Asociación Mundial de Veterinarios de Pequeños Animales (wsava) recomienda una analgesia multimodal y considerar terapias que reduzcan la sensibilización neuronal generalizada, ya que el manejo del dolor es crucial para el bienestar, puesto que este influye en la nutrición, el entorno, la salud, el comportamiento y el estado mental del paciente (Monteiro et al., 2023). Por lo que se recomienda ayudar a la recuperación del paciente por medio de fisioterapias ya que la disminución de la actividad del paciente lleva a la presentación de una función muscular periarticular disminuida, por lo que la fisioterapia contribuye mejorando la fuerza, control neuromuscular, mejorar el rango de movimiento y proporciona estabilidad articular, además, si el paciente está en un proceso de sobrepeso se hace un acompañamiento en la pérdida de peso y ejercicio controlado de bajo impacto, que contribuirá a la disminución del dolor (Mille et al., 2023).

Adicional a ello distintos estudios recomiendan hacer uso de ácidos grasos poliinsaturados y colágeno en su forma no desnaturalizada, que contribuyen a prevenir el aumento de biomarcadores proinflamatorios y a su vez a la degeneración del cartílago en felinos y caninos, por lo tanto se evidencia mejoría en los signos de artrosis y mejoría en la movilidad, adicional a ello se debe llevar un control de peso, ya que es un factor de riesgo primario de OA, para así disminuir las fuerzas de compresión sobre las articulaciones y asimismo presenta mejoría en el rango de movimiento lo que beneficia a el paciente para lograr desplazarse con mayor facilidad (Pye et al., 2024)

Por otro lado se identificaron siete dominios relacionados con la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en felinos y caninos con OA, estos dominios fueron movilidad, apariencia física, energía y vitalidad, estado de ánimo, expresión del dolor, sociabilidad y bienestar físico y mental, (Yeowell et al., 2021) por ende, se debe tener un enfoque proactivo y colaborativo entre veterinarios, especialistas en comportamiento, fisioterapeutas y cuidadores para lograr una atención más humanizada y empática, el cual contribuya a mejorar las condiciones proporcionadas al paciente, así como la búsqueda del tratamiento más adecuado el cual cumpla con sus necesidades y así proporcionar calidad de vida, por lo cual, un manejo inadecuado del dolor puede tener un impacto negativo en la calidad de vida, afectando el vínculo entre el dueño y la mascota. Se subraya la necesidad de formación continua para mejorar el uso y la interpretación de herramientas evaluativas, y se aboga por el desarrollo de estándares clínicos que integren el bienestar como parte fundamental del proceso terapéutico (Belshaw & Yeates, 2018).

Además, se han realizado estudios los cuales evalúan junto con los dueños de mascotas si están dispuestos a pagar un tratamiento costoso, con el fin de notar mejoras significativas en el paciente frente al dolor crónico, en el cual informaron que estaban dispuestos a pagar un promedio de entre 27 y 30 euros al mes por un tratamiento innovador, sugiriendo que los dueños de mascotas valoran la calidad de vida de sus mascotas y estarían dispuestos a iniciar el tratamiento lo antes posible, por consiguiente también se llega a la conclusión de que los dueños de mascotas parecen estar cómodos con la administración de una inyección mensual por parte de un veterinario o enfermero, pero preferirían una presentación del medicamento el cual se pueda administrar en casa para mayor facilidad, pero para ello se debe recurrir a realizar una investigación más profunda de cómo hacerlo posible (Wright et al., 2024)

1. CONCLUSIONES

El dolor crónico articular presenta mayor investigación en el área de la osteoartritis, ya que las enfermedades degenerativas articulares predisponen a la presentación de osteoartritis por su progresión continua, además genera signos clínicos como: Cambios en la movilidad, lamido excesivo, cambios comportamentales y cojera, afectando la calidad de vida del paciente si el propietario no actúa a tiempo, por ello se ha estandarizado las etapas de la osteoartritis y con base en ello tener en cuenta el tratamiento ideal, ya sea con medicamentos tradicionales o el uso de anticuerpos monoclonales como frunevetmab y bedinvetmab que demostraron un índice alto en seguridad y eficacia. Por consiguiente, se menciona la necesidad de realizar un tratamiento multimodal, en el cual se emplean suplementos que contribuyan a la regeneración articular, fisioterapia para recuperar la movilidad y a su vez evitar la obesidad que es uno de los factores de riesgo más predisponentes a causar.

Gracias a esta investigación se genera una visión más completa acerca de la información relevante encontrada en las bases científicas, no obstante indica que aún se debe implementar mayor investigación con el fin de conocer todas las características y especificaciones necesarias para que el medicamento sea totalmente seguro y que demuestre su eficacia.

2. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer principalmente a Dios por darme salud y las herramientas necesarias para realizar y culminar mi carrera como médico veterinario, a mi familia por su amor y apoyo incondicional en cada paso del camino, a mi novio por brindarme su apoyo y motivación constante para lograr avanzar en mi recorrido por la universidad, a mis compañeros por brindarme momentos inolvidables que me fortalecen como persona y por último a los docentes que con vocación velaron por mi crecimiento profesional y personal.

3. DECLARACIÓN DEL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Los autores declaran que no han usado herramientas de inteligencia artificial (IA) en la creación de este artículo

4. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Addison E.S, Clements D.N. Repeatability of quantitative sensory testing in healthy cats in a clinical setting with comparison to cats with osteoarthritis. Journal of Feline Medicine and Surgery. 2017;19(12):1274-1282. doi:10.1177/1098612X17690653
2. Adrian, D., Papich, M., Baynes, R., Murrell, J., & Lascelles, B. D. X. (2017). Chronic maladaptive pain in cats: A review of current and future drug treatment options. In *Veterinary Journal* (Vol. 230, pp. 52–61). Bailliere Tindall Ltd. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2017.08.006
3. Alves, J. C., Santos, A., Jorge, P., Lavrador, C., & Carreira, L. M. (2022). Evaluation of Four Clinical Metrology Instruments for the Assessment of Osteoarthritis in Dogs. *Animals*, *12*(20). https://doi.org/10.3390/ani12202808
4. Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., & Collins, L. M. (2020). Risk factors for canine osteoarthritis and its predisposing arthropathies: A systematic review. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 7). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220
5. Barker, P. A., Mantyh, P., Arendt-Nielsen, L., Viktrup, L., & Tive, L. (2020). Nerve growth factor signaling and its contribution to pain. In *Journal of Pain Research* (Vol. 13, pp. 1223–1241). Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/JPR.S247472

6. Bayer, V. (2019). An Overview of Monoclonal Antibodies. In *Seminars in Oncology Nursing* (Vol. 35, Issue 5). Elsevier Inc. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.006
7. Belshaw, Z., & Yeates, J. (2018). Assessment of quality of life and chronic pain in dogs. In *Veterinary Journal* (Vol. 239, pp. 59–64). Bailliere Tindall Ltd. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.07.010
8. Bimonte, S., Cascella, M., Forte, C. A., Esposito, G., & Cuomo, A. (2021). The role of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies in the control of chronic cancer and non-cancer pain. In *Journal of Pain Research* (Vol. 14, pp. 1959–1967). Dove Medical Press Ltd. https://doi.org/10.2147/JPR.S302004
9. Bonecka, J., Skibniewski, M., Zep, P., & Domino, M. (2023). Knee Joint Osteoarthritis in Overweight Cats: The Clinical and Radiographic Findings. *Animals*, *13*(15). https://doi.org/10.3390/ani13152427
10. Cachon, T., Frykman, O., Innes, J. F., Lascelles, B. D. X., Okumura, M., Sousa, P., Staffieri, F., Steagall, P. V., & Van Ryssen, B. (2023). COAST Development Group's international consensus guidelines for the treatment of canine osteoarthritis. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 10). Frontiers Media SA. https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1137888
11. Corral, M. J., Moyaert, H., Fernandes, T., Escalada, M., Kira S Tena, J., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2021). A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *48*(6), 943–955. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2021.08.001
12. Diallo, B. K., Riffard, C., Le Gouge, K., & Teillaud, J. L. (2019). MAbs: The history of a basic research or the curiosity as a source of wealth. *Medecine/Sciences*, *35*(12), 926–936. https://doi.org/10.1051/medsci/2019222

13. Dowgray, N., & Comerford, E. (2020). Feline musculoskeletal ageing: How are we diagnosing and treating musculoskeletal impairment? In *Journal of Feline Medicine and Surgery* (Vol. 22, Issue 11, pp. 1069–1083). SAGE Publications Ltd. https://doi.org/10.1177/1098612X20965832
14. 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. In Veterinary Record (Vol. 184, Issue 1). British Veterinary Association. https://doi.org/10.1136/vr.104590
15. Essner A, Zetterberg L, Hellström K, Gustås P, Högberg H, Sjöström R. Psychometric evaluation of the canine brief pain inventory in a Swedish sample of dogs with pain related to osteoarthritis. Acta Vet Scand. 2017 Jul 1;59(1):44. doi: 10.1186/s13028-017-0311-2. Erratum in: Acta Vet Scand. 2017 Jul 25;59(1):50. doi: 10.1186/s13028-017-0319-7. PMID: 28668080; PMCID: PMC5493851.
16. Gildea, E., North, C., Walker, K., Adriaens, F., & Lascelles, B. D. X. (2024). Use of Bedinvetmab (Librela®) for Canine Osteoarthritis in France, Germany, Italy, Spain, and the UK: Quantitative Analysis of Veterinarian Satisfaction and Real-World Treatment Patterns. *Animals*, *14*(15). https://doi.org/10.3390/ani14152231
17. Gruen, M. E., Myers, J. A. E., & Lascelles, B. D. X. (2021). Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.610028
18. Gruen, M. E., Myers, J. A. E., Tena, J. K. S., Becskei, C., Cleaver, D. M., & Lascelles, B. D. X. (2021). Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *35*(6), 2752–2762. https://doi.org/10.1111/jvim.16291
19. Innes JF, Lascelles BDX, Bell D, Tulloch R, McVey A, Northcott C, Welbourn M, Higgins K, Horakova V and Maddox TW (2025) A randomised, parallel-group clinical trial comparing

bedinvetmab to meloxicam for the management of canine osteoarthritis.Front. Vet. Sci. 12:1502218.doi: 10.3389/fvets.2025.1502218

20. Jaffal, S., & Khalil, R. (2024). Targeting nerve growth factor for pain relief: pros and cons. In *Korean Journal of Pain* (Vol. 37, Issue 4, pp. 288–298). Korean Pain Society. https://doi.org/10.3344/kjp.24235
21. 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*, *276*. https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105733
22. Kronenberger, K. (2023). In dogs diagnosed with osteoarthritis, how safe and effective is long-term treatment with bedinvetmab in providing analgesia? *Veterinary Evidence*, *8*(1). https://doi.org/10.18849/ve.v8i1.598
23. Lamounier, A. R., Soares, J. de O., Lage, M. H. H., & Melo, V. S. C. de. (2023). Osteoartrose de quadril em cães e gatos: Revisão. *Pubvet*, *17*(2), 1–13. https://doi.org/10.31533/pubvet.v17n02a1347
24. Maniaki, E., Murrell, J., Langley-Hobbs, S. J., & Blackwell, E. J. (2023). Do owner-reported changes in mobility reflect measures of activity, pain and degenerative joint disease in cats? Journal of Feline Medicine and Surgery, 25(6). https://doi.org/10.1177/1098612X231178765
25. Maniaki, E., Murrell, J., Langley-Hobbs, S. J., & Blackwell, E. J. (2021). Associations between early neutering, obesity, outdoor access, trauma and feline degenerative joint disease. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *23*(10), 965–975. https://doi.org/10.1177/1098612X21991456
26. McLean, M. K., & Khan, S. A. (2018). Toxicology of Frequently Encountered Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Dogs and Cats: An Update. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 48, Issue 6, pp. 969–984). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2018.06.003

27. Michels, G. M., Honsberger, N. A., Walters, R. R., Kira S. Tena, J., & Cleaver, D. M. (2023). A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multisite, parallel-group field study in dogs with osteoarthritis conducted in the United States of America evaluating bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody. *Veterinary Anaesthesia and Analgesia*, *50*(5), 446–458. https://doi.org/10.1016/j.vaa.2023.06.003
28. Mille, M. A., McClement, J., & Lauer, S. (2023). Physiotherapeutic Strategies and Their Current Evidence for Canine Osteoarthritis. In *Veterinary Sciences* (Vol. 10, Issue 1). MDPI. https://doi.org/10.3390/vetsci10010002
29. Miziara, L., & Mergulhão, F. (2023). Uso de bedinvetmab para controle de dor crônica em cão com osteoartrite. *Pubvet*, *18*(01), e1528. https://doi.org/10.31533/pubvet.v18n01e1528
30. Monteiro, B. P. (2020). Feline Chronic Pain and Osteoarthritis. In *Veterinary Clinics of North America - Small Animal Practice* (Vol. 50, Issue 4, pp. 769–788). W.B. Saunders. https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2020.02.003
31. Monteiro, B. P., Lascelles, B. D. X., Murrell, J., Robertson, S., Steagall, P. V. M., & Wright, B. (2023). 2022 WSAVA guidelines for the recognition, assessment and treatment of pain. *Journal of Small Animal Practice*, *64*(4), 177–254. https://doi.org/10.1111/jsap.13566
32. Muir, P. and Budsberg, S.C. (2017). Medical Therapy for Stifle Osteoarthritis. In Advances in the Canine Cranial Cruciate Ligament, P. Muir (Ed.). https://doi.org/10.1002/9781119261728.ch41
33. Parray, H. A., Shukla, S., Samal, S., Shrivastava, T., Ahmed, S., Sharma, C., & Kumar, R. (2020). Hybridoma technology a versatile method for isolation of monoclonal antibodies, its applicability across species, limitations, advancement and future perspectives. In International Immunopharmacology (Vol. 85). Elsevier B.V. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106639
34. Power, A. M., & St Germaine, L. L. (2024). Activity Levels in Seven Cats with Osteoarthritis Monitored by GPS Tracker Following Frunevetmab Injection. *VCOT Open*, *07*(02), e97–e102. https://doi.org/10.1055/s-0044-1788038

35. Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2022). Advances in the pharmaceutical treatment options for canine osteoarthritis. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 63, Issue 10, pp. 721–738). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/jsap.13495
36. Pye, C., Clark, N., Bruniges, N., Peffers, M., & Comerford, E. (2024). Current evidence for non-pharmaceutical, non-surgical treatments of canine osteoarthritis. In *Journal of Small Animal Practice* (Vol. 65, Issue 1, pp. 3–23). John Wiley and Sons Inc. https://doi.org/10.1111/jsap.13670
37. Quinteros, D. A., Bermúdez, J. M., Ravetti, S., Cid, A., Allemandi, D. A., & Palma, S. D. (2017). Nanostructures for Drug Delivery Therapeutic use of monoclonal antibodies: General aspects and challenges for drug delivery. https://doi.org/10.1016/B978-0-323-46143-6.00025-7
38. Reid, J., Gildea, E., Davies, V., Thompson, J., & Scott, M. (2024). Measuring the effect of the anti-nerve growth factor antibodies bedinvetmab and frunevetmab on quality of life in dogs and cats with osteoarthritis using a validated health-related quality of life outcome measure: an observational real-world study. *Frontiers in Veterinary Science*, *11*. https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1395360
39. Sánchez-Robles, E. M., Girón, R., Paniagua, N., Rodríguez-Rivera, C., Pascual, D., & Goicoechea, C. (2021). Monoclonal antibodies for chronic pain treatment: Present and future. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 19). MDPI. https://doi.org/10.3390/ijms221910325
40. Seeley, L. (2023). The effect of anti-nerve growth factor monoclonal antibodies on the clinical signs of degenerative joint disease in cats. *Veterinary Evidence*, *8*(4). https://doi.org/10.18849/ve.v8i4.623
41. Smakaj, A., Gasbarra, E., Cardelli, T., Salvati, C., Bonanni, R., Cariati, I., Iundusi, R., & Tarantino, U. (2024). Exploring Intra-Articular Administration of Monoclonal Antibodies as a Novel Approach to Osteoarthritis Treatment: A Systematic Review. In *Biomedicines* (Vol. 12,

Issue 10). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/biomedicines12102217

42. Storrer, A., Mackie, J. T., Gunew, M. N., & Aslan, J. (2023). Cutaneous lesions and clinical outcomes in five cats after frunevetmab injections. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, *25*(11). https://doi.org/10.1177/1098612X231198416
43. Szponder, T., Latalski, M., Danielewicz, A., Krać, K., Kozera, A., Drzewiecka, B., Nguyen Ngoc, D., Dobko, D., & Wessely-Szponder, J. (2023). Osteoarthritis: Pathogenesis, Animal Models, and New Regenerative Therapies. In *Journal of Clinical Medicine* (Vol. 12, Issue 1). MDPI. https://doi.org/10.3390/jcm12010005
44. U.S. Food and Drug Administration. (2022). *Freedom of Information Summary: Original New Animal Drug Application, NADA 141-546, Solensia (frunevetmab injection)*. https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/11817.
45. U.S. Food and Drug Administration. (2023). *Freedom of Information Summary: Original New Animal Drug Application, NADA 141-562, Librela (bedinvetmab injection)*. https://animaldrugsatfda.fda.gov/adafda/app/search/public/document/downloadFoi/11817
46. Walters, R. R., Boucher, J. F., & De Toni, F. (2021). Pharmacokinetics and Immunogenicity of Frunevetmab in Osteoarthritic Cats Following Intravenous and Subcutaneous Administration. *Frontiers in Veterinary Science*, *8*. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.687448
47. Wang, J., Zhou, X., Elazab, S. T., Huang, J., & Hsu, W. H. (2025). Current Review of Monoclonal Antibody Therapeutics in Small Animal Medicine. In *Animals* (Vol. 15, Issue 4). Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI). https://doi.org/10.3390/ani15040472
48. Wright, A., Gildea, E., Longstaff, L., Riley, D., Nagda, N., DiPietrantonio, K., Enstone, A., Wyn, R., & Bartram, D. (2024). Pet Owners' Preferences for Quality of Life Improvements and Costs Related to Innovative Therapies in Feline Pain Associated with Osteoarthritis—A Quantitative Survey. *Animals*, *14*(16). https://doi.org/10.3390/ani14162308

49. Yeh, J. F., Akinci, A., Al Shaker, M., Chang, M. H., Danilov, A., Guillen, R., Johnson, K. W., Kim, Y. C., El-Shafei, A. A., Skljarevski, V., Dueñas, H. J., & Tassanawipas, W. (2017). Monoclonal antibodies for chronic pain: A practical review of mechanisms and clinical applications. In *Molecular Pain* (Vol. 13). SAGE Publications Inc. https://doi.org/10.1177/1744806917740233

50. Yeowell, G., Burns, D., Fatoye, F., Gebrye, T., Wright, A., Mwacalimba, K., & Odeyemi, I. (2021). Indicators of Health-Related Quality of Life in Cats With Degenerative Joint Disease: Systematic Review and Proposal of a Conceptual Framework. In *Frontiers in Veterinary Science* (Vol. 8). Frontiers Media S.A. https://doi.org/10.3389/fvets.2021.582148