

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Evaluación de la progresión del dolor en pacientes geriátricos
con osteoartritis tratados con anticuerpos monoclonales
(Librela®): Un estudio prospectivo**

María Rosa Ordóñez Urgiles

Medicina Veterinaria

Trabajo de fin de carrera presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico Veterinario

Quito, 15 de mayo de 2024

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Medicina Veterinaria

HOJA DE CALIFICACIÓN DE TRABAJO DE FIN DE CARRERA

"Evaluación de la progresión del dolor en pacientes geriátricos con osteoartritis tratados con anticuerpos monoclonales (Librela®): Un estudio prospectivo"

María Rosa Ordóñez Urgiles

Nombre del profesor, Título académico

Lenin Vinueza DMVZ, M. Sc

Quito, 15 de mayo de 2024

© DERECHOS DE AUTOR

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en la Ley Orgánica de Educación Superior del Ecuador.

Nombres y apellidos: María Rosa Ordóñez Urgiles

Código: 00214058

Cédula de identidad: 0105541593

Lugar y fecha: Quito, 15 de mayo de 2024

ACLARACIÓN PARA PUBLICACIÓN

Nota: El presente trabajo, en su totalidad o cualquiera de sus partes, no debe ser considerado como una publicación, incluso a pesar de estar disponible sin restricciones a través de un repositorio institucional. Esta declaración se alinea con las prácticas y recomendaciones presentadas por el Committee on Publication Ethics COPE descritas por Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing, disponible en <http://bit.ly/COPETHeses>.

UNPUBLISHED DOCUMENT

Note: The following capstone project is available through Universidad San Francisco de Quito USFQ institutional repository. Nonetheless, this project – in whole or in part – should not be considered a publication. This statement follows the recommendations presented by the Committee on Publication Ethics COPE described by Barbour et al. (2017) Discussion document on best practice for issues around theses publishing available on <http://bit.ly/COPETHeses>.

DEDICATORIA

Para mis padres, Teodoro y Maribel, que con su amor y apoyo incondicional han sido luz en este camino. Sin ellos nada de esto hubiera sido posible.

A mi amada Lola, mi compañera de cuatro patas, cuya compañía y lealtad han dejado una huella eterna en mi corazón, por ti y para ti toda esta profesión.

Y a todos esos seres indefensos, los animales, cuya nobleza y vulnerabilidad merecen nuestra más profunda admiración y protección.

AGRADECIMIENTOS

Desde lo más profundo de mi corazón quiero agradecer a mis padres, Teodoro y Maribel. Gracias por creer en mis capacidades, por apoyarme a ser siempre mi mejor versión. Gracias por su amor y su ternura incondicional.

A mis hermanos, Carlos y Cristina, que siempre han sido una inspiración y mi mayor ejemplo de vida. Gracias por amarme e impulsarme a seguir mis sueños.

A mi profesor y tutor, Gilberto Segnini, por enseñarme con paciencia, guiarme, formarme, pero sobre todo inspirarme a ser mejor y dar todo por los animales.

Y a mi gatita Frida, por todas las noches que me acompañaste a escribir este trabajo, por tus ronroneos y tu compañía, calientas mi corazón.

RESUMEN

Este estudio prospectivo tuvo como objetivo evaluar la progresión del dolor en pacientes geriátricos con osteoartrosis tratados con anticuerpos monoclonales (Librela®). El protocolo de tratamiento incluyó una dosis mensual de Librela® durante cinco meses consecutivos en tres pacientes caninos de edad avanzada. Se utilizó el Canine Brief Pain Inventory (CBPI) para evaluar la gravedad del dolor y la interferencia con las actividades diarias, junto con las impresiones de los propietarios. Los resultados mostraron mejoras significativas en los síntomas de dolor osteoarticular, no obstante se evidenció variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los casos estudiados. Si bien Librela® demostró un alivio significativo del dolor osteoarticular crónico, el cuidado individualizado y la consideración de las comorbilidades son cruciales. Este estudio respalda el potencial de los anticuerpos monoclonales como Librela® como una opción terapéutica prometedora para mejorar la calidad de vida en pacientes con osteoartrosis, enfatizando la necesidad de más investigaciones para optimizar su uso en la práctica clínica veterinaria. Se siguieron estándares éticos, garantizando el bienestar de los animales y obteniendo el consentimiento informado de los propietarios a lo largo del estudio.

Palabras Clave: Anticuerpos Monoclonales, Librela®, Dolor osteoarticular, Dolor crónico, Osteoartritis, Inmunomoduladores, Perros geriátricos.

ABSTRACT

This prospective study aimed to evaluate pain progression in geriatric patients with osteoarthritis treated with monoclonal antibodies (Librela®). The treatment protocol included monthly doses of Librela® over five consecutive months in three elderly canine patients. The Canine Brief Pain Inventory (CBPI) was used to assess pain severity and interference with daily activities, along with owner impressions. Results showed significant improvements in osteoarticular pain symptoms, although variability in treatment response was evident among the cases studied. While Librela® demonstrated significant relief of chronic osteoarticular pain, individualized care and consideration of comorbidities are crucial. This study supports the potential of monoclonal antibodies like Librela® as a promising therapeutic option for enhancing quality of life in patients with osteoarthritis, emphasizing the need for further research to optimize its use in veterinary clinical practice. Ethical standards were followed, ensuring animal welfare and obtaining informed consent from owners throughout the study.

Key words: Monoclonal antibodies, Librela®, Osteoarticular pain, Chronic pain, Osteoarthritis, Immunomodulators, Geriatric dogs.

Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN.....	11
Hipótesis.....	14
Objetivo del Estudio.....	14
METODOLOGÍA.....	15
Canine Brief Pain Inventory (CBPI).....	15
Tratamiento y Aplicación Del CBPI.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	20
Debilidades y Limitaciones.....	23
CONCLUSIONES.....	25
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución del dolor canino tras la administracion de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente A.	15
Figura 2. Evolución del dolor canino tras la administracion de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente B.	16
Figura 3. Evolución del dolor canino tras la administracion de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente C.	17

INTRODUCCIÓN

La osteoartritis (OA), también conocida como enfermedad degenerativa de las articulaciones u osteoartrosis, se define como un trastorno de las articulaciones caracterizado por el deterioro del cartílago articular; formación de osteofitos y cambios óseos. Esta patología afecta a toda la articulación diartrodial, incluido el cartílago articular (hialino), la membrana sinovial, el líquido sinovial, el hueso subcondral y las estructuras de soporte circundantes (músculos y ligamentos) (Fox, 2017). Esta patología es de grado variable y cualquier articulación puede verse afectada, incluso articulaciones pequeñas como las facetas vertebrales y las articulaciones metacarpofalángicas y metatarsofalángicas (Nelson y Couto, 2019). Aunque la OA se considera no inflamatoria según el análisis del líquido sinovial, los mediadores inflamatorios están involucrados en las manifestaciones clínicas y la progresión de esta patología.

La osteoartritis (OA) es una enfermedad que afecta a casi el 40% en perros y 50% en gatos (Michels et al., 2023). Se conoce que la OA afecta aproximadamente al 20% de los perros mayores 1 año y al 90% de los perros mayores de 5 años (Anderson et al., 2020). La OA es la causa número uno de dolor crónico en perros y aproximadamente entre 10 y 12 millones de perros en los EE. UU. muestran signos de OA. El dolor osteoarticular crónico se manifiesta con: apatía, pausas prolongadas, dificultad al moverse, inapetencia, pérdida de peso y engrosamiento de las articulaciones (Pye et al., 2022). El dolor produce un deterioro del sistema musculoesquelético como resultado de una movilidad disminuida o alterada. La OA suele ser secundaria a fuerzas anormales en las articulaciones normales (p. ej., traumatismo, movimientos inusuales) o fuerzas normales en articulaciones anormales (p. ej., displasias, trastornos del desarrollo). En un caso más específico como el de la obesidad, que

se observa a menudo en perros mayores, se acentúa por una tensión anormal en las articulaciones (Fox, 2017). Los procesos patológicos de la OA, como el engrosamiento de la cápsula articular y la fibrosis, contribuyen a la alteración del rango de movimiento agravando más los cambios musculoesqueléticos (Enomoto et al., 2019). Es por esto que parte del enfoque principal del tratamiento es mejorar la calidad de vida general mediante el control del dolor crónico.

No existe una cura identificada para la OA ya que aún se desconoce todos los mecanismos involucrados en esta patología. Aunque los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son el pilar de la terapia farmacológica para aliviar los signos de OA, preocupaciones sobre efectos secundarios generan una necesidad insatisfecha en su tratamiento (Lascelles et al., 2015). Se ha observado que una estrategia terapéutica efectiva involucra el uso de terapias coadyuvantes a la farmacológica, como nutracéuticos, alimentos funcionales, fisioterapia y terapias alternativas como acupuntura. Dependiendo del caso en específico también se puede recurrir a la cirugía con el fin de frenar la progresión de la enfermedad o realizar el reemplazo de la articulación afectada (Johnston et al., 2008). De igual manera el tratamiento dependerá del estadio de la patología y el historial clínico de cada paciente.

En el contexto de la creciente prevalencia de osteoartrosis en la población canina, se han desarrollado diversos estudios explorando la fisiopatología de esta enfermedad y se ha planteado nuevos enfoques científicos a los enfoques farmacológicos convencionales. Entre estas alternativas, las terapias específicas con inmunomoduladores, los anticuerpos monoclonales. Estos han emergido como una opción prometedora, dada su amplia ventana de seguridad y su capacidad para intervenir de manera específica en los procesos de señalización del dolor. El objetivo principal de los anticuerpos monoclonales se enfoca en

mitigar el dolor crónico osteoarticular asociado, más que en alterar directamente la progresión de la enfermedad en sí misma. En la actualidad se pueden encontrar en el mercado con el nombre de Librela®, desarrollado por la compañía farmacéutica Zoetis.

Bedinvetmab, el principio activo de Librela®, es un anticuerpo monoclonal (mAb) canino expresado a través de técnicas recombinantes en células de ovario de hámster chino (Zoetis, 2020). Este anticuerpo monoclonal actúa como antagonista del factor de crecimiento nervioso (FCN). El FCN es una citoquina encargada de la modulación de la actividad neuronal nociceptiva involucrada en la OA. Funciona como una proteína de señalización soluble que media su actividad mediante la unión a dos receptores de superficie celular (FCNR) distintos. Siendo estos el receptor quinasa A de tropomiosina específico de FCN de alta afinidad (TrkA) y el receptor de neurotrofina p75 de baja afinidad (p75NTR) (Michels et al., 2023). Los complejos FCN/TrkA migran a la célula nerviosa donde se conduce una sensibilización central e induce la liberación de mediadores proinflamatorios relacionados con el dolor periférico y local. Se ha identificado que las concentraciones de FCN en el líquido sinovial y los niveles de expresión de FCN/TrkA en la membrana sinovial y en la unión osteocondral son mayores en perros con OA y artritis (Krautmann et al., 2021).

Librela® se trata de una inmunoglobulina G de clase B (IgGB) (Lascelles et al., 2015). Esta se une al FCN, formando un complejo con uno o dos mAb unidos a un único dímero de FCN, lo que interrumpe en el estímulo nociceptivo y reduce la respuesta hiperalgésica. Bedinvetmab reduce la cantidad de FCN disponible en las articulaciones artrósicas, limitando la activación de sus receptores. La farmacocinética y la eliminación de esta molécula se realiza mediante proteasas endógenas (Krautmann et al., 2021). Por lo que los aminoácidos se reutilizan para la biosíntesis o sufren oxidación metabólica. Los inhibidores del factor de crecimiento nervioso (FCN) representan una alternativa efectiva

para reducir el dolor osteoarticular sin los efectos secundarios asociados a los analgésicos convencionales. Esto los convierte en una excelente opción terapéutica para tratamientos prolongados. Este enfoque terapéutico se justifica debido a la relevancia clínica del dolor en la calidad de vida de los pacientes con OA, así como por la complejidad de la cascada de señalización involucrada en su percepción y transmisión.

Los anticuerpos monoclonales anti-FCN se destacan como uno de los avances clínicos más significativos en el tratamiento del dolor osteoarticular crónico en medicina veterinaria desde la introducción del primer fármaco antiinflamatorio no esteroideo hace 25 años. Hasta la fecha, se ha demostrado que esta estrategia terapéutica es segura y eficaz, debido a su perfil metabólico y su alta especificidad y selectividad. Sin embargo, al ser relativamente nuevo en el mercado farmacéutico no existen reportes extensos sobre el uso de Librela® en la clínica diaria.

Hipótesis

El tratamiento con anticuerpos monoclonales (Librela®) en pacientes geriátricos diagnosticados con osteoartrosis resultará en una disminución significativa del dolor osteoarticular a lo largo del tiempo, mejorando la calidad de vida y la movilidad de los pacientes.

Objetivo del Estudio

El presente estudio tiene como objetivo principal evaluar la progresión del dolor osteoarticular y su interferencia en las actividades diarias de pacientes geriátricos diagnosticados con osteoartrosis tratados con anticuerpos monoclonales (Librela®) utilizando el Canine Brief Pain Inventory (CBPI) como herramienta de evaluación. Se busca determinar el impacto de Librela® en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

METODOLOGÍA

Canine Brief Pain Inventory (CBPI)

El Canine Brief Pain Inventory (CBPI) fue desarrollado con el fin de tener medidas cuantitativas del dolor crónico que sean válidas y confiables. Este método de análisis surge como alternativa para evaluar el dolor en su entorno típico y no solo en momentos específicos como es el caso de una evaluación en una consulta veterinaria común. El objetivo de este cuestionario es poder realizar una evaluación detallada del dolor crónico basada en el comportamiento, tal como lo describe el propietario, para tomar decisiones clínicas más acertadas (Brown, 2017). El CBPI consiste en 10 preguntas. Cuatro de ellas evalúan la severidad del dolor: dolor en su peor momento, el menor dolor, promedio del dolor y el dolor en el momento actual. Mientras que los otros seis ítems describen cómo ese dolor interfiere con la actividad diaria del perro: actividad general, disfrute de la vida, capacidad de ponerse de pie, habilidad para caminar y capacidad para subir escaleras. En adicional, el cuestionario cuenta con el ítem final de “Impresión General” que rescata la evaluación general del propietario sobre el estado del perro (Brown, 2017). Los elementos del CBPI se presentan con escalas de calificación numérica del 0 al 10. Para los ítems de gravedad 0=sin dolor y 10=dolor extremo. Para los ítems de interferencia 0=sin interferencia y 10=interfiere completamente (Olcoz et al., 2023).

Tratamiento y Aplicación Del CBPI

El esquema de tratamiento propuesto por la casa farmacéutica Zoetis consiste en la aplicación de una dosis de 0,5-1,0 mg/kg de peso una vez al mes por cinco meses consecutivos vía subcutánea (Zoetis, 2020).

El presente estudio se llevó a cabo en la ciudad de Quito, Ecuador, dentro del Hospital Docente de Especialidades Veterinarias USFQ (HOSVET USFQ). Durante un período de seis meses, se atendieron a tres pacientes caninos de edad avanzada (>10 años) diagnosticados con osteoartritis. Los pacientes incluidos en este estudio fueron identificados como Paciente A (pA), Paciente B (pB) y Paciente C (pC).

Los tres pacientes recibieron una dosis mensual de Librela® durante un periodo de cinco meses, sumando un total de cinco dosis administradas. Se aplicó el cuestionario Canine Brief Pain Inventory (CBPI) en cada administración de Librela® para evaluar la progresión de cada caso. Además, se llevó a cabo un examen físico detallado durante cada cita mensual, con el fin de evaluar la respuesta terapéutica y el bienestar general de los pacientes.

Para la interpretación de los datos obtenidos con el CBPI, se dividió el cuestionario en 3 parámetros. Se clasificaron las primeras cuatro preguntas de severidad del dolor como “CBPI Dolor”, las siguientes seis preguntas sobre la interferencia del dolor en actividades cotidianas como “CBPI Función”, y se incluyó la pregunta adicional sobre la Impresión General del paciente por parte del dueño como “Impresión General”.

Se calcularon las medias aritméticas de los puntajes de cada parámetro y se representan mediante gráficos de líneas para observar la evolución del dolor a lo largo del tratamiento.

El presente estudio se llevó a cabo siguiendo los estándares éticos y protocolos establecidos para la investigación clínica en animales. Se obtuvo el consentimiento informado de los propietarios de los pacientes participantes y se garantizó el bienestar y cuidado adecuado de los animales en todo momento.

RESULTADOS

El Paciente A mostró valores basales relativamente bajos: CBPI Dolor: 1.25, CBPI Función: 2.83 e Impresión General: 5. Aunque las medias de los ítems del CBPI aumentaron en dosis posteriores, se mantuvieron en una meseta con valores medios entre CBPI Dolor: 2.86, CBPI Función: 3.26 e Impresión General: 3.

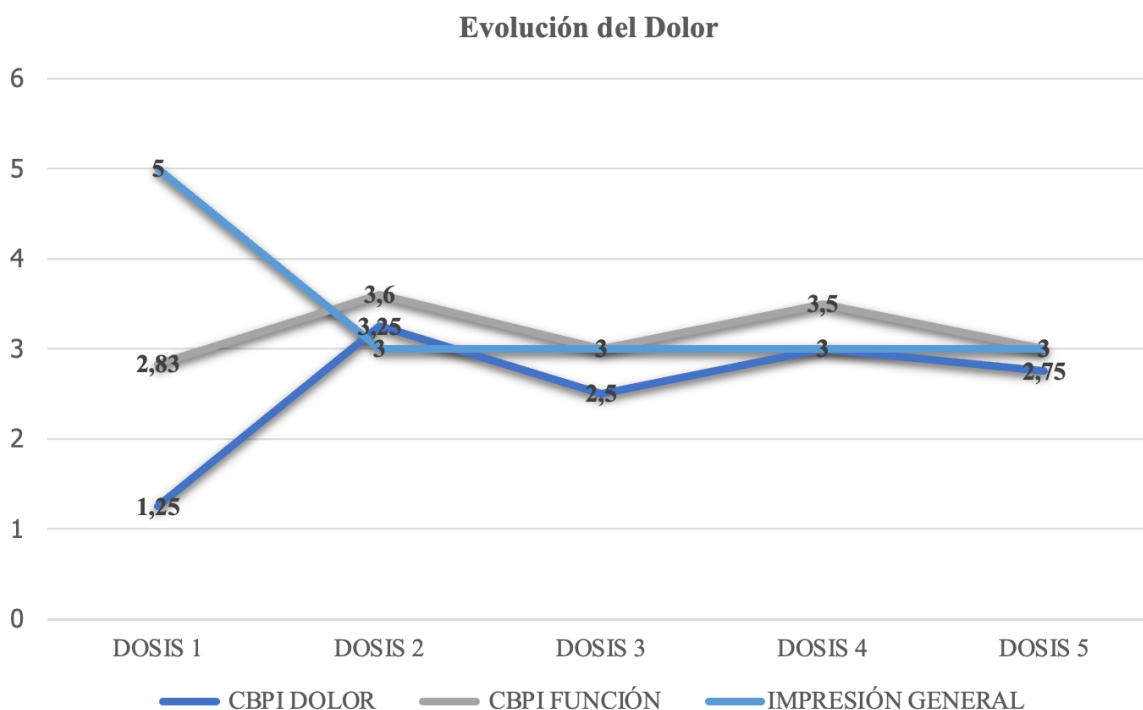


Figura 1. Evolución del dolor canino tras la administración de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente A.

En el caso del Paciente B, se evidenció una evolución más drástica. Sus valores basales fueron CBPI Dolor: 2.75, CBPI Función: 4 e Impresión General: 8. Para la administración de la segunda dosis, las medias de los CBPIs disminuyeron a 1.75, 4.16 y 2, respectivamente. En la tercera y cuarta dosis se puede evidenciar una meseta en el CBPI Función e Impresión General ya que la media se presenta como 1,5 y 1 para los dos parámetros correspondientemente. Para el CBPI dolor se contempla que baja ligeramente

marcando en la tercera dosis 1 y en la cuarta dosis 0.75. Al concluir el tratamiento el paciente presenta un CBPI Dolor: 1, CBPI Función: 1.33 y una Impresión General de 1.

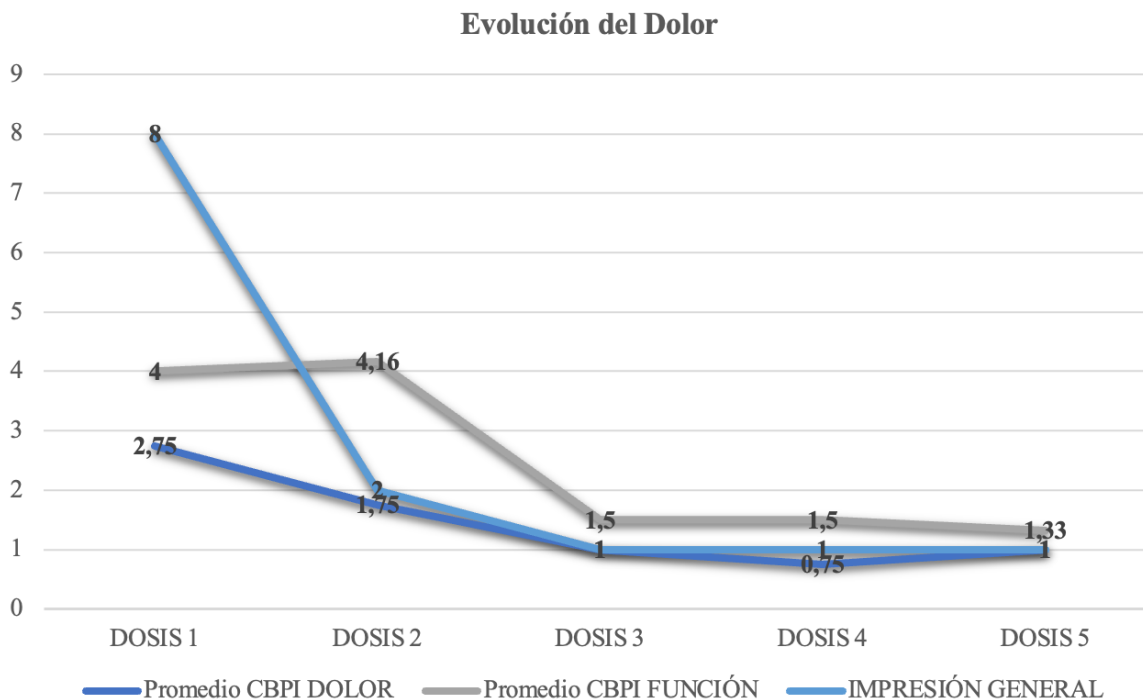


Figura 2. Evolución del dolor canino tras la administración de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente B.

El Paciente C mostró un avance progresivo. Empezó el tratamiento con un CBPI Dolor y CBPI de Función de 4,5 y una Impresión General de 5. Para la segunda y tercera dosis tanto en CBPI Dolor y CBPI Función hubo una disminución de 1 punto aproximadamente. Para la dosis 4 hay un aumento en la media de los CBPIs drástica. Marcando el CBPI Dolor: 4, el CBPI Función: 3.6 y la Impresión General: 4. No obstante, en la quinta dosis el CBPI Dolor baja a 2.75, el CBPI Función: 1.83 y la Impresión General a 2.

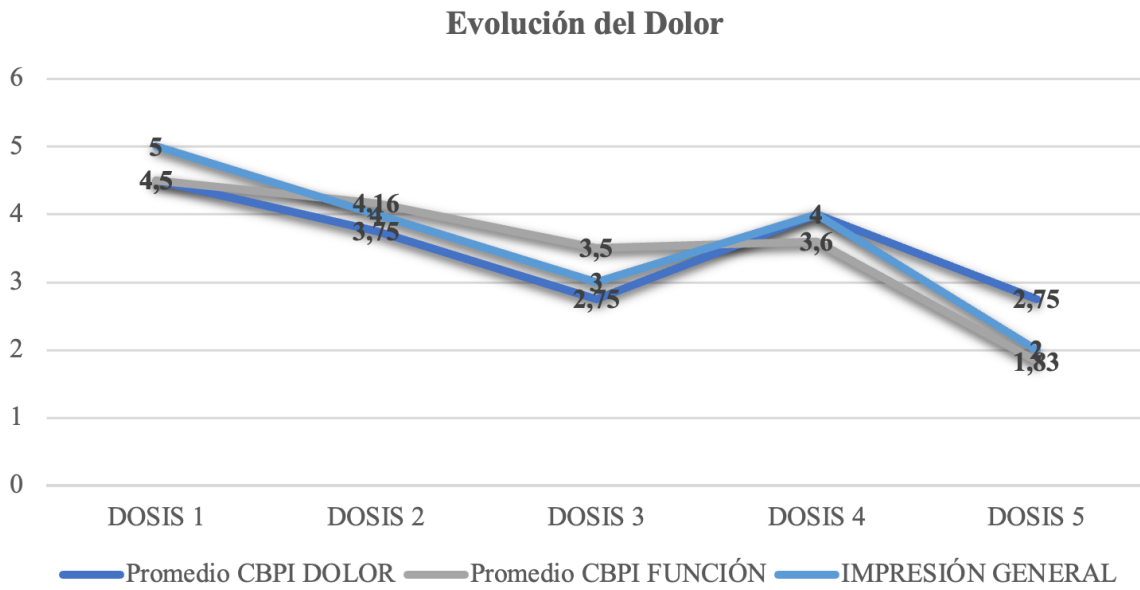


Figura 3. Evolución del dolor canino tras la administración de cinco dosis de Librela® mediante el promedio de las escalas evaluadas en el Canine Brief Pain Inventory del Paciente C.

DISCUSIÓN

Los resultados del estudio ofrecen una visión más clara sobre la eficiencia del tratamiento con anticuerpos monoclonales para el dolor crónico derivado de la osteoartritis. Para analizar los resultados obtenidos se debe considerar que cada paciente presenta diagnósticos diferentes a parte de la OA. En relación con el Paciente A, se destacó una tendencia peculiar donde, inicialmente, mostró un promedio bajo en los parámetros del CBPI, los cuales posteriormente aumentaron. Este fenómeno requiere consideración en el contexto de las otras comorbilidades que el paciente atraviesa. Además de padecer osteoartritis, el Paciente A también está diagnosticado con disfunción cognitiva senil. La inclusión de la Melatonina en el tratamiento de los signos clínicos de la disfunción cognitiva senil podría explicar los promedios iniciales del CBPI (Gallego et al., 2010).

Para las dosis posteriores, el paciente fue prescrito un cambio de tratamiento para la disfunción cognitiva senil, lo que generó resultados más precisos con el tratamiento de Librela®. En las cuatro dosis siguientes, se observó una Impresión General más constante, y los promedios del CBPI Dolor fueron más bajos que los del CBPI Función. Tal como se reporta en el estudio llevado a cabo por Corral et al. en el 2021, donde se concluye que existe mejoras significativas en las puntuaciones de dolor tras la administración de varias dosis de bedinvetmab.

En el Paciente A se debe recalcar que el mecanismo de acción del Librela® es intervenir en la modulación de la actividad neuronal nociceptiva mas no en la remodelación de la articulación o la mejoría de las estructuras que la componen (Zoetis, 2020). Ya que esta característica explica por qué el CBPI Dolor es más bajo que el CBPI Función dado que

dependiendo del estadio de la osteoartrosis la función de la articulación va a ser disminuida por ende la movilidad se ve restringida (Rychel, 2010).

El Paciente B, presento valores basales del CBPI significativamente elevados, indicando un dolor severo que interfiere con las actividades diarias del paciente. Sin embargo, para las dosis posteriores, se observó una fluctuación en los valores disminuyendo ciertos ítems del CBPI Dolor y aumentando ítems del CBPI Función. Estos cambios coinciden con los reportes realizados por Brown et al. en el 2008 sobre la habilidad del CBPI para evaluar la progresión de la osteoartritis. Aquí se menciona que es muy probable que los valores relativamente altos (o bajos) vayan seguidos de valores menos extremos debido a la variación natural en el dolor y la funcionalidad de los perros con osteoartritis. Oscilarán entre días buenos y días malos, dependiendo de factores como el clima y la cantidad de actividad. De igual manera se recalca la percepción variada que el propietario puede tener del paciente. Esto podría explicar la variación en los resultados del CBPI a lo largo de las cinco dosis del Paciente B.

En el caso del Paciente C, antes de interpretar la evolución del dolor se debe recalcar que este paciente tiene un diagnóstico de cataratas lo que dificulta su actividad diaria, lo que interviene en los ítems de CBPI Función. Las tres primeras dosis que recibió el paciente mostraron una mejora progresiva notable. No obstante, en dosis posteriores se evidenció un aumento en los valores del CBPI. Al realizar un chequeo físico, se evidenció que el Paciente C padecía una enfermedad periodontal de grado cuatro, lo que interfiere en la interpretación del dolor osteoarticular. Este evento nos recalca la importancia de evaluar otros diagnósticos para tener una interpretación de dolor osteoarticular más precisa. Una vez resuelta esta patología dental se pudo observar una disminución de los promedios del CBPI.

Los promedios del CBPI Dolor y de CBPI Función reportados por los tres pacientes indican una fluctuación del dolor a lo largo del tratamiento, no obstante, todos los pacientes reportan una mejoría general en comparación de los puntajes iniciales. En las evaluaciones médicas de los pacientes los dueños manifiestan que conforme avanzaba el tratamiento observaban a su mascota menos letárgica, más activa y con mejor comportamiento general, esta impresión coincide en los tres casos analizados. Diversos estudios existentes sobre el uso de mAb anti-FCN en perros con osteoartritis llegan a esta conclusión común. Y es la mejora en la calidad de vida y la provisión adecuada de analgesia. Estudios reportados por Lascelles et al. en 2015 y Webster et al. en 2014 han demostrado un buen alivio del dolor con el uso de mAb anti-FCN, y la evidencia anecdótica reportada por estos análisis revela una respuesta en gran medida positiva de clientes y veterinarios al uso de bedinvetmab para aliviar el dolor en la práctica clínica desde su lanzamiento.

Aunque los resultados de este estudio muestran una notable mejoría en la percepción del dolor en los tres pacientes con osteoartritis, y estos hallazgos coinciden con otras investigaciones que evalúan el uso de anticuerpos monoclonales para el tratamiento del dolor osteoarticular, es importante señalar las limitaciones que estos presentan.

En una revisión realizada en el 2023 por Kronenberger y The Royal (Dick) School of Veterinary Studies, se analizaron tres diferentes estudios sobre qué tan seguro y eficaz es el tratamiento a largo plazo con bedinvetmab para proporcionar analgesia y los reportes son variados. Uno de los estudios analizados es el de Krautmann et al. en el 2021, evalúa la seguridad del uso de anticuerpos monoclonales mediante la observación clínica para determinar efectos adversos. Las principales limitaciones con este estudio es que no se reporta información sobre cómo se presentó el análisis a los propietarios antes de la inscripción, generando un posible sesgo sobre que propietarios recibieron la información y

cuáles no y como esto influenciará al momento de responder el CBPI. No obstante, este no es el caso dentro de este estudio realizado en el HOSVET USFQ ya que para realizar el análisis se informó al propietario del estudio y la recolección de la información del CBPI.

Otra limitación que Kronenberger menciona en su análisis es que el CBPI no se tradujo a los idiomas de destino, lo que puede afectar su confiabilidad y validez. Es por esto que para la ejecución de este estudio se llevó a cabo la traducción al español del Canine Brief Pain Inventory.

Un estudio de serie de casos puede proporcionar información sugestiva sobre el tratamiento y su seguridad, no obstante, existe un potencial inherente para diversos sesgos y factores de confusión. En los estudios existentes sobre el uso de bedinvetmab no se proporciona información sobre datos demográficos, edad, peso o gravedad de la condición de los perros seleccionados para el seguimiento.

La decisión de utilizar anticuerpos monoclonales sigue dependiendo del criterio y la experiencia del médico. En este estudio realizado en el Hospital Docente de Especialidades Veterinarias USFQ (HOSVET USFQ) se puede reportar el uso de Librela® en la clínica diaria. Y de igual manera, si bien la implementación de estos anticuerpos monoclonales para aliviar el dolor osteoarticular es efectiva, es imperativo tener en cuenta las patologías adyacentes que puedan afectar la calidad de vida de cada paciente.

Debilidades y Limitaciones

Dentro del presente estudio, se debe tener claro que la selección de pacientes fue según su diagnóstico definitivo de osteoartritis y su dolor crónico osteoarticular asociado. Los tres pacientes tratados con Librela® que se analizan en este trabajo presentan sus propias historias clínicas con diferentes comorbilidades a parte de la OA, propio de un paciente

geriátrico. Lo que puede sesgar los resultados obtenidos sobre la progresión del dolor. Al igual que se debe considerar los tratamientos concomitantes que cada uno posee al momento de entender los resultados obtenidos.

Entre las debilidades que presenta el tratamiento con anticuerpos monoclonales, se puede identificar el costo y la duración del tratamiento. Al iniciar el estudio, se contaba con cinco pacientes geriátricos diagnosticados con osteoartritis, sin embargo, a lo largo del estudio dos pacientes dejaron de asistir a las consultas y a la administración de las dosis de Librela® por razones de costo y tiempo para asistir a chequeos periódicos. De igual manera en estas debilidades también se puede reconocer la poca información y el desconocimiento de esta estrategia terapéutica por parte de los médicos veterinarios como de los propietarios de las pacientes. Lo que hace que el uso de Librela® no sea aún reconocido abiertamente.

Dentro de las recomendaciones que este estudio genera, se recalca la importancia de considerar un tratamiento individualizado para cada paciente con OA. Se resalta que no existe un tratamiento único para la OA, pero sí diferentes opciones terapéuticas que se pueden combinar según la necesidad de cada paciente. Es fundamental tener en cuenta factores como la gravedad de los síntomas, la edad, la presencia de comorbilidades y los recursos del propietario para una decisión más adecuada. Asimismo, se enfatiza la importancia de una monitorización regular de la respuesta al tratamiento y de ajustes periódicos según la evolución clínica del paciente. Este enfoque individualizado no sólo mejora la eficacia del tratamiento, sino que se relaciona directamente a una mejor calidad de vida y bienestar del paciente a largo plazo.

CONCLUSIONES

En conclusión, este estudio prospectivo sobre la progresión del dolor en pacientes geriátricos con osteoartritis tratados con anticuerpos monoclonales (Librela®) proporciona evidencia significativa de la eficacia de esta terapia en perros con esta afección. Se observó una mejora notable en los síntomas de dolor en varios pacientes, no obstante, sigue siendo de importancia la variabilidad en la respuesta al tratamiento entre los casos estudiados. Los resultados sugieren que Librela® puede brindar un alivio significativo del dolor osteoarticular crónico, lo que representa un avance relevante en el manejo de esta condición clínica. Sin embargo, se subraya la importancia de evaluar y manejar de manera integral las comorbilidades y condiciones médicas concomitantes, así como la necesidad de realizar estudios adicionales para validar y optimizar el uso de esta terapia en la práctica clínica veterinaria. En conjunto, estos hallazgos respaldan el potencial de los anticuerpos monoclonales, como Librela®, como una opción terapéutica prometedora para mejorar la calidad de vida de los pacientes geriátricos con osteoartritis, al tiempo que subrayan la importancia de un enfoque individualizado en la atención veterinaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson, K. L., Zulch, H., O'Neill, D. G., Meeson, R. L., y Collins, L. M. (2020). Risk Factors for Canine Osteoarthritis and Its Predisposing Arthropathies: A Systematic Review. *Frontiers in veterinary science*, 7, 220. <https://doi.org/10.3389/fvets.2020.00220>
- Brown, D. C. (2017). The Canine Brief Pain Inventory. <https://www.vet.upenn.edu/docs/default-source/VCIC/canine-bpi-user%27s-guide-2017-07>.
- Corral, M., Moyaert, H., Fernandes, T., Escalada, M., Tena, J., Walters, R. y Stegemann, M. (2021). A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multi-site clinical study of bed- invetmab, 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>
- Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., Innes, J. F., y 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>.
- Fox, S. M. (2017). *Multimodal Management Of Canine Osteoarthritis*, 2th Edition. Taylor y Francis Group.
- Gallego V, Diana, Figueroa R, Judith, & Orozco S, Camilo. (2010). Síndrome de disfunción cognitiva de perros geriátricos. *Revista MVZ Córdoba*, 15(3), 2252-2262.
- Johnston, S. A., McLaughlin, R. M., y Budsberg, S. C. (2008). Nonsurgical management of osteoarthritis in dogs. *The Veterinary clinics of North America. Small animal practice*, 38(6), 1449-1470. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2008.08.001>.

- 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., y Chouinard, L. (2021). Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *The Veterinary Journal* (276). <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105733>.
- 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), 1-15. <https://doi.org/10.18849/ve.v8i1.598>.
- Lascelles, B., Knazovicky, D., Case, B., Freire, M., Innes, J., Drew, A. C., y 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*, 30(11). <https://doi.org/10.1186/s12917-015-0413-x>.
- Michels, G. M., Honsberger, N. A., Walters, R. R., Tena, J., y 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>
- Nelson, R. W., y Couto, C. G. (2019). *Small Animal Internal Medicine*, 6th Edition. Elsevier - Health Sciences Division.
- Olcoz, M., Cabezas, M. Á., della Rocca, G., y Gómez de Segura, I. (2023). Translation to Spanish and linguistic validation of the Canine Brief Pain Inventory. *Frontiers in Veterinary Science*, 10. <https://doi.org/10.3389/fvets.2023.1203453>.

- Pye, C., Bruniges, N., Peffers, M., y 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>
- Rychel J. K. (2010). Diagnosis and treatment of osteoarthritis. *Topics in companion animal medicine*, 25(1), 20–25. <https://doi.org/10.1053/j.tcam.2009.10.005>
- Webster, R. P., Anderson, G. I., y Gearing, D. P. (2014). Canine Brief Pain Inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor. *American Journal of Veterinary Research*, 75(6), 532-535. <https://doi.org/10.2460/ajvr.75.6.5>
- Zoetis. (2020). Librela: Ficha tecnica. Recuperado de: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2020/20201110149373/annex_149373_es.pdf

ANEXO 1. Cuestionario Canine Brief Pain Inventory.

Califica el dolor de tu perro:

1. Encierre el número que mejor describa el dolor en su peor momento en los últimos 7 días.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No hubo dolor

Dolor Extremo

2. Encierre el número que mejor describa el dolor al menos en los últimos 7 días.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Dolor Extremo

3. Encierre el número que mejor describa el dolor en su promedio de los últimos 7 días.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Dolor Extremo

4. Encierre el número que mejor describa el dolor tal como es en este momento.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Dolor Extremo

Descripción de la función:

5. Encierre el número que mejor describa cómo ha interferido el dolor en su perro durante los últimos 7 días:

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

6. Disfrute de la vida

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

7. Capacidad para ponerse de pie desde estar acostado.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

8. Habilidad para caminar.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

9. Habilidad para correr.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

10. Capacidad para subir escaleras, bordillos, umbrales, etc.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente

Impresión general:

11. Encierre el número que mejor describa la calidad de vida general de su perro durante los últimos 7 días.

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

No Interfiere

Interfiere Completamente