



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

USO DE ANTICUERPOS  
MONOCLONALES EN LA CLÍNICA  
VETERINARIA DE ANIMALES DE  
COMPAÑÍA (PERROS Y GATOS). UNA  
REVISIÓN EXPLORATORIA

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN  
INMUNOLOGÍA

LUCIA BEATRIZ CARRANZA MARTINEZ  
ALCIDES GUERRA SANTA CRUZ

LIMA – PERÚ

2025



**ASESOR**

**MG. DENIS HELAN CASTILLO PAREJA**

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

MG. JOSE LUIS AGUILAR OLANO

PRESIDENTE

DR. JOHNY CESAR PONCE CANCHIHUAMAN

VOCAL

MG. MILAGROS MARIANN PINTO DIAZ

SECRETARIO (A)

**Carranza Martínez, Lucia Beatriz**

**DEDICATORIA.**

A Mateo, que cuando sea grande quiere ser doctor.

**AGRADECIMIENTOS.**

A mis padres, por incentivar me la idea de siempre superarme a mí misma.

**Guerra Santa Cruz, Alcides**

**DEDICATORIA.**

A mi Madre Máxima; mi esposa Carmen y mis hijos Christina y Rodrigo.

**AGRADECIMIENTOS.**

A mi familia

A nuestro Asesor Mg Denis Castillo

**FUENTES DE FINANCIAMIENTO.**

Trabajo de investigación Autofinanciado



### DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	CARRANZA MARTINEZ LUCIA BEATRIZ
2.	GUERRA SANTA CRUZ ALCIDES

*(Agregar filas adicionales si hay más autores)*

Pertencientes al programa de la **MAESTRÍA EN INMUNOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **USO DE ANTICUERPOS MONOCLONALES EN LA CLÍNICA VETERINARIA DE ANIMALES DE COMPAÑÍA (PERROS Y GATOS). UNA REVISIÓN EXPLORATORIA**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN INMUNOLOGÍA** bajo la modalidad de **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CASTILLO PAREJA DENIS HELAN	EPGVAC	MAESTRÍA

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **16%**, según el reporte emitido por el software Turnitin® (identificador de entrega: **2758739469**; fecha de entrega: **22-09-2025**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 22 de septiembre de 2025**

---

Firma del asesor  
N° DNI: 40219259  
ORCID: 0000-0003-1010-2353

---

Firma del Co-asesor  
N° DNI: .....  
ORCID: .....

## ÍNDICE

RESUMEN  
ABSTRACT

I. INTRODUCCIÓN .....	1
II. OBJETIVOS .....	5
Objetivo general .....	5
Objetivos específicos .....	5
III. DESARROLLO DEL ESTUDIO .....	6
Definición de la pregunta de investigación .....	6
Búsqueda de artículos .....	7
Refinamiento de la estrategia (criterios de inclusión y exclusión) .....	9
Selección de artículos .....	11
Extracción de datos .....	12
IV. RESULTADOS .....	14
Inmunoterapia aprobada para dermatitis atópica en caninos .....	16
Inmunoterapia aprobada para osteoartritis en caninos .....	20
Inmunoterapia aprobada para osteoartritis en felinos .....	22
V. DISCUSIÓN .....	27
VI. CONCLUSIONES .....	36
VII. RECOMENDACIONES.....	37
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	39

## **RESUMEN**

Los anticuerpos son moléculas generadas por células plasmáticas o células B de memoria estimuladas después de una infección con un patógeno o en respuesta a una vacunación. El desarrollo de los mAb ha permitido el avance en el tratamiento de enfermedades y dolencias de una manera específica y segura. Esta tecnología viene siendo aplicada en el ámbito de la medicina humana por varios años, siendo recientemente utilizada en medicina veterinaria.

El presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión panorámica (scoping review) para evaluar el estado actual del uso de mAb terapéuticos en perros y gatos. La pregunta central es: ¿Cuál es la situación actual del uso de mAb (concepto) para el tratamiento de enfermedades en la clínica de animales de compañía (contexto), perros y gatos (población)?

Actualmente se cuenta con Lokivetmab para el tratamiento de la dermatitis atópica canina; y Bedinvetmab y Frunevetmab para el tratamiento de la osteoartritis canina y felina correspondientemente. Tras pasar rigurosos estudios de efectividad, seguridad y efectos adversos, estas moléculas han obtenido la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Así mismo, se ha evaluado el impacto de estas nuevas terapias en la calidad de vida de los perros y gatos, sus dueños o tutores, y la percepción de los profesionales de la salud sobre la viabilidad de uso.

Adicionalmente, existen desafíos relacionados con el uso a largo plazo, compatibilidad con otras terapias y el diseño de moléculas más eficaces. La investigación futura debería centrarse en la optimización de los mAb existentes y

en la evaluación de nuevas aplicaciones clínicas, consolidando así su papel en la medicina veterinaria moderna.

**PALABRAS CLAVE**

Anticuerpos monoclonales, enfermedad en caninos, enfermedad en felinos, enfermedades de animales de compañía.

## **ABSTRACT**

Antibodies are molecules generated by plasma cells or memory B cells stimulated after infection with a pathogen or in response to vaccination. The development of mAbs in medicine has enabled advances in the treatment of diseases and ailments in a specific and safe way. This technology has been applied in the field of human medicine for several years and has recently been used in veterinary medicine.

The objective of the project is to carry out a scoping review to evaluate the current state of the use of these therapeutic mAbs already available in veterinary medicine for pets. The central question is: What is the spectrum of the use of mAbs (concept) for the treatment of diseases in the veterinary clinic for companion animals (context), canines and felines (population)?

Three mAbs are currently available for use in companion animal clinics: Lokivetmab for the treatment of canine atopic dermatitis; and Bedinvetmab and Frunevetmab for the treatment of canine and feline osteoarthritis respectively, developed by Zoetis Inc. After rigorous studies to elucidate their effectiveness, safety and adverse effects, these molecules have been approved of the European Medicines Agency (EMA) and the United States Department of Agriculture (USDA). Likewise, the impact of these new therapies on the quality of life of canine and feline patients, their owners or guardians, and the perception of health professionals on the viability of use has been evaluated.

These therapies have been aimed at improving the quality of life of canine and feline patients; however, challenges remain regarding long-term use, compatibility with other therapies and the design of more effective molecules. Future research should

focus on optimizing existing mAbs and evaluating new clinical applications, thus consolidating their role in modern veterinary medicine.

**KEYWORDS**

Monoclonal antibodies, canine diseases, feline diseases, diseases of companion animals.

## INTRODUCCION

Los anticuerpos son moléculas generadas por células plasmáticas o células B de memoria estimuladas después de una infección con un patógeno o en respuesta a una vacunación. Los anticuerpos monoclonales, son moléculas idénticas porque son producidos por una clona. Los mAb tienen capacidad de reaccionar con sus CDR con antígenos específicos. Este fenómeno es de gran utilidad (de Jong & Grobusch, 2024). El desarrollo de los mAb en medicina ha permitido el avance en el tratamiento de enfermedades y dolencias de una manera específica y segura. Esta tecnología viene siendo aplicada en el ámbito de la medicina humana por varios años (Fuente, 2005) y recientemente se ha aprobado el uso terapéutico de mAb diseñados para medicina veterinaria en la clínica de animales de compañía (Enomoto et al., 2018) (Gildea et al., 2024). Este avance en la terapia de dolencias y enfermedades en caninos y felinos abre el campo de aplicaciones de las terapias de mAb en animales. Sin embargo, este campo de desarrollo no tiene punto de comparación con la gran cantidad de moléculas disponibles actualmente para el tratamiento de enfermedades en medicina humana. Factores relacionados a los costos de desarrollo de estas nuevas moléculas, frente a la capacidad de los tutores o dueños de mascotas en asumir los elevados precios que pueden tener estos tratamientos, pueden ser una limitante mayor tomando en cuenta que un muy bajo porcentaje de países cuenta con sistemas de seguros para mascotas que puedan subsidiar o disminuir los costes durante el tratamiento. En un artículo de revisión de H. Klingemann, se mencionan algunas razones por las cuales las terapias de mAb en caninos están muy por detrás en comparación a la cantidad de opciones disponibles en medicina humana, entre ellas menciona los altos costes de desarrollo,

la complejidad logística y la falta de conocimiento sobre los antígenos diana en caninos y su modo de acción (Klingemann H., 2021). En este sentido, el autor también menciona que una de las brechas más notorias entre el desarrollo de los mAb entre la medicina humana y veterinaria es que actualmente no existen mAb terapéuticos aprobados para el tratamiento del cáncer en caninos.

A pesar de las limitaciones existentes, algunas empresas han logrado avances significativos en la investigación y desarrollo de mAb como parte de la oferta terapéutica para la clínica de animales menores, es así, que en el 2015 la empresa Aratana informó mediante un comunicado de prensa, los estudios independientes que se venían llevando a cabo con la idea de probar la seguridad y eficacia de dos mAb (anti-CD20 y anti-CD52) para el tratamiento de diferentes tipos de linfoma canino. En el comunicado informan que estas moléculas resultaron no ser tan específicas para los antígenos diana como inicialmente se preveía y se concluye que esta autodenominada “primera generación” de mAb no cubrirían la oportunidad de mercado para el tratamiento de linfoma canino, por lo que la empresa decidió desarrollar una segunda generación de mAb en el campo del linfoma con el fin de obtener beneficios revolucionarios. Ese mismo año, The Genomics Institute of the Novartis Research Foundation y Elanco Animal Health desarrollaron en colaboración un mAb anti-CD20 para el tratamiento del linfoma de células B con buenos resultados de seguridad y efectividad en caninos sanos (Rue, S. M., et al, 2015). En el 2024, se realizó un estudio adicional de forma independiente usando este mAb en 42 caninos diagnosticados con linfoma de células B con resultados que indicaban seguridad y efectividad en el tratamiento (McLinden, G. P., et al, 2024).

Otros mAb se han probado en pacientes oncológicos de manera experimental con buenos resultados en cuanto a seguridad y efectividad. Uno de ellos, un mAb anti-PD1 canino usando para el tratamiento de melanoma maligno fase 4, demostró buenos resultados a largo plazo para la remisión completa (RC) del melanoma oral maligno (Igase, M., et al, 2022). En otro estudio, se empleó trastuzumab emtansine, un mAb anti-HER2 usando en medicina humana para el tratamiento de cáncer de mama, como opción terapéutica para el carcinoma urotelial canino con buenos resultados in-vitro e in-vivo en ratones (Sakai, K., et al, 2024).

Adicionalmente, la investigación para el uso de mAb también se ha aplicado para el ámbito de las enfermedades infecciosas; es así como la empresa Elanco Animal Health ha desarrollado un anticuerpo monoclonal frente a parvovirus canino (CPMA), con buenos resultados en caninos raza Beagle de laboratorio. En un estudio realizado para demostrar la efectividad de este mAb como parte del sustento científico para la obtención de la licencia del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, se demostró que la administración temprana de este mAb redujo a cero la mortalidad del grupo tratamiento, frente a un 57% de mortalidad en el grupo control, además redujo notablemente la severidad de los signos clínicos relacionados a la enfermedad pero sin interferir con la inmunidad adaptativa (Larson, L., et al 2024).

Actualmente, sólo 3 mAb han logrado superar los estándares de seguridad y efectividad para su aprobación y uso en la clínica diaria de animales de compañía. Las opciones disponibles, desarrolladas por la empresa Zoetis Inc. incluyen soluciones terapéuticas para la dermatitis atópica canina con la molécula Lokivetmab (Michels, G.M., et al, 2016), y soluciones para el tratamiento de la

osteoartritis canina y felina con las moléculas Bedinvetmab (Krautmann, M., et al, 2021) y Frunevetmab (Gruen, M. E., et al, 2021) respectivamente. Sin embargo, aún queda un amplio margen para la investigación y desarrollo de nuevas terapias.

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión panorámica (scoping review) para evaluar el estado actual del uso de estos mAb terapéuticos ya disponibles en medicina veterinaria de animales de compañía, así como los efectos adversos registrados, posibles limitaciones y otros usos luego de la experiencia de estos años con la aplicación de estas opciones terapéuticas en caninos y felinos (The Joanna Briggs, 2015). A través de esta revisión, buscamos responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Cuáles mAb están disponibles para el tratamiento de enfermedades de animales de compañía, caninos y felinos?
2. ¿Hay reportes de efectividad, seguridad y posibles efectos adversos derivados de estas opciones terapéuticas?
3. ¿Cuál es la percepción de los clientes y médicos veterinarios luego de la experiencia del uso de estos mAb en la clínica?

Con esta información, se espera proporcionar un panorama actualizado que sirva como base para futuros desarrollos y aplicaciones de mAb en medicina veterinaria.

## **I. OBJETIVOS**

### Objetivo General:

Recopilar la información actualizada disponible sobre el desarrollo y aplicaciones de los mAb terapéuticos para el tratamiento de enfermedades en animales de compañía (perros y gatos).

### Objetivos específicos:

- Analizar el estado actual del desarrollo de mAb terapéuticos en el ámbito de la medicina veterinaria.
- Describir las opciones disponibles de mAb terapéuticos utilizados en la clínica de perros y gatos.
- Explorar las investigaciones relacionadas con el uso de mAb terapéuticos en la clínica de perros y gatos.
- Discutir la situación actual de los mAb terapéuticos, así como los retos, efectos adversos y limitaciones actuales en la clínica.

## II. DESARROLLO DEL ESTUDIO

### 1. Definición de la pregunta de investigación

La pregunta de investigación esta formulada a fin de hacer un mapeo de toda la evidencia publicada considerando una población, concepto y contexto (PCC) (The Joanna Briggs, 2015). El objetivo es determinar cuántos y cuáles son los mAb utilizados hasta la fecha en la clínica de perros y gatos. Adicionalmente, durante la revisión de los datos, se recopilará información sobre efectos adversos, efectividad y seguridad de los tratamientos, y cuáles son las expectativas satisfechas y si existen expectativas insatisfechas o esperadas que aún no se han cubierto.

La pregunta central es: ¿Cuál es la situación actual del uso de mAb (concepto) para el tratamiento de enfermedades en la clínica de animales de compañía (contexto), perros y gatos (población)?

El tipo de estudio que se desarrolló es una investigación documental, mediante una revisión de alcance, panorámica o exploratoria (*scoping review*).

### 2. Búsqueda de los artículos

#### 2.1. Estrategia de Búsqueda

Para garantizar una cobertura adecuada y eficiente, se utilizó el siguiente esquema:

2.1.1. Definición de los términos principales: Los términos principales que se utilizaron en la búsqueda son términos “MeSH” o DeCs”. En PUBMED se determinaron los términos MeSH, concluyendo que la población de caninos el término MeSH adecuado era “Dog”, para

felinos “Cat” y para animales de compañía “Pets”. Para el concepto uso de Anticuerpos Monoclonales el término MeSH “Antibodies, Monoclonal”. Para el contexto enfermedades en animales de compañía el término MeSH “Disease”.

### 2.1.2. Definición de los términos libres.

Se procedió a definir y listar los términos libres para ser incluidos en el proceso de búsqueda. La lista de términos MeSH y términos libres están detallados en la Tabla 1.

**Tabla 1:** Lista de términos MeSH y términos libres a consultar

Población	Concepto	Contexto
Caninos Felinos Animales de compañía <b>MeSH:</b> Dog Diseases  <b>Términos libres</b> Disease, Dog Diseases, Dog Dog Disease Canine Diseases Canine Disease Disease, Canine Diseases, Canine  <b>MeSH</b> Cat Diseases <b>Términos libres</b> Cat Disease Disease, Cat Diseases, Cat Feline Diseases	Uso de anticuerpos monoclonales  <b>MeSH</b> Antibodies, Monoclonal  <b>Términos libres</b> Monoclonal Antibody Antibody, Monoclonal Monoclonal Antibodies	Enfermedades en animales de compañía  <b>MeSH</b> Disease  <b>Términos Libres</b> Diseases

Disease, Feline Diseases, Feline Feline Disease  <b>MeSH</b> Pets <b>Términos libres</b> Pet Companion Animals Animal, Companion Animals, Companion Companion Animal Companion Dogs Companion Dog Dog, Companion Dogs, Companion Companion Cats Cat, Companion Cats, Companion Companion Cat		
---	--	--

2.1.3. Uso de operadores booleanos: Se utilizaron palabras que conecten los términos MeSH con los términos libres, así se construyó una estrategia de búsqueda para ampliar o reducir los resultados en una base de datos. Los operadores booleanos usados fueron AND, OR y NOT. Para tratar de responder a la pregunta primero se realizó la construcción lógica del término MeSH con los términos libres conectándolos con operadores booleanos y luego se realizó la búsqueda en PUBMED, Google Scholar y EMBASE:

- Búsqueda I.- A nivel de población (caninos, felinos y animales de compañía) utilizando el término MeSH y los términos libres.
- Búsqueda II.- Una segunda búsqueda para concepto (uso de anticuerpos monoclonales) con el término MeSH y los términos libres.

- Búsqueda III.- Una tercera búsqueda para el contexto (enfermedades de animales de compañía) con el término MeSH y los términos libres.
- Finalmente se realizó una búsqueda combinada de las tres búsquedas realizadas anteriormente mediante con operadores booleanos.

## 2.2. Refinamiento de la estrategia.

Para refinar la estrategia decidimos aplicar filtros metodológicos para optimizar la selección de estudios:

- Fecha de publicación: Se tomaron en cuenta publicaciones desde el 2019 hasta setiembre 2024.
- Disponibilidad del texto: Texto completo
- Tipo de artículo: Libros y documentos, Ensayos clínicos veterinarios, Estudios observacionales veterinarios, Estudios de evaluación, Informes técnicos, Estudios de validación
- Especie: Caninos y felinos

Adicionalmente se tomaron criterios de inclusión y exclusión que permitan seleccionar estudios que se alineen a las preguntas de investigación. Para esto se definió lo siguiente

### **Criterios de inclusión**

- Información relacionada a la terapia con mAb en veterinaria.
- Estudios realizados en animales de compañía (perros y gatos).
- Estudios clínicos efectuados *in vivo* haciendo uso de mAb terapéuticos
- Resultados que se encuentren en investigación.

- Artículos en múltiples idiomas. Cuando se encontró en otros idiomas al inglés se ubicó en otras bases de datos publicados en inglés.
- Publicaciones en extenso.

#### **Criterios de exclusión**

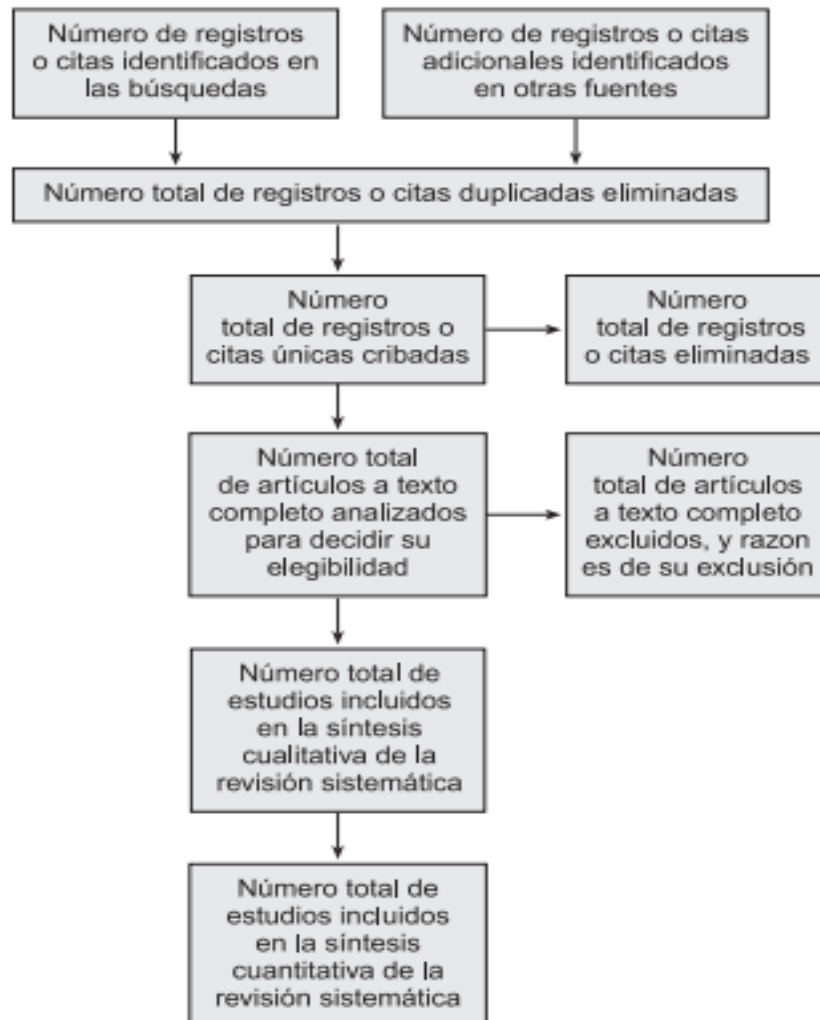
- Estudios *in vitro*
- Estudios que no empleen mAb de forma terapéutica
- Estudios que no apliquen el método científico
- Revisiones sistemáticas
- Publicaciones duplicadas.
- Publicaciones en resumen.

#### 3. Selección de artículos:

El cribado de la información se realizó en varias fases, inicialmente se eliminaron duplicados y posteriormente se eliminaron artículos en función de título y resumen.

En la segunda parte se seleccionaron los artículos elegibles para ser evaluados en texto completo. La verificación de criterios de selección se realizó sobre el texto completo. Finalmente, luego de la lectura a texto completo se excluyó a

los artículos que no correspondieron a la pregunta de investigación primaria.



**Figura 1.** Diagrama de flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

#### 4. Extracción de datos:

Se diseñó un formulario para extraer los datos desde los estudios elegibles, al menos dos revisores extrajeron los datos de forma independiente.

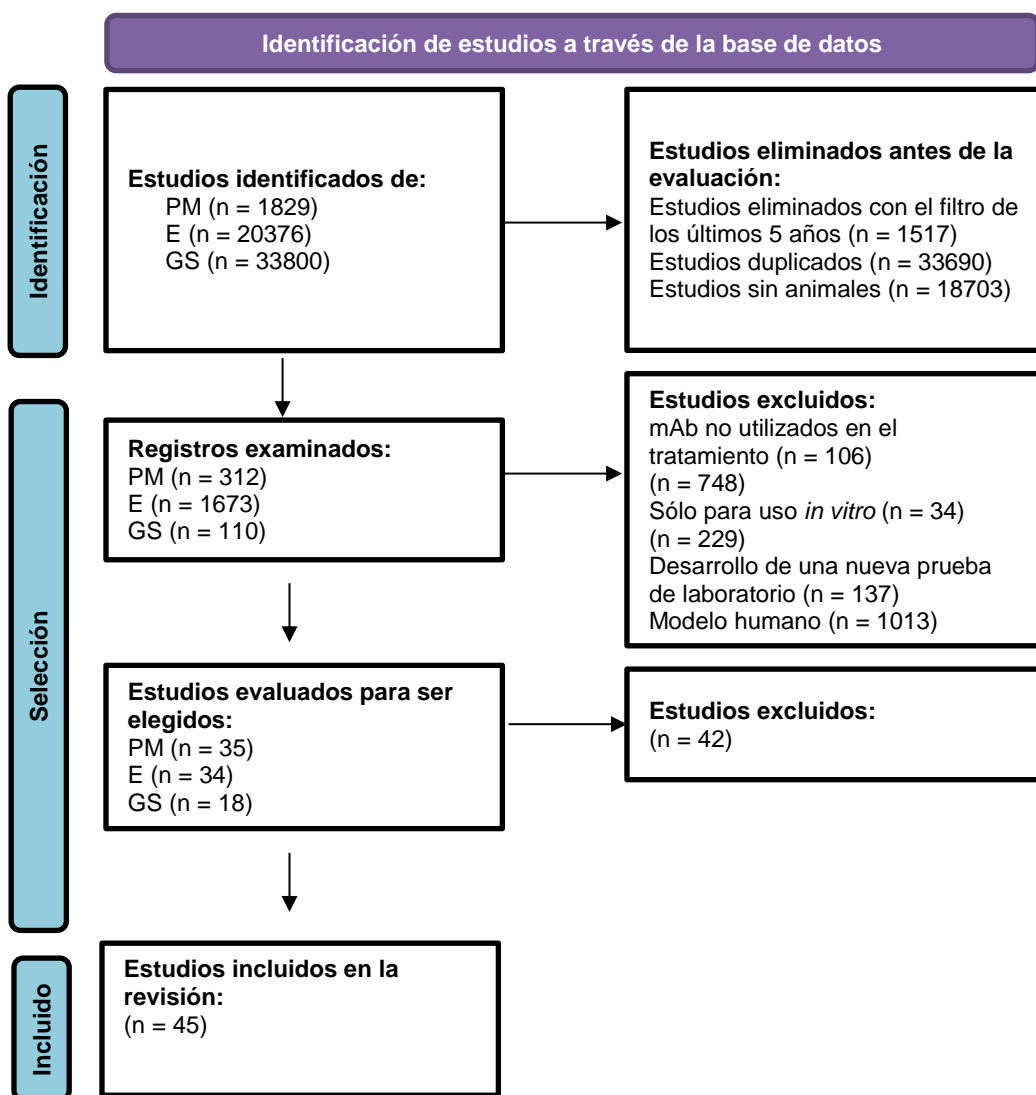
Las discrepancias durante la extracción de los datos fueron resueltas mediante discusión o consultando a una tercera persona.

Se preparó una tabla de Excel en donde se colectaron los datos más relevantes de cada estudio con la idea de estandarizar la información obtenida y dar

respuesta adecuada a la pregunta de la investigación (The Joanna Briggs, 2015).

La información colectada fue tabulada de acuerdo con las recomendaciones del Manual de Metodología de Scoping Reviews de The Joanna Briggs Institute:

- Autor(es)
- Año de publicación
- Origen/país de origen (donde se publicó o realizó el estudio)
- Objetivos/propósito
- Población y tamaño de la muestra (si procede)
- Metodología/métodos
- Tipo de intervención, comparador y detalles de estos (por ejemplo, duración de la intervención) (si procede)
- Duración de la intervención (si procede)
- Resultados y detalles de estos (por ejemplo, cómo se miden) (si procede)
- Conclusiones clave relacionadas con la pregunta de investigación



**Figura 2:** Diagrama de flujo PRISMA para la identificación y selección final de artículos.

PM: PubMed, E: Embase, GS: Google Scholar

### **III. RESULTADOS**

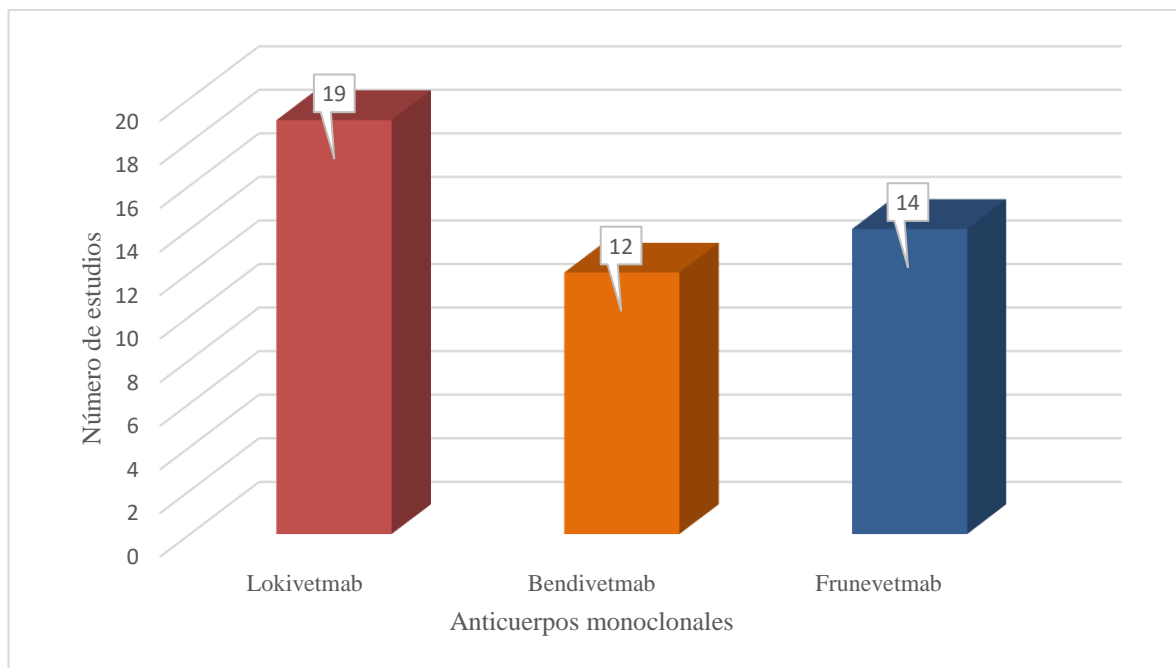
#### **IV.1. Revisión panorámica**

En la revisión realizada, se identificaron un total de 45 artículos que reportan el uso de mAb en animales de compañía, específicamente caninos y felinos. Los artículos se distribuyen de la siguiente manera: 19 artículos abordan investigaciones relacionadas con Lokivetmab, 12 artículos con Bendivetmab y 14 artículos con Frunevetmab. Estos datos están representados en la figura 3, que muestra la distribución del número de estudios por tipo de anticuerpo monoclonal revisado.

El predominio de artículos sobre lokivetmab puede estar relacionado a su tiempo en el mercado. Al ser el primer mAb aprobado para su uso en clínica de animales de compañía, el interés por registrar documentación robusta que permita garantizar la efectividad y seguridad del mismo fue prioridad para la comunidad médica veterinaria.

Por otro lado, aunque los estudios sobre bendivetmab y frunevetmab son menos numerosos, su presencia en la literatura también señala un interés creciente en explorar su eficacia y seguridad en el ámbito veterinario.

Esta distribución será analizada en detalle en las secciones subsiguientes para identificar patrones en cuanto a la efectividad, seguridad y efectos adversos reportados en el uso terapéutico de estos mAb.



**Figura 3:** Número de estudios revisados por tipo de anticuerpo monoclonal

#### **IV.2. Anticuerpos monoclonales (mAb) en medicina veterinaria**

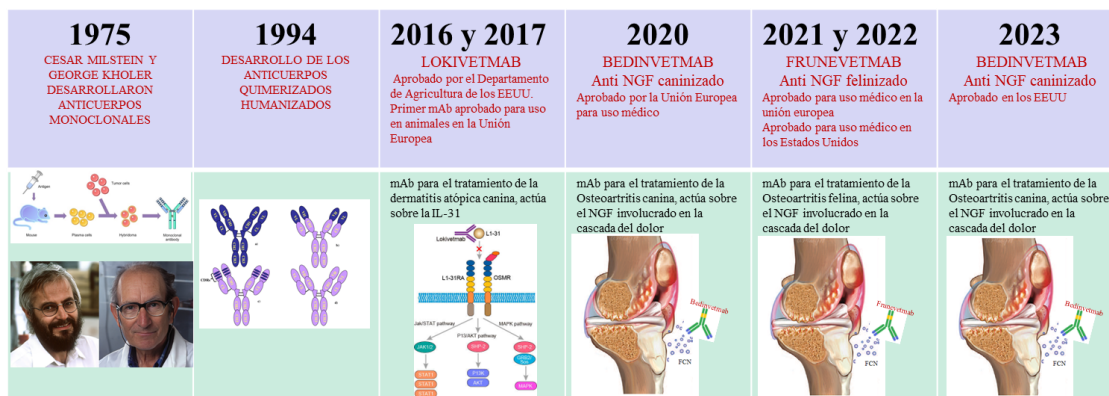
Los mAb son herramientas terapéuticas extremadamente eficaces en el tratamiento de diversas enfermedades en humanos y en los últimos años, se han aprobado mAb para su uso en la clínica veterinaria. Estos anticuerpos son producidos a partir de clones de linfocitos B individuales en ratones o mediante técnicas de ingeniería recombinante. Su capacidad para unirse específicamente a moléculas diana, incluidas citocinas, receptores o células les permite bloquear la actividad de los objetivos, lo que los hace efectivos en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y otras patologías. Los mAb pueden ser de diferentes tipos: quiméricos, humanizados y totalmente humanos para su uso en seres humanos con el fin de reducir la inmunogenicidad (Enomoto et al., 2019).

A partir de la revisión panorámica usando los motores de búsqueda indicados y tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, se

identificaron tres mAb aprobados para su uso en la clínica veterinaria de animales menores, que actualmente se vienen usando comúnmente:

1. Lokivetmab, nombre comercial Cytopoint®, es un mAb utilizado para tratar la dermatitis atópica en perros. Lokivetmab se inocula subcutáneamente; teniendo efecto por 4 a 8 semanas. El Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA, por sus siglas en inglés) aprobó el 2016 lokivetmab (fabricado por Zoetis) su nombre comercial Cytopoint. En 2017 fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos. Lokivetmab fue el primer mAb aprobado para su uso en animales en la Unión Europea.
2. Frunevetmab, vendido bajo la marca Solensia®, es un anticuerpo monoclonal que se usa para tratar el dolor asociado con la osteoartritis en gatos. Es el primer fármaco de mAb aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos para uso animal. En febrero del año 2021 Frunevetmab fue aprobado para uso médico en la unión europea y en enero del 2022 aprobado para uso médico en los Estados Unidos
3. Bedinvetmab, vendido bajo la marca Librela®, es un anticuerpo monoclonal canino utilizado para el control del dolor asociado con la osteoartritis en perros. Librela® está patrocinada por Zoetis. Bedinvetmab fue aprobado para uso médico en la Unión Europea en noviembre de 2020, y en los Estados Unidos en mayo del año 2023. Bedinvetmab es el primer anticuerpo monoclonal aprobado en los Estados Unidos para controlar el dolor de la osteoartritis en perros.

En la figura 4 se muestra las principales etapas de desarrollo de los Anticuerpos Monoclonales terapéuticos hasta la fecha en perros y gatos



**Figura 4:** Línea de tiempo del desarrollo de los Anticuerpos Monoclonales terapéuticos en perros y gatos. (fuente: elaboración propia)

Los detalles de los estudios revisados se muestran en el ANEXO 1 y se detallan a continuación.

### IV.3. Inmunoterapia aprobada para dermatitis atópica en caninos

#### IV.3.1. Descripción del mecanismo de acción de Lokivetmab

Lokivetmab es un mAb caninizado anti interleuquina 31 (IL-31) canina que reduce el prurito y las lesiones dérmicas asociadas a la respuesta inflamatoria en caninos con dermatitis atópica (DA) (Michels, G., Ramsey, D. et al 2016). La IL-31 es una citoquina principal involucrada en el prurito en los casos de DA en diferentes especies, incluyendo caninos. Lokivetmab se adhiere a la IL-31 circulante, de manera específica, neutralizándola, e inhibiendo su unión al receptor. Como consecuencia, reduce el prurito inducido por IL-31 en caninos con DA (Michels, G. M., Walsh, K. F., et al 2016).

#### **IV.3.2. Estudios iniciales sobre eficacia y seguridad**

Un primer estudio demostró que una dosis única de Lokivetmab redujo el prurito, en comparación al placebo, en perros con dueño hasta por 1 mes (Michels, et al 2016). Posteriormente, se determinó que el efecto de supresión del prurito podía mantenerse efectivamente por hasta 42 días (Fleck, T. et al, 2021). Sin embargo, se reportó que la molécula por sí sola no evitaba la aparición de lesiones dérmicas en caninos con DA (Tamamoto-Mochizuki, C. et al, 2019).

Un segundo estudio, determinó la seguridad de este tratamiento, concluyendo que Lokivetmab podía administrarse de manera segura con dosis mensuales, sin diferencias significativas en los efectos adversos frente al grupo control (Michels, G., Walsh, K. et al 2016). Estudios adicionales, para la evaluación laboratorial de la seguridad del Lokivetmab, buscaron evaluar la seguridad del fármaco a nivel clínico, morfológico y funcional. Luego de las evaluaciones clínicas veterinarias periódicas, pruebas de patología clínica, toxicocinética y monitoreo de anticuerpos anti-droga por hasta 7 meses, se concluyó que el fármaco fue bien tolerado, no presentó efectos secundarios relacionados al tratamiento y no tuvo impacto en la morfología del sistema inmune ni la respuesta funcional del mismo en los animales tratados (Krautmann, M. et al, 2023).

#### **IV.3.3. Comparación con terapias tradicionales**

De manera comparativa, el uso de un anticuerpo monoclonal específico fue ingresando en la clínica diaria como una opción terapéutica más viable a las opciones que hasta la fecha estaban disponibles. Previamente las opciones terapéuticas requerían del uso crónico de Glucocorticoides o Ciclosporina, los cuales podían ocasionar efectos secundarios en hasta el 80% de los casos (Moyaert,

H., et al, 2017). En este contexto, Lokivetmab mostró ser eficaz para el manejo del prurito con un efecto no inferior a la ciclosporina para el manejo de los signos clínicos en pacientes con DA; adicionalmente, al tratarse de un fármaco de administración mensual, se reportó un mayor cumplimiento en el tratamiento en comparación con fármacos que requerían administración diaria (Moyaert, H., et al, 2017).

#### **IV.3.4. Estudios adicionales de eficacia clínica**

Luego de su lanzamiento en el 2016 y hasta la fecha, varios estudios se han ido realizando para ampliar el espectro de casos y sumar otros factores que garanticen la eficacia y seguridad de este mAb. En el 2020, un estudio en varios centros veterinarios, que incluyó 89 caninos con DA, concluyó que Lokivetmab lograba reducir significativamente el prurito, y que el efecto mayor era notable luego de la segunda dosis mensual del fármaco (Szczepanik, M.P., et al 2020). Posteriormente, en el 2021 se realizó un estudio clínico ciego, randomizado en caninos con dueño diagnosticados con DA en clínicas veterinarias de Francia, Hungría, Portugal y Alemania demostrando la eficacia y seguridad del fármaco con respecto al grupo control (Van Brussel, L. et al., 2021). En Estados Unidos, un estudio retrospectivo del uso de Lokivetmab en 135 caninos diagnosticados con DA concluyó que el tratamiento con este fármaco, a la dosis indicada en la etiqueta del fabricante, resultó ser efectivo y seguro para el control del prurito en caninos con DA (Souza, C. et al 2018). Adicionalmente, se han llevado a cabo estudios clínicos en campo, en diferentes países y con diversos grupos de caninos para evaluar la efectividad y confirmar la seguridad de este fármaco. En Brasil, un estudio buscó la correlación entre la reducción del prurito y la concentración de IL-31 en suero en caninos con

DA tratados con Lokivetmab, determinando que la reducción de IL-31 en suero tiene un efecto directo en la disminución del prurito en caninos con DA (Calesso, J.R. et al 2023).

En Alemania, mediante un estudio se evaluar la eficacia y seguridad del uso de Lokivetmab a largo plazo en 150 caninos con DA, determinado que Lokivetmab es eficaz y seguro para ser usado a largo plazo como terapia antipruriginosa (Kasper, B. et al, 2024).

#### **IV.3.5. Impactos secundarios y hallazgos experimentales**

Con el paso del tiempo, y el mayor uso de este mAb en la clínica diaria, se han llevado a cabo estudios que busquen dilucidar el espectro de acción completa de esta nueva opción farmacológica. En el 2019, un estudio con 10 caninos con dueño, determinó que el tratamiento con Lokivetmab no sólo tuvo una notable disminución en la severidad del prurito, sino que también disminuyó la pérdida de agua transepidermal a las 12 semanas de tratamiento (Szczepanik, M. et al 2019). Otro estudio buscó medir el nivel de cortisol en pelo como un marcador biológico de estrés y ansiedad en caninos con DA, determinando que el tratamiento con Lokivetmab redujo significativamente los niveles de cortisol al día 56 de tratamiento (Stuart, V. et al 2023). A nivel experimental, se ha buscado comparar el perfil completo de citoquinas pre y post tratamiento con Lokivetmab en caninos de laboratorio, determinando que la neutralización de IL-31 no es suficiente como para prevenir la expresión de otros mediadores proinflamatorios en los casos de DA aguda, lo cual debería ser considerado a la hora de evaluar posibles futuros tratamientos conjuntos (Tamamoto-Mochizuki, C. et al 2023).

#### **IV.3.6. Terapias combinadas y casos especiales**

Por el momento, se han explorado terapias combinadas con Lokivetmab que incluyen la inmunoterapia alérgeno-específica intralinfática y tratamientos dérmicos tópicos con extractos de plantas con muy resultados en ambos casos (Van Amersfort, K. et al 2023) (Bensignor, E. & Videmont, E., 2022).

Finalmente, un reporte de caso de un paciente diagnosticado con Linfoma cutáneo epiteliotrófico que no respondía al tratamiento con corticoides reportó una mejora en el prurito con el uso de Lokivetmab (Inani, K. et al, 2022).

#### **IV.4. Inmunoterapias aprobadas para osteoartritis en caninos**

##### **IV.4.1. Descripción del mecanismo de acción de Bedinvetmab**

Bedinvetmab, es un mAb caninizado que actúa sobre el factor de crecimiento nervioso, aliviando el dolor asociado con la osteoartritis. Su eficacia y seguridad se han evaluado en varios estudios clínicos.

##### **IV.4.2. Estudios iniciales sobre eficacia y seguridad**

En un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico, de grupos paralelos, se incluyeron 272 perros con osteoartritis, divididos en dos grupos: 135 perros recibieron Bedinvetmab en dosis de 0,5 – 1,0 mg/kg administradas de forma subcutánea a intervalos mensuales y 137 perros recibieron placebo (solución salina). Los resultados mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones del Inventario Breve del Dolor Canino (IBDC) en los días 28, 42, 56 y 84 en los perros inoculados con Bedinvetmab en comparación con el grupo placebo. De los casos evaluables para IBDC el día 28 (placebo; Bedinvetmab), las tasas de éxito fueron del 36,6% y 47,4%, respectivamente. Después de la segunda dosis en ambos grupos, se estabilizó para Bedinvetmab el día 42 y disminuyó para

placebo a partir del día 84. El día 84 mostraron una mejoría continua con la dosificación mensual. La vida media de Bedinvetmab fue de 19,1 días y los eventos adversos fueron similares entre los grupos, sin considerarse relacionados con el tratamiento. Finalmente, se observó un efecto significativo del grupo Bedinvetmab versus el grupo placebo en todos los componentes de IBDC (Michels et al., 2023). En otro estudio evaluó la eficacia y seguridad de Bedinvetmab para aliviar el dolor asociado con la osteoartritis en perros. El diseño del estudio fue doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo.

Se trabajó con 287 perros con osteoartritis. De ellos, 146 recibieron placebo (solución salina) y 141 el mAb Bedinvetmab a una dosis de 0,5 mg/kg administrada mensualmente. Después de tres meses de tratamiento a 89 perros (que respondían positivamente al tratamiento) se les administró hasta seis dosis adicionales. El criterio de valoración utilizó IBDC y el porcentaje de éxito del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de Bedinvetmab que en el grupo placebo desde el día 7. El día 28, el 43,5% de los perros lograron éxito en el tratamiento con Bedinvetmab en comparación con el grupo placebo (16,9%). El éxito del tratamiento se mantuvo hasta los días 56 (50,8%) y 84 (48,2%) en el grupo de Bedinvetmab demostrando una eficacia sostenida en la fase de continuación. El tratamiento con Bedinvetmab demostró un efecto significativo sobre los tres componentes del IBDC (interferencia del dolor, gravedad del dolor y calidad de vida). Este estudio concluyó la eficacia y seguridad de Bedinvetmab administrado mensualmente durante hasta 9 meses para aliviar el dolor asociado con la osteoartritis canina (Corrala et al., 2021)

#### **IV.5. Inmunoterapias aprobadas para OA en felinos**

Frunevetmab es un mAb felinizado que actúa contra el factor de crecimiento nervioso (NGF – nerve growth factor) reduciendo eficazmente el dolor asociado a la osteoartritis (OA) en gatos (Gruen, M. E., Myers, J.A.E., et al 2021). El NGF fue originalmente descubierto como una molécula crucial para el desarrollo y mantenimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas durante las etapas prenatales y postnatales tempranas; en adultos, el rol principal del NGF pasa a ser la modulación de la actividad neuronal nociceptiva (Enomoto, M., et al, 2019). Este factor desempeña un rol importante en la sensibilización de los nociceptores en una gran variedad de estadios de dolor agudos y crónicos, incluyendo la OA (Gruen, M. E., Myers, J.A.E., et al 2021), y la Enfermedad Degenerativa de las Articulaciones (DJD) (Gruen. M. E., et al, 2016). Estas enfermedades tienen una elevada prevalencia en gatos y se estima que entre el 61 – 93% tienen evidencia radiográfica de DJD/OA, con aproximadamente 40% de pacientes que experimentan dolor asociado con signos clínicos evidentes (Gruen, M. E., Myers, J.A.E., et al 2021). Sin embargo, las opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor asociado a OA y DJD son limitadas en felinos. En este contexto, se buscó una opción terapéutica específica y segura para ser usada en el tratamiento de estas enfermedades en felinos, teniendo como evidencia el uso de mAb anti-NGF en humanos con OA y caninos con DJD con buenos resultados (Gearing, D. P., et al, 2016).

##### **IV.5.1. Mecanismo de acción**

El NGF interactúa con el receptor de tropomiosina quinasa A (TrkA) y p75 ocasionando la nocicepción y plasticidad del sistema nervioso en condiciones de

dolor, se sugiere incluso que la unión NGF-TrkA podría contribuir al desarrollo del dolor crónico (Enomoto, M., et al, 2019), en consecuencia, el bloqueo de la unión de NGF con su receptor ocasionaría el alivio del dolor inducido por la cascada del NGF (Walters, R.R., et al 2021).

El estudio de caracterización *in vitro* e *in vivo* de Gearing et al (2016) demostró el uso de un mAb anti-NGF felinizado que neutraliza NGF con alta afinidad y potencia, pero que a su vez no se liga al complemento lo cual lo haría un buen candidato para el tratamiento analgésico en gatos.

#### **IV.5.2. Estudios de eficacia y seguridad**

Al ser Frunevetmab el primer mAb para uso en clínica de felinos, varios estudios han ido desarrollándose para determinar la farmacocinética, inmunogenicidad eficacia y seguridad del tratamiento a largo plazo. Los estudios piloto de eficacia y seguridad se realizaron en total de 126 gatos, usando un método randomizado, placebo-control, doble enmascarado con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la administración del fármaco, en dos dosis, con dos rutas de administración (intravenosa – IV y subcutánea – SC). Los resultados indicaron una mejora significativa en los gatos tratados con frunevetmab, en comparación con el placebo, indiferente de la ruta de administración; adicionalmente se reportó una buena tolerancia al tratamiento, aun así, se describieron efectos adversos como dermatitis/alopecia, con una mayor incidencia en el grupo tratamiento (Gruen, M. E., Myers, J. A. E., & Lascelles, B. D. X., 2021).

#### **IV.5.2. Farmacocinética e inmunogenicidad**

En un trabajo realizado por Walters et al, se llevaron a cabo tres estudios para proveer un panorama de la farmacocinética y la inmunogenicidad del Frunevetmab

luego de la administración IV y SC de este fármaco. El análisis farmacocinético de las concentraciones-tiempo en plasma mostraron que la vida media luego de la administración IV fue de 10.1 +/- 1.9 días versus la biodisponibilidad luego de la administración SC de 60.3 +/- 15.8%. Se predijo que las concentraciones mínimas se aproximarían al estado estacionario tras 2 dosis. En paralelo, la incidencia y relevancia clínica del desarrollo de inmunogenicidad del Frunevetmab se determinó usando un ensayo de anticuerpos anti-droga de tres niveles validado, con un total de 259 animales que recibieron el tratamiento con este fármaco. Se reportaron 4 casos de inmunogenicidad al fármaco, pero en ninguno de estos casos se observó efectos adversos asociados a la inmunogenicidad y la eficacia del fármaco se mantuvo en 3 de los casos, concluyendo de forma conjunta que Frunevetmab ocasiona inmunogenicidad en muy pocos casos, sin mayor efecto en la eficacia del tratamiento (Walters, R.R., et al 2021).

#### **IV.5.3. inclusión en guías clínicas**

Estudios en campo recientes han demostrado el efecto positivo del tratamiento con mAb en la calidad de vida de felinos y caninos (Reid., J., et al 2024), lo que ha ocasionado que rápidamente el uso de estas opciones terapéuticas se vuelva cada vez más frecuente; es así que a partir del 2023 el uso de Frunevetmab está reportado e incluido en varias guías internacionales y actualizaciones para el manejo integral del dolor asociado a la OA y DJD en felinos (Langley-Hobbs, S. 2023) (Eigner DR, Breitreiter K, Carmack T, et al. 2023) (Ihrke, A., 2023).

#### **IV.5.4. Reportes de casos y uso fuera de etiqueta**

Un estudio posterior comprobó que este mAb, llamado luego Frunevetmab, fue eficaz para el tratamiento de la OA en gatos frente al grupo placebo-control, sin

reportar mayores efectos adversos, pero indicando que se presentaron mayor prevalencia de desórdenes dérmicos (alopecia, dermatitis/eczema, prurito, lesiones, infecciones bacterianas) en el grupo tratado con Frunevetmab frente al control (Gruen, M. E., Myers, J.A.E., et al 2021). Un reporte de casos posterior detalló cinco casos de lesiones cutáneas en gatos luego del tratamiento con Frunevetmab, concluyendo que el origen de las lesiones en todos estos casos eran efecto del prurito y posterior autolesión. Adicionalmente, el reporte histopatológico de uno de los casos fue compatible con los hallazgos descritos en los casos de Dermatitis Ulcerativa Idiopática Felina (FIUD por sus siglas en inglés) y se plantea que algunos gatos que reciben Frunevetmab pueden desarrollar sensibilidad nerviosa alterada, lo cual llevaría a la autolesión (Storrer, A., et al 2023).

Finalmente, el uso fuera de etiqueta ha sido también reportado en felinos salvajes (*Panthera tigris*, *Lynx rufus* y *Panthera uncia*) diagnosticados con DJD, realizando previos análisis de secuenciación de proteínas para predecir la seguridad, contraindicaciones y posible respuesta al tratamiento con mejoras significativas en 4 animales tratados que resultaron en mejoras en la movilidad, claudicación, nivel de actividad, comportamiento y calidad de vida. Se concluyó que frunevetmab era un excelente adyuvante terapéutico como una alternativa para felinos no domésticos que sufren DJD (Richard, R. et al 2024).

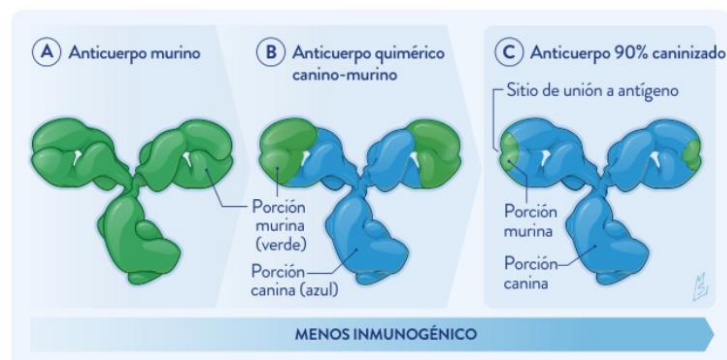
## **IV. DISCUSIÓN**

### **V.1. Análisis del estado actual del desarrollo de mAb terapéuticos en el ámbito de la medicina veterinaria.**

En la actualidad, el desarrollo de mAb terapéuticos en medicina veterinaria ha tenido avances significativos desde el lanzamiento de la primera terapia para el tratamiento de la dermatitis atópica canina. A la fecha, tres moléculas han sido aprobadas para su uso en la clínica de animales menores, tras pasar rigurosos estudios para dilucidar la efectividad, seguridad y efectos adversos. Estos estudios han permitido obtener la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos. Así mismo, se ha evaluado el impacto de estas nuevas terapias en la calidad de vida de los pacientes caninos y felinos, sus dueños o tutores, y la percepción de los profesionales de la salud sobre la viabilidad de uso y posibles recomendaciones que permitan detectar nuevas oportunidades y aplicaciones de las terapias mAb en la clínica diaria.

El desarrollo de estos mAb se ha diseñado específicamente para la especie en mención, es así como se cuenta con dos mAb caninizados (Lokivetmab y Bedinvetmab) y uno felinizado (Frunevetmab). En el caso del Lokivetmab, lanzado como Cytopoint®, se desarrolló a partir de la inmunización de ratones con la proteína diana IL-31 canina. A partir de ahí, se seleccionaron los linfocitos B esplénicos y linfáticos de estos animales con el objetivo de identificar si se ha logrado una buena producción de anticuerpos y alta afinidad de estos ante la proteína diana. La ingeniería molecular se utiliza para identificar las secuencias de ADN clave de la región determinante de la complementariedad (CDR) de ratón, que es la zona de unión específica del epítipo del anticuerpo. Estas secuencias de

ADN CDR de ratón se insertan en las secuencias marco de la región variable del anticuerpo canino para “caninizar” el anticuerpo. La ingeniería genética del anticuerpo se lleva a cabo para optimizar las secuencias de ADN con el fin de aumentar la afinidad de unión a la diana, prolongar la vida media, disminuir la inmunogenicidad y modificar la función efectora. Los mAb acabados pasan por un filtro de pruebas para elegir el anticuerpo óptimo que contenga las propiedades deseadas (Durham S.A., 2016). De esta manera, y mediante técnicas de bioingeniería, se logra obtener un anticuerpo 90% caninizado que sólo cuente con los puntos de anclaje de CDR murino (Fig 5).



**Figura 5:** Desarrollo del diseño de mAb caninizados. Presentación de lanzamiento de Cytopoint, 2016. Zoetis INC.

Bedinvetmab y Frunevetmab, han sido diseñados de manera ligeramente diferente, pero manteniendo el concepto de desarrollar mAb especie-específicos caninos o felinos. El reto en el desarrollo, en este caso, era el concepto de pretender diseñar un anticuerpo completamente caninizado o felinizado, para lo cual se utilizaron moléculas de NGF alteradas genéticamente para ser inyectadas en modelos caninos y felinos, con la idea de que se produzca una cantidad importante de anticuerpos anti-NGF canino o felino sin producir una respuesta de neutralización o rechazo

que impida una producción efectiva de mAb de interés. El paso siguiente consistió en la obtención de células B productoras de anticuerpos y selección de las células B idóneas para la producción de mAb mediante la tecnología ISAAC<sup>TM</sup> (secuenciación hetero ARN-ADN-híbrido tras ensayo de secuenciación de cromatina accesible por transposasa). (Xu, W., Yang, W., Zhang, Y. et al., 2022). Esta nueva opción de producción de mAb específicos abre grandes posibilidades futuras de diseño de nuevas terapias con mAb en diversas especies animales.

## **V.2. Opciones disponibles de mAb terapéuticos utilizados en la clínica de animales de compañía caninos y felinos.**

El uso de Lokivetmab, la primera molécula lanzada al mercado, ha sido rápidamente adoptado por médicos veterinarios en todo el mundo como parte del esquema terapéutico estándar para el tratamiento de los casos de prurito en perros con evidencia de ser efectivo y seguro; aun así, se sigue investigando la implicancia de los efectos que la molécula puede tener en el largo plazo y la posibilidad de compatibilizar el uso de este fármaco con conjunción con otras terapias disponibles. Lokivetmab actúa bloqueando la IL-31, que se une a su receptor e inhibe la cascada de señales que inducen el prurito, evitando la activación. La IL-31 es una citoquina producida principalmente por células T-helper 2 (Th2) luego de la presentación de alérgenos por las células de Langerhans. Esta citoquina se une a receptores A de IL-31 (IL-31RA) y al receptor de oncostatina M para activar vías de señalización dentro de las células como la vía JAK/STAT, la fosfoinositol 3 quinasa (PI3K)/AKT y diferentes vías de la proteína quinasa activada por mitógenos, como la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK), la p38 y la c-Jun N-terminal quinasa, lo que provoca cambios biológicos en las células; entre ellos, la secreción

de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias y la respuesta de prurito en la piel (Fleck, T. et al, 2021) Fig.6.

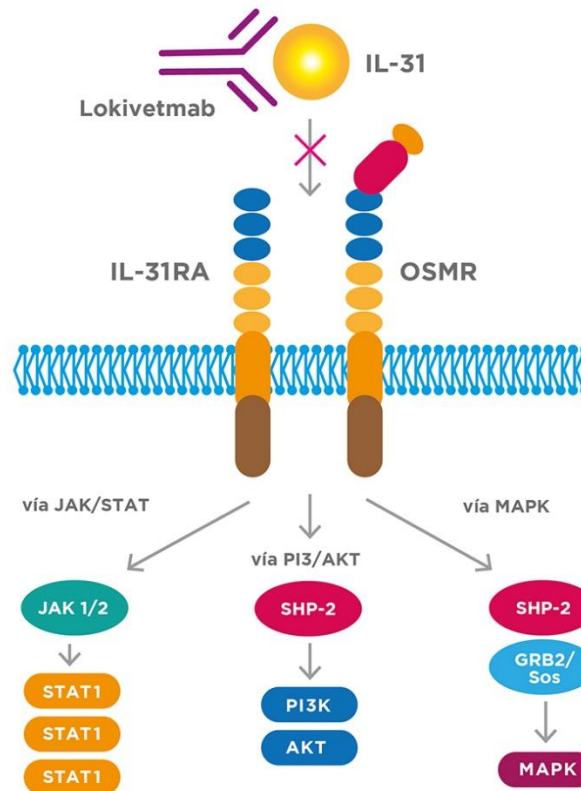


Figura 6. Mecanismo de acción de lokivetmab. <https://www2.zoetis.es/stoppicor/terapias-picor-perros/cytopoint/mecanismo-de-accion-de-cytopoint/>

El otro campo terapéutico en el que se viene utilizando mAb en medicina veterinaria es en la Osteoartritis (OA). Con los avances en biotecnología, se han introducido terapias inmunomoduladoras específicas llamadas agentes biológicos para el tratamiento de enfermedades articulares, específicamente enfermedades articulares inmunomediadas (Enomoto et al., 2018). En medicina veterinaria, se cuenta con dos moléculas específicas, las ya mencionadas Bedinvetmab y Frunevetmab que actúan sobre el factor de crecimiento nervioso (NGF) canino y felino respectivamente.

El NGF canino y felino es muy homogéneo al NGF en otras especies, como humanos y ratones. Sin embargo, como los mAb de una especie a menudo pueden inducir una respuesta inmunitaria cuando se usan sin modificación en otra especie, para fines terapéuticos, los anticuerpos deben ser específicos de la especie para reducir el riesgo de inmunorreacciones al anticuerpo.

El NGF se descubrió inicialmente como un factor crítico para el desarrollo y mantenimiento de las neuronas sensoriales y simpáticas en el sistema nervioso en desarrollo. En los períodos prenatal y posnatal temprano, el NGF es necesario para la supervivencia de las neuronas sensoriales y simpáticas. Sin embargo, en adultos, el papel principal del NGF en la periferia cambia del apoyo trófico de las neuronas sensoriales y simpáticas a la modulación de la actividad neuronal nociceptiva (Enomoto et al., 2018).

La investigación preclínica y clínica de las últimas décadas han demostrado claramente el importante papel del NGF en la sensibilización de los nociceptores en una amplia variedad del estado del dolor agudo y crónico, incluido el dolor posoperatorio y el dolor de la OA (Enomoto et al., 2018).

El papel del NGF puede considerarse similar a la prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), que también produce sensibilización de los nociceptores, y ambos desempeñan un papel en la sensibilización de los nervios después de una lesión, el efecto protector fundamental del dolor. El diagrama de la participación del NGF en la nocicepción se visualiza en la Figura 7. El NGF es sintetizado y liberado por los tejidos periféricos en respuesta a estímulos. Funciona como una proteína de señalización soluble que media su actividad a través de la unión a dos receptores de superficie

celular, el receptor de tropomiosina quinasa A específico de NGF de alta afinidad (TrkA) y el receptor de neurotrofina p75 de baja afinidad (p75<sup>NTR</sup>) (Enomoto et al., 2018).

Cuando el NGF se une a TrkA expresado en las terminales periféricas de las fibras nerviosas sensoriales, el complejo NGF/TrkA se transporta retrógradamente al cuerpo celular de las neuronas sensoriales, ubicado en los ganglios de la raíz dorsal. Esto modula y/o aumenta la expresión de una variedad de receptores de la superficie celular y canales iónicos involucrados en la nocicepción, incluyendo el receptor de potencial transitorio vanilloide 1, canales iónicos sensibles al ácido, receptores de bradicinina, canales de sodio dependientes del voltaje, canales de calcio dependientes del voltaje y mecanotransductores. Esto resulta en un aumento de la excitabilidad de las fibras aferentes primarias (sensibilización periférica) a través de alteraciones fenotípicas. La señalización NGF/TrkA también conduce a cambios transcripcionales que resultan en el aumento de la expresión de neurotransmisores pronociceptivos como la sustancia P, el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y el factor neurotrófico derivado del cerebro. En la periferia, el NGF también se une a TrkA ubicado en los mastocitos y otras células inmunes y provoca la liberación de mediadores inflamatorios como la histamina, la serotonina y el propio NGF. Por lo tanto, el NGF puede desencadenar una sensibilización periférica y sensibiliza a las neuronas nociceptivas adyacentes como resultado de la liberación de estos mediadores inflamatorios. En condiciones en las que el NGF desempeña un papel fundamental en los procesos pronociceptivos, puede ser útil un analgésico que bloquee la señalización NGF/TrkA (Enomoto et al., 2018).

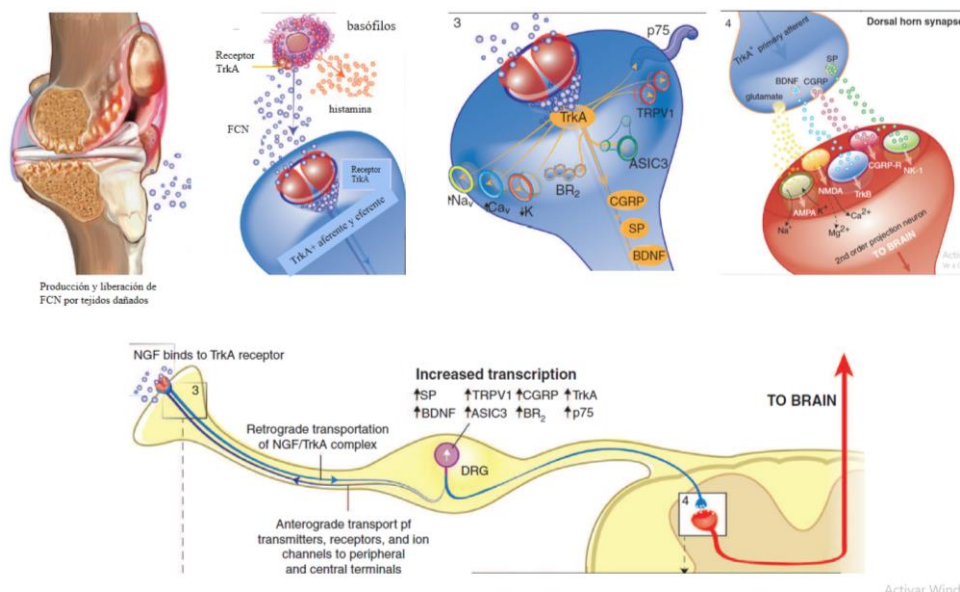


Figura N° 7 Diagrama esquemático de la participación del factor de crecimiento nervioso (NGF) en la nocicepción y la plasticidad del sistema nervioso tomado de (Enomoto et al., 2018)

Por lo tanto, dado el papel del NGF en la nocicepción y su contribución a la progresión de la enfermedad OA, se han desarrollado varias formas de prevenir la activación de NGF/TrkA, incluida la captura de NGF libre, la prevención de la unión de NGF a TrkA o la inhibición de la función de TrkA. Los métodos para capturar NGF libre e inhibir la función de TrkA se han desarrollado en ensayos clínicos en humanos.

### V.3. Investigaciones relacionadas con el uso de mAb terapéuticos en la clínica de animales de compañía caninos y felinos.

Es probable que varias empresas hayan desarrollado o estén desarrollando tecnología para crear anticuerpos específicos de la especie para el mercado veterinario (como lo demuestra la reciente aprobación del mAb de IL-31 de Zoetis pero en el área del dolor, la única información disponible públicamente al momento de escribir esta revisión era para la empresa Nexvet, que fue recientemente

adquirida por Zoetis. Nexvet desarrolló tecnología para crear mAb anti-NGF específicamente para uso canino y felino. En este enfoque, se utilizan bibliotecas de ADN complementario para comparar las variaciones naturales en las secuencias de la cadena pesada y ligera del mAb entre las especies donantes (humanas o roedoras) y las especies diana. Esta comparación permite determinar el número mínimo de cambios en cada posición en las secuencias de aminoácidos que se requieren para convertir las secuencias de la cadena pesada y ligera de la región variable del mAb donante en secuencias de mAb que contengan solo aminoácidos identificados dentro de las especies diana. En los sitios donde los cambios de aminoácidos son necesarios, se sustituye el aminoácido más similar en la matriz de la especie objetivo (Enomoto et al., 2018). Esto da como resultado secuencias de mAb ciento por ciento específicas de la especie que conllevan un menor riesgo de rechazo debido a la inmunorreacción, al tiempo que conservan una alta afinidad y una potente bioactividad. Nexvet convirtió con éxito el mAb anti-NGF de rata en mAb anti-NGF caninizados y felinizados con el objetivo de controlar los estados de dolor, incluida la artrosis.

#### **V.4. Situación actual de los mAb terapéuticos, así como los retos, efectos adversos y limitaciones actuales en la clínica.**

Actualmente los mAb disponibles en mercado nacen en respuesta a la necesidad de nuevos tratamientos, con menos efectos adversos resultados a largo plazo, pero que están limitados por intereses comerciales de la empresa privada, que evalúa prioritariamente la viabilidad y rentabilidad de la investigación, producción y promoción de moléculas que puedan ser rápidamente adoptadas por los dueños de mascotas para garantizar un negocio lucrativo. Con estas limitantes, el espectro de

producción de mAb en medicina veterinaria de animales menores se la enfocado a enfermedades crónicas de alta prevalencia en la clínica diaria que permita una buena aceptación y adaptación por parte del médico y dueño de mascota; y, en contraparte, se la rezagado la investigación y desarrollo de estos tratamientos para patologías como las enfermedades oncológicas o infecciosas.

Cabe resaltar que los mAb disponibles han sido desarrollados con una apuesta ambiciosa en cuanto al uso de tecnologías que permitan diseñar mAb eficaces y seguros, con moléculas especie-específicas que garantizar una muy baja probabilidad de reacciones desfavorables en los pacientes y una muy baja probabilidad de generar inmunogenicidad.

## **V. CONCLUSIONES**

El desarrollo de mAb terapéuticos en medicina veterinaria ha demostrado avances significativos, con tres moléculas actualmente aprobadas para uso clínico en animales menores, dos mAb caninizados (Lokivetmab y Bedinvetmab) y uno felinizado (Frunevetmab), todas ellas diseñadas específicamente para cada especie. Estas terapias han sido orientadas a mejorar la calidad de vida de pacientes caninos y felinos, aliviando condiciones como la dermatitis atópica y la osteoartritis, por lo que se han adoptado ampliamente en la práctica veterinaria. Sin embargo, persisten desafíos relacionados con el uso a largo plazo, compatibilidad con otras terapias y el diseño de moléculas más eficaces. La investigación futura debería centrarse en la optimización de los mAb existentes y en la evaluación de nuevas aplicaciones clínicas, consolidando así su papel en la medicina veterinaria moderna.

## **VI. RECOMENDACIONES**

Es recomendable continuar con la investigación y optimización de los mAb ya aprobados, con el objetivo de mejorar su eficacia, seguridad y duración del tratamiento. Esto podría incluir la identificación de nuevas formulaciones o combinaciones terapéuticas que puedan aumentar los beneficios en los pacientes caninos y felinos. Además, dado que uno de los desafíos actuales es la compatibilidad con otras terapias, se sugiere explorar la interacción de los mAb con otros tratamientos veterinarios, como terapias antiinflamatorias y analgésicas, para su uso efectivo en enfermedades crónicas o complejas.

También es importante ampliar las aplicaciones clínicas de los mAb, explorando su potencial en el tratamiento de otras patologías en animales de compañía, como enfermedades autoinmunes, alergias y ciertos tipos de cáncer, lo que permitiría ampliar su impacto en la medicina veterinaria. Además, sería beneficioso investigar la posibilidad de desarrollar mAb específicos para otras especies animales, como animales exóticos o de granja, lo que ampliaría las oportunidades terapéuticas en el campo veterinario.

Así mismo, recomendamos llevar a cabo estudios longitudinales que permitan monitorear los efectos a largo plazo de los mAb, para identificar posibles efectos secundarios y ajustar las pautas de tratamiento a las necesidades individuales de los pacientes. Asimismo, es esencial incentivar y fortalecer la colaboración entre la investigación académica y la práctica clínica veterinaria, para garantizar que las terapias estén alineadas con las necesidades reales de los pacientes animales. Esto promovería una mayor aceptación y aplicación de estos tratamientos en la práctica diaria. Finalmente, sugerimos proporcionar formación continua a los profesionales

veterinarios, para asegurar que estén actualizados sobre los avances en el uso de mAb y puedan aplicarlos de manera adecuada en sus tratamientos.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amber Ihrke (2023). Multimodal Approach to Pain Management in Veterinary Rehabilitation. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, Volume 53, Issue 4. <https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2023.02.006>
2. Bensignor, E., & Videmont, E. (2022). Weekly topical therapy based on plant extracts combined with lokivetmab in canine atopic dermatitis. *Veterinary Dermatology*, 33(1), 68–e22. <https://doi.org/10.1111/vde.13004>
3. C. Piquemal (2023). Lokivetmab, bedinvetmab et frunévetmab : des traitements innovants mais sont-ils toujours bien tolérés ? *Revue Vétérinaire Clinique*, Volume 58, Issue 2. <https://doi.org/10.1016/j.anicom.2023.02.004>
4. Calesso, J. R., Marques, V. S., de Carvalho, O. V., & Costa-Val, A. P. (2023). Correlation between clinical efficacy on pruritus and serum interleukin-31 levels in dogs with atopic dermatitis treated with lokivetmab. *Polish journal of veterinary sciences*, 26(2), 231–238. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2023.145027>
5. De Jong, H. K., & Grobusch, M. P. (2024). Monoclonal antibody applications in travel medicine. *In Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines* (Vol. 10, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s40794-023-00212-x>
6. Disponible en: <http://aratana.investorroom.com/2015-09-24-Aratana-Therapeutics-Provides-Product-Updates>. Visitado el 18 de noviembre de 2024.

7. Disponible en: <https://www.elanco.com/en-us/insights/elanco-announces-breakthrough-treatment-for-deadly-canine-parvovirus>. Visitado el 18 de noviembre del 2024.
8. Dunham SA. Identification and *in vitro* characterization of ZTS-00103289, a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody. Zoetis Study C660Z-US-16-127. 21 January 2016.
9. Eigner DR, Breitreiter K, Carmack T, et al. 2023 AAEP/IAAHPC feline hospice and palliative care guidelines. *Journal of Feline Medicine and Surgery*. 2023;25(9). <https://doi.org/10.1177/1098612X23120168>
10. Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., Innes, J. F., & Lascelles, B. D. X. (2018). Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *VetRecord*, 1–14. <https://doi.org/10.1136/vr.104590>
11. Enomoto, M., Mantyh, P. W., Murrell, J., Innes, J. F., & Lascelles, B. D. X. (2019). Anti-nerve growth factor monoclonal antibodies for the control of pain in dogs and cats. *The Veterinary record*, 184(1), 23. <https://doi.org/10.1136/vr.104590>
12. Fleck, T. J., Norris, L. R., Mahabir, S., Walters, R. R., Martinon, O., Dunham, S. A., & Gonzales, A. J. (2021). Onset and duration of action of lokivetmab in a canine model of IL-31 induced pruritus. *Veterinary dermatology*, 32(6), 681–e182. <https://doi.org/10.1111/vde.12943>
13. Fuente, J. L. M. De. (2005). Aplicaciones de anticuerpos monoclonales y productos de biotecnología en el tratamiento de las enfermedades inflamatorias crónicas. 205(3), 127–136. <https://doi.org/10.1157/13072971>.

14. Gearing, D. P., Huebner, M., Virtue, E. R., Knight, K., Hansen, P., Lascelles, B. D., Gearing, R. P., & Drew, A. C. (2016). *In Vitro* and *In Vivo* Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 30(4), 1129–1137. <https://doi.org/10.1111/jvim.13985>
15. 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: an open access journal from MDPI animals*, 14(15), 2231. <https://doi.org/10.3390/ani14152231>
16. 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, 610028. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.610028>
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, 610028. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.610028>
18. Gruen, M. E., Myers, J. A. E., Tena, J. 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. Igase, M., Inanaga, S., Tani, K., Nakaichi, M., Sakai, Y., Sakurai, M., Kato, M., Tsukui, T., & Mizuno, T. (2022). Long-term survival of dogs with stage 4 oral malignant melanoma treated with anti-canine PD-1 therapeutic antibody: A follow-up case report. *Veterinary and comparative oncology*, 20(4), 901–905. <https://doi.org/10.1111/vco.12829>
20. Inai, K., Kitagawa, K., Murakami, M., & Iwasaki, T. (2022). Lokivetmab improved pruritus in a dog with cutaneous epitheliotropic lymphoma. *The Journal of veterinary medical science*, 84(1), 36–39.  
<https://doi.org/10.1292/jvms.21-0346>
21. Kasper, B., Zablotski, Y., & Mueller, R. S. (2024). Long-term use of lokivetmab in dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 10.1111/vde.13286. Advance online publication.  
<https://doi.org/10.1111/vde.13286>
22. Klingemann H. (2021). Immunotherapy for Dogs: Still Running Behind Humans. *Frontiers in immunology*, 12, 665784.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.665784>
23. Krautmann, M., Walters, R. R., King, V. L., Esch, K., Mahabir, S. P., Gonzales, A., Dominowski, P. J., Sly, L., Mwangi, D., Foss, D. L., Rai, S., Messamore, J. E., Gagnon, G., Schoell, A., Dunham, S. A., & Martinon, O. M. (2023). Laboratory safety evaluation of lokivetmab, a canine anti-interleukin-31 monoclonal antibody, in dogs. *Veterinary immunology and*

*immunopathology*, 258, 110574.

<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2023.110574>

24. Krautmann, M., Walters, R., Cole, P., Tena, J., Bergeron, L. M., Messamore, J., Mwangi, D., Rai, S., Dominowski, P., Saad, K., Zhu, Y., Guillot, M., & Chouinard, L. (2021). Laboratory safety evaluation of bedinvetmab, a canine anti-nerve growth factor monoclonal antibody, in dogs. *Veterinary journal* (London, England: 1997), 276, 105733.

<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2021.105733>

25. Langley-Hobbs, S. (2023), Update on diagnosing and managing osteoarthritis in cats. *In Practice*. 45: 594-608. <https://doi.org/10.1002/inpr.380>

26. Larson, L., Miller, L., Margiasso, M., Piontkowski, M., Tremblay, D., Dykstra, S., Miller, J., Slagter, B. J., Champ, D., Keil, D., Patel, M., & Wasmoen, T. (2024). Early administration of canine parvovirus monoclonal antibody prevented mortality after experimental challenge. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 262(4), 506–512.

<https://doi.org/10.2460/javma.23.09.0541>

27. McLinden, G. P., Avery, A. C., Gardner, H. L., Hughes, K., Rodday, A. M., Liang, K., & London, C. A. (2024). Safety and biologic activity of a canine anti-CD20 monoclonal antibody in dogs with diffuse large B-cell lymphoma. *Journal of veterinary internal medicine*, 38(3), 1666–1674.

<https://doi.org/10.1111/jvim.17080>

28. Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoervers, J. D., Walters, R. R., & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-

- 00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 27(6), 478–e129. <https://doi.org/10.1111/vde.12376>
29. Michels, G. M., Ramsey, D. S., Walsh, K. F., Martinon, O. M., Mahabir, S. P., Hoevers, J. D., Walters, R. R., & Dunham, S. A. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 27(6), 478–e129. <https://doi.org/10.1111/vde.12376>
30. Michels, G. M., Walsh, K. F., Kryda, K. A., Mahabir, S. P., Walters, R. R., Hoevers, J. D., & Martinon, O. M. (2016). A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 27(6), 505–e136. <https://doi.org/10.1111/vde.12364>
31. Moyaert, H., Van Brussel, L., Borowski, S., Escalada, M., Mahabir, S. P., Walters, R. R., & Stegemann, M. R. (2017). A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 28(6), 593–e145. <https://doi.org/10.1111/vde.12478>
32. 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, 1395360.

<https://doi.org/10.3389/fvets.2024.1395360>

33. Richard, R., de Camargo, M. M., & Bruyette, D. (2024). Use of Solensia (frunevetmab) in nondomestic felids (*Panthera tigris*, *Lynx rufus*, *Panthera uncia*) guided by protein sequence analysis. *Journal of zoo and wildlife medicine: official publication of the American Association of Zoo Veterinarians*, 55(3), 780–787. <https://doi.org/10.1638/2023-0122>
34. Rue, S. M., Eckelman, B. P., Efe, J. A., Bloink, K., Deveraux, Q. L., Lowery, D., & Nasoff, M. (2015). Identification of a candidate therapeutic antibody for treatment of canine B-cell lymphoma. *Veterinary immunology and immunopathology*, 164(3-4), 148–159. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2015.02.004>
35. Sakai, K., Kato, D., Yoshinaka, J., Takahashi, Y., Ikeda, N., Aoki, S., Iguchi, T., Ishikawa, S., Yamagishi, N., Shimamura, S., & Nakagawa, T. (2024). Effects of trastuzumab emtansine on canine urothelial carcinoma cells *in vitro* and *in vivo*. *Veterinary and comparative oncology*, 22(2), 230–238. <https://doi.org/10.1111/vco.12970>
36. Shingo MAEDA (2023). Second era of molecular-targeted cancer therapies in dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, 2023, Volume 85, Issue 8, Pages 790-798. <https://doi.org/10.1292/jvms.23-0204>
37. Souza, C. P., Rosychuk, R. A. W., Contreras, E. T., Schissler, J. R., & Simpson, A. C. (2018). A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the

western USA. *Veterinary dermatology*, 29(6), 489–e164.

<https://doi.org/10.1111/vde.12682>

38. 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), 1098612X231198416.

<https://doi.org/10.1177/1098612X231198416>

39. Stuart Marques, V., Calesso, J. R., de Carvalho, O. V., & da Costa-Val Bicalho, A. P. (2023). Hair cortisol concentration, disease severity and quality of life in dogs with atopic dermatitis during lokivetmab therapy. *Veterinary dermatology*, 34(4), 339–347. <https://doi.org/10.1111/vde.13151>

40. Szczepanik, M. P., Popiel, J., Cekiera, A., Pomorska-Handwerker, D., Karaś-Tęcza, J., Ściskalska, M., Oczkowska, K., Taube, M., Olender, V., & Parys, P. (2020). Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs - multicenter study. *Polish journal of veterinary sciences*, 23(2), 191–195. <https://doi.org/10.24425/pjvs.2020.132765>

41. Szczepanik, M., Wilkołek, P., Gołyński, M., Sitkowski, W., Taszkun, I., & Toczek, W. (2019). The influence of treatment with lokivetmab on transepidermal water loss (TEWL) in dogs with spontaneously occurring atopic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 30(4), 330–e93.

<https://doi.org/10.1111/vde.12758>

42. Tamamoto-Mochizuki, C., Crawford, N., Eder, J. M., Gonzales, A. J., & Olivry, T. (2023). Cytokine transcriptome profiling in acute experimental canine atopic dermatitis skin lesions after IL-31 inhibition with lokivetmab. *Veterinary dermatology*, 34(4), 327–338. <https://doi.org/10.1111/vde.13159>

43. Tamamoto-Mochizuki, C., Paps, J. S., & Olivry, T. (2019). Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares? *Veterinary dermatology*, 10.1111/vde.12715. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/vde.12715>
44. The Joanna Briggs. (2015). The Joanna Briggs Institute Reviewers'. Manual 2015: Methodology for JBI scoping reviews. Joanne Briggs Institute, 1–24. [http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual\\_Mixed-Methods-Review-Methods-2014-ch1.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual_Mixed-Methods-Review-Methods-2014-ch1.pdf)
45. van Amersfort, K., Vernooij, J. C. M., & van der Lee, A. (2023). Efficacy of short-term combination of intralymphatic allergen immunotherapy and lokivetmab treatment in canine atopic dermatitis: A double-blinded, controlled, randomised study. *Veterinary dermatology*, 34(5), 373–384. <https://doi.org/10.1111/vde.13165>
46. Van Brussel, L., Moyaert, H., Escalada, M., Mahabir, S. P., & Stegemann, M. R. (2021). A masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 32(5), 477–e131. <https://doi.org/10.1111/vde.12984>
47. Van Brussel, L., Moyaert, H., Escalada, M., Mahabir, S. P., & Stegemann, M. R. (2021). A masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis. *Veterinary dermatology*, 32(5), 477–e131. <https://doi.org/10.1111/vde.12984>

48. 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, 687448. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.687448>
49. Xu, W., Yang, W., Zhang, Y. et al. ISSAAC-seq enables sensitive and flexible multimodal profiling of chromatin accessibility and gene expression in single cells. *Nat Methods* 19, 1243–1249 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41592-022-01601-4>

## VIII. ANEXO 1

### mAb caninizado para tratamiento del dolor asociado a osteoartritis en perros

Año	Título	Autores	Tipo de estudio y población	Resultados	Conclusiones
2021	A prospective, randomized, blinded, placebo-controlled multisite clinical study of bedinvetmab, a canine monoclonal antibody targeting nerve growth factor, in dogs with osteoarthritis.	María J Corrala,	doble ciego, aleatorizado, multicéntrico y controlado con placebo. 287 perros con OA Bélgica	Mecanismo de acción Efectividad Seguridad	Este estudio demostró la eficacia y seguridad de bedinvetmab administrado mensualmente durante hasta 9 meses para aliviar el dolor asociado con la osteoartritis canina.
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.	Gina M Michels,	Estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado, multicéntrico, de grupos paralelos. 272 perros con OA EE UU	Mecanismo de acción Efectividad Seguridad	Estos resultados respaldan aún más la seguridad y eficacia de bedinvetmab administrado por vía subcutánea a intervalos mensuales a perros para el control del dolor relacionado con la osteoartritis.
2015	A canine-specific anti-nerve growth factor antibody alleviates pain and improves mobility and function in dogs with degenerative joint disease-associated pain	B Duncan X Lascelles,	En un diseño de estudio piloto clínico, controlado con placebo, estratificado, de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, 26 perros	Mecanismo de acción Efectividad	Demuestran el efecto analgésico positivo del anti-NGF en perros que sufren dolor crónico y pareció idéntica a la esperada con un AINE.

<b>Año</b>	<b>Título</b>	<b>Autores</b>	<b>Tipo de estudio y población</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusiones</b>
2014	Canine Brief Pain Inventory scores for dogs with osteoarthritis before and after administration of a monoclonal antibody against nerve growth factor	Ralph P. Webster,	Tratamientos con placebo 11 perros adultos	Mecanismo de acción Efectividad	Este tratamiento puede ser eficaz para aliviar los signos de dolor en perros con osteoartritis durante hasta 4 semanas.
2013	A fully caninised anti-NGF monoclonal antibody for pain relief in dogs	David P Gearing,	32 perros (17 machos y 15 hembras)	Efectividad Seguridad	La combinación de estabilidad, alta afinidad y potencia, ausencia de actividad efectora y larga vida media, combinada con seguridad y actividad en el modelo de dolor inflamatorio in vivo, sugiere que se justifica un mayor desarrollo del mAb anti-NGF caninizado

### mAb felinizado para tratamiento del dolor asociado a osteoartritis en gatos

Año	Título	Autores		Resultados	Conclusiones
2021	Frunevetmab, a felinized anti-nerve growth factor monoclonal antibody, for the treatment of pain from osteoarthritis in cats.	Gruen, M. E.,	275 gatos propiedad de clientes con artrosis de origen natural dolor y deterioro de la movilidad y discapacidad asociados	Mecanismo de acción Efectividad Seguridad	Frunevetmab es un mAb felinizado que actúa contra el factor de NGF reduciendo eficazmente el dolor asociado a la osteoartritis en gatos.
2016	In Vitro and In Vivo Characterization of a Fully Felinized Therapeutic Anti-Nerve Growth Factor Monoclonal Antibody for the Treatment of Pain in Cats.	Gearing, D. P.,	38 gatos en una colonia de investigación en los Laboratorios Charles River, Irlanda	Efectividad Seguridad	El uso de un mAb anti-NGF felinizado que neutraliza NGF con alta afinidad y potencia, pero que a su vez no se liga al complemento lo cual lo haría un buen candidato para el tratamiento analgésico en gatos.
2021	Pharmacokinetics and Immunogenicity of Frunevetmab in Osteoarthritic Cats Following Intravenous and Subcutaneous Administration.	Walters, R. R.,	estudios de campo piloto y pivotaes multicéntricos, controlados con placebo, aleatorizados y doble ciego 259 gatos Canada	Mecanismo de acción Efectos adversos	El bloqueo de la unión de NGF con su receptor ocasionaría el alivio del dolor inducido por la cascada del NGF. La vida media luego de la administración IV fue de 10.1+/- 1.9 días versus la biodisponibilidad luego de la administración SC de 60.3 +/-15.8%. Se reportaron 4 casos de inmunogenicidad al fármaco
2021	Efficacy and Safety of an Anti-nerve Growth Factor Antibody (Frunevetmab) for the Treatment of Degenerative Joint Disease-Associated	Gruen, M. E.,	Se realizó un estudio aleatorizado, controlado con	Efectividad Seguridad Efectos adversos	Los resultados indicaron una mejora significativa en los gatos tratados con frunevetmab, en comparación con el placebo, indiferente de la ruta de administración; adicionalmente se

	Chronic Pain in Cats: A Multisite Pilot Field Study.		placebo y doble ciego. 126 gatos EEUU		reportó una buena tolerancia al tratamiento, aun así, se describieron efectos adversos como dermatitis/alopecia, con una mayor incidencia en el grupo tratamiento
2023	Cutaneous lesions and clinical outcomes in five cats after frunevetmab injections.	Storrer, A.,	Estudio de casos 5 gatos EEUU	Efectos adversos Tolerancia	Se reporta prurito en los animales tratados y posterior autolesión.
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	Reid, J.,	Se evaluaron a 75 dueños de perros y 56 de gatos	Efectividad Seguridad	Estudios en campo recientes han demostrado el efecto positivo del tratamiento con anticuerpos monoclonales en la calidad de vida de felinos y caninos

## mAb caninizado para tratar dermatitis atópica en caninos

Año	Título	Autores	Tipo de estudio y población	Resultados	Conclusiones
2016	A blinded, randomized, placebo-controlled, dose determination trial of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized, anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client owned dogs with atopic dermatitis	Michels, G. M.,	Ensayo clínico, 211 perros	El tratamiento con lokivetmab produjo una mayor reducción de prurito en comparación con placebo	Lokivetmab es un mAb caninizado anti IL-31 canina que reduce el prurito y las lesiones dérmicas asociadas a la respuesta inflamatoria en caninos con dermatitis atópica. Una dosis única de Lokivetmab redujo el prurito, en comparación al placebo, en perros con dueño hasta por 1 mes.
2016	A blinded, randomized, placebo-controlled trial of the safety of lokivetmab (ZTS-00103289), a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody in client-owned dogs with atopic dermatitis	Michels, G. M.,	Ensayo clínico, 245 perros	No hubo reacciones de hipersensibilidad inmediatas.	Lokivetmab se adhiere a la IL-31 circulante, de manera específica, neutralizándola, e inhibiendo su unión al receptor. Como consecuencia, reduce el prurito. Lokivetmab podía administrarse de manera segura con dosis mensuales, sin diferencias significativas en los efectos adversos frente al grupo control
2019	Proactive maintenance therapy of canine atopic dermatitis with the anti-IL-31 lokivetmab. Can a monoclonal antibody blocking a single cytokine prevent allergy flares?	Tamamoto-	Ensayo clínico, 21 perros	lokivetmab evitó casi todas las manifestaciones de prurito inducidas por alérgenos que se esperaban, pero no el desarrollo de lesiones cutáneas.	La molécula por sí sola no evitaba la aparición de lesiones dérmicas en caninos con DA

2023	Laboratory safety evaluation of lokivetmab, a canine anti-interleukin-31 monoclonal antibody, in dogs.	Krautmann, M.,	Ensayo clínico, 36 perros (estudio 1) y 32 perros (estudio 2)	En ninguno de los dos estudios se observaron respuestas relacionadas con la inmunogenicidad o la hipersensibilidad.	Se concluyó que el fármaco fue bien tolerado, no presentó efectos secundarios relacionados al tratamiento y no tuvo impacto en la morfología del sistema inmune ni la respuesta funcional del mismo en los animales tratados
2021	Onset and duration of action of lokivetmab in a canine model of IL-31 induced pruritus.	Fleck, T. J.,	Ensayo clínico, 24 perros	reducción significativa del prurito	El efecto de supresión del prurito podía mantenerse efectivamente por hasta 42 días
2020	Evaluation of the clinical efficiency of lokivetmab in client privately owned atopic dogs - multicenter study.	Szczepanik, M.	Ensayo clínico, 89 perros	lokivetmab, disminuye significativamente el prurito	Lokivetmab lograba reducir significativamente el prurito, y que el efecto mayor era notable luego de la segunda dosis mensual del fármaco
2023	Cytokine transcriptome profiling in acute experimental canine atopic dermatitis skin lesions after IL-31 inhibition with lokivetmab	Tamamoto-	Ensayo clínico, 6 perros	los resultados del análisis RNA-Seq no revelaron diferencias significativas en el ARNm de las principales citocinas entre estos dos grupos.	La inhibición de IL-31 no es suficiente como para prevenir la expresión de otros mediadores proinflamatorios en los casos de DA aguda, lo cual debería ser considerado a la hora de evaluar posibles futuros tratamientos conjuntos
2017	A blinded, randomized clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to ciclosporin in client-owned dogs with atopic dermatitis.	Moyaert, H., Van	Ensayo clínico, 274 perros	Lokivetmab no fue inferior a ciclosporina en cuanto a la reducción del prurito	Lokivetmab mostró ser eficaz para el manejo del prurito con un efecto no inferior a la ciclosporina para el manejo de los signos clínicos en pacientes con DA

2019	The influence of treatment with lokivetmab on transepidermal water loss (TEWL) in dogs with spontaneously occurring atopic dermatitis.	Szczepanik, M.,	Ensayo clínico, 10 perros	Se produjo una disminución significativa de la puntuación CADESI-04,	Lokivetmab tuvo una notable disminución en la severidad del prurito,
2023	Hair cortisol concentration, disease severity and quality of life in dogs with atopic dermatitis during lokivetmab therapy	Stuart Marques,.	Ensayo clínico, 10 perros	Se midió una reducción significativa de los niveles de cortisol capilar en D56 en comparación con D28	El tratamiento con Lokivetmab redujo significativamente los niveles de cortisol al día 56 de tratamiento
2023	Efficacy of short-term combination of intralymphatic allergen immunotherapy and lokivetmab treatment in canine atopic dermatitis: A double-blinded, controlled, randomised study	Van Amersfort,	Ensayo clínico, 36 perros	La Calidad de Vida fue mejor en el grupo Lokivetmab	La conjunción del tratamiento muestra un beneficio adicional para los pacientes
2022	Weekly topical therapy based on plant extracts combined with lokivetmab in canine atopic dermatitis.	Bensignor, E.,	Ensayo clínico, 30 perros	Se observó una mejora en todos los perros, con puntuaciones significativamente mejores en los perros del Grupo B (terapia combinada)	La conjunción del tratamiento muestra un beneficio adicional para los pacientes
2023	Correlation between clinical efficacy on pruritus and serum interleukin-31 levels in dogs with atopic dermatitis treated with lokivetmab	Calesso, J. R.,	Ensayo clínico, 10 perros	Se produjo una reducción significativa de las puntuaciones de la pVAS y la IL-31 sérica	La reducción de IL-31 en suero tiene un efecto directo en la disminución del prurito en caninos con DA

2024	Long-term use of lokivetmab in dogs with atopic dermatitis.	Kasper, B.,	Ensayo clínico, 150 perros	Lokivetmab redujo la puntuación PVAS	Lokivetmab es eficaz y seguro para ser usado a largo plazo como terapia antipruriginosa
2018	A retrospective analysis of the use of lokivetmab in the management of allergic pruritus in a referral population of 135 dogs in the western USA	Souza, C. P.,	Estudio clínico retrospectivo, 132 perros	Se consiguió una mejoría del prurito en 116 de 132 perros	El tratamiento con este fármaco, a la dosis indicada en la etiqueta del fabricante, resultó ser efectivo y seguro para el control del prurito en caninos con DA
2021	A masked, randomised clinical trial evaluating the efficacy and safety of lokivetmab compared to saline control in client-owned dogs with allergic dermatitis	Van Brussel, L.,	Ensayo clínico, 123 perros	Hay una reducción significativa frente al placebo	Lokivetmab demostró ser eficaz y seguro con respecto al grupo control
2022	Lokivetmab improved pruritus in a dog with cutaneous epitheliotropic lymphoma.	Inai, K.,	Reporte de caso	Otras aplicaciones	Un reporte de caso de un paciente diagnosticado con Linfoma cutáneo epiteliotrófico que no respondía al tratamiento con corticoides reportó una mejora en el prurito con el uso de Lokivetmab
2016	Identification and in vitro characterization of ZTS-00103289, a caninized anti-canine IL-31 monoclonal antibody	Dunham SA.	Estudio de investigación	Mecanismo de acción Desarrollo de mAb	