

# **Cefovecin subconjuntival como alternativa en el tratamiento de úlceras corneales colagenolíticas (*melting*) en caninos. reporte de caso**

## **Subconjunctival Cefovecin as an alternative in the treatment of collagenolytic corneal ulcers (*melting*) in canine: a case report**

Andrés Giraldo-Piedrahita, MV<sup>1,2</sup>; Sandra Acevedo-toro, MV, Esp Clin, MSc <sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup> Estudiante de la Maestría en Medicina Veterinaria de Pequeñas Especies Animales. Grupo INCA CES. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Calle 10 A No 22-04, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Clínica Veterinaria Animal Care. Calle 33 No 83 A 17, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Docente investigadora, Grupo Centauro, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad de Antioquia, carrera 75 No 65-87.

<sup>4</sup> Ocularvet. Carrera 43 A No 10 s 45, Medellín, Colombia

\*Autor de correspondencia: Sandra Acevedo Toro. Correo electrónico:

[crisalida18@hotmail.com](mailto:crisalida18@hotmail.com)

### **Resumen**

Las úlceras corneales colágenolíticas (*melting*), son una complicación de la lesión corneal primaria en donde las bacterias que colonizan la córnea liberan enzimas que producen una gelatinización de la córnea, produciendo destrucción de ésta. En el presente informe se expone el caso clínico de un canino hembra de raza Yorkshire Terrier de 4 años, que presentó un cuadro agudo de queratitis y úlcera corneal en *melting*, el cual se manejó con infiltración subconjuntival de cefovecin como coadyuvante en el tratamiento, observando una excelente evolución de la úlcera, disminuyendo la frecuencia de aplicación de medicamentos tópicos que

convencionalmente se maneja para este tipo de alteraciones corneales, favoreciendo el manejo en casa por parte del propietario.

**Palabras Clave:** cefovecin, úlcera corneal, úlcera melting, úlceras colágenolíticas

## **Abstract**

Collagenolytic (*melting*) corneal ulcers are a complication of primary corneal injury where the bacteria that colonize the cornea release enzymes that produce a gelatinization of the cornea, causing destruction of the cornea. In the present report we present the clinical case of a 4-year-old Yorkshire Terrier female dog, which presented an acute keratitis and melting corneal ulcer, which was managed with subconjunctival infiltration of cefovecin as a coadjuvant in the treatment. It was found that the use of cefovecin as a coadjuvant resolved the melting ulcer, decreasing the frequency of application of topical medications that are conventionally used for this type of corneal ulcers, favoring home management by the owner.

**Key words:** *corneal ulcers, melting ulcers, cefovecin.* Collagenolytic ulcers

## **Introducción**

la córnea es un tejido transparente y avascular altamente especializado el cual cuenta con las siguientes capas: epitelio, estroma, membrana de Descemet y endotelio. El epitelio es la capa más externa de la córnea, es plano estratificado no queratinizado que se compone de tres estratos celulares, el estrato más interno es una capa simple de células basales, el estrato intermedio está compuesto por dos o tres capas de células poliédricas llamadas células intermedias o aladas (wing cells), y sobre este se dispone un estrato superficial formado por dos o tres capas de células escamosas no queratinizadas en contacto directo con la película lagrimal

presentando numerosas microvellosidades y micropliegues en su superficie. El estroma constituye el 90% del espesor de la córnea, está compuesta por un tejido conjuntivo denso y avascular formado por fibras paralelas de colágeno tipo I y V uniformemente dispuestas en láminas, las láminas se encuentran separadas por una matriz extracelular de proteoglicanos y queratocitos que se disponen entre las múltiples capas de colágeno. La membrana de Descemet es una membrana homogénea y acelular sintetizada por las células del endotelio corneal que se mantienen débilmente unida al estroma, se extiende hasta el ápex de la red trabecular situada en la región del limbo corneoescleral, está compuesta por glicoproteínas, laminina y colágeno tipo IV, lo que le confiere gran elasticidad y resistencia ante agresiones traumáticas o inflamatorias. El endotelio corneal es la capa más interna de la córnea y está en íntimo contacto con el humor acuoso, está formada por una única capa de células planas de forma hexagonal, la función principal es la de mantener el estado de turgencia o deshidratación corneal relativa(1-3).

Las úlceras corneales son la causa más frecuente de consulta oftalmológica en pequeñas especies; se define como la pérdida de integridad del epitelio en la córnea. (1, 4). Se habla de úlcera corneal colágenolítica que en nuestro medio son conocidas como *melting*, cuando hay contaminación y colonización por bacterias que liberan enzimas proteolíticas y toxinas que producen una degradación del colágeno corneal, produciendo destrucción de esta generando un aspecto de gelatinización en los bordes de la úlcera (5, 6).

El epitelio corneal representa una barrera para los procesos infecciosos, la pérdida de éste favorece la invasión de bacterias en la córnea (7). Las úlceras *melting* suelen ser de origen traumático por lo que rápidamente se contaminan. Las bacterias que más frecuentemente son aisladas de ojos afectados suele ser *Estafilococo spp* (39%), *Streptococos spp* (25%), *Pseudomonas spp* (9.4%), *Escherichia coli* ( 4.7%), *Corynebacterium spp* (3.9%) y *Bacillus cereus* (2.4%) (4, 5, 7).

Durante el proceso de cicatrización corneal normal se producen proteasas y colagenasas, que participan en la eliminación de tejidos desvitalizados y detritus celulares. Microorganismos (bacterias y hongos), células inflamatorias (neutrófilos polimorfonucleares), células epiteliales corneales y fibroblastos pueden producir y liberar colagenasas y proteasas. La mayoría de proteasas colagenolíticas que afectan la córnea pueden ser divididas entre metaloproteinasas de matrix (MMPs) y las serina proteasas, estas cuando están en niveles elevados pueden llevar a una rápida degradación del colágeno y algunos otros componentes de la matriz extracelular (1, 5).

El éxito en el manejo de úlceras *melting* se logra mediante un diagnóstico rápido y acertado en el examen oftalmológico, al evidenciar signos claros de degradación corneal como la gelatinización de los bordes de la úlcera, adicional a esto se debe realizar citología corneal que permite tener resultados inmediatos al momento de la consulta que pueden guiar el manejo antibiótico adecuado, permitiendo controlar los agentes infecciosos rápidamente y así disminuir el efecto de las proteasas sobre la córnea. También se puede realizar un cultivo para determinar más precisamente que tipo de bacterias están actuando y controlar con mayor precisión el proceso infeccioso, pero demora varios días para entregar resultados por lo cual se debe iniciar un tratamiento basado en las bacterias que se encuentran con mayor frecuencia en úlceras *melting*. Las condiciones en las cuales una citología o un cultivo están indicados incluye úlceras *melting*, úlceras corneales progresivas, abscesos corneales o conjuntivales, queratitis crónica o severa que no responde a tratamiento(2, 5).

Además de tratamiento antibiótico, es útil en este tipo de úlceras la utilización de medicamentos anticolagenasas sobre la córnea del perro, que detienen la actividad enzimática de las bacterias. La cornea tiene inhibidores naturales de MMPs y serina proteasas (eg,  $\alpha$ 2-macroglobulina,  $\alpha$ 1-inhibidor de proteinasa). Existe amplia disponibilidad en el medio de fármacos con esta función, desde comerciales,

naturales hasta elaborados a partir de la propia sangre del paciente, se dividen entre su actividad inhibitoria como: inhibidores de MMPs (tetraciclinas, N-acetil-cisteina, EDTA), inhibidores de MMPs y serina proteasas (suero autologo), e inhibidores de serina proteasas ( $\alpha$ 1-inhibidor de proteinasa); también se dividen por su mecanismo inhibitorio como: agente quelante de Ca y Zn (tetraciclinas, N-acetil-cisteina, EDTA) y atrapamiento de proteasas (suero,  $\alpha$ 1-inhibidor de proteinasa) La N-acetil-cisteina, EDTA y el suero autólogo son los inhibidores de proteasas más comúnmente utilizados. (1, 5, 6, 8-10)

las úlceras *melting* se deben tratar agresivamente en cuanto a la frecuencia de administración tópica de medicamentos se refiere, ya que estos se deben aplicar aproximadamente cada 1 o 2 horas; en animales que es difícil tratar tópicamente con estas frecuencias, la administración de antibióticos subconjuntivales es una opción ya que disminuye la frecuencia de aplicación de medicamentos tópicos(7). También existen otros tratamientos coadyuvantes como el uso de lentes de contacto suaves, adhesivos corneales, membranas biológicas, (3), corneal collagen cross-linking (CXL)(11, 12)

El cefovecin es un agente antimicrobiano sintético de amplio espectro que pertenece a la clase de antibióticos betalactámicos, es una cefalosporina de tercera generación con un amplio espectro de actividad contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Difiere de otras cefalosporinas en que presenta una alta unión a proteínas y tiene una larga duración de acción. Como ocurre con todas las cefalosporinas, la acción del cefovecin se debe a la inhibición de la síntesis de la pared de la célula bacteriana; tiene actividad bactericida (13).

El cefovecin presenta actividad *in vitro* contra *Staphylococcus pseudintermedius* y *Pasteurella multocida*, que están asociados con infecciones cutáneas y oculares en caninos y felinos. También se ha demostrado que son susceptibles bacterias anaerobias tales como *Bacteroides* spp. y *Fusobacterium* spp recogidas de abscesos felinos. También han demostrado ser susceptibles *Porphyromonas*

*gingivalis* y *Prevotella intermedia*, recogidas de la enfermedad periodontal canina. Además, el cefovecin presenta actividad *in-vitro* contra *Escherichia coli* que está asociada con infecciones del tracto urinario y globo ocular en caninos y felinos (14-19).

La dosis de cefovecin en perros es de 8mg/kg y la aplicación de un bolo subcutáneo tiene una acción prolongada de hasta 14 días. Por ser un antibiótico de larga acción es beneficioso para investigaciones, ya que disminuye el manejo de animales evitando la manipulación y sujeción en tratamientos con altas frecuencias de aplicación, reduciendo el estrés y por ende, produciendo menos cambios metabólicos y fisiológicos al disminuir la liberación de cortisol, logrando resultados más rápidos (13, 14, 20), también ha sido utilizado con seguridad en perros y gatos para el tratamiento de problemas en piel, genitourinario, enfermedades periodontales y peritonitis (14-19).

Este caso clínico cobra importancia para la comunidad científica y académica ya que puede ser la base de estudios posteriores, con un tamaño muestral mas amplio se puede comprobar con mayor seguridad que la aplicación de cefovecin subconjuntival no tiene ningún efecto secundario y es beneficioso para el paciente, demostrando que esta vía de aplicación puede ser incluida por el fabricante como método de aplicación ya que no aparece en las indicaciones del medicamento.

## **Evaluación del paciente**

### **Anamnesis**

Canino hembra de raza Yorkshire Terrier, 4 años de edad, la propietaria reporta que el cuadro ocular empezó hace 4 días, con ojo derecho opaco y muy rojo. Sin antecedentes de problemas oculares previos o trauma reportado.

### Hallazgos al examen clínico

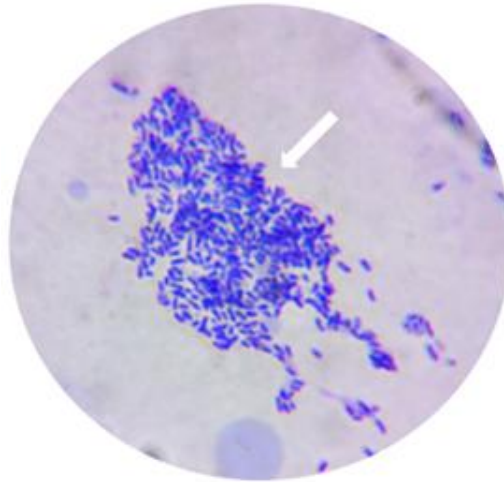
Al examen oftalmológico se encontraron los siguientes hallazgos clínicos: En el ojo izquierdo se observó párpados con blefaroespasmo, conjuntiva bulbar y palpebral congestiva, membrana nictitante normal, córnea presentó úlcera corneal en *melting* central de aproximadamente 3 mm de diámetro, con edema focal y positiva a test de fluoresceína, iris miótico, cristalino normal, humor acuoso y vítreo normales, fondo de ojo normal, PIO 12 mmHg, test positivo de deslumbramiento (dazzle), respuesta de amenaza positiva, reflejo pupilar directo e indirecto positivo, secreción ocular mucopurulenta abundante (figura 1). En ojo derecho se observó párpados normales, conjuntiva bulbar y palpebral normal, membrana nictitante normal, córnea normal, iris normal, cristalino normal, humor acuoso y vítreo normal, fondo de ojo normal, PIO 18mm Hg, dazzle positivo, respuesta de amenaza positiva, reflejo pupilar directo e indirecto positivo.



**Figura 1:** Úlcera corneal. La flecha blanca indica la úlcera *melting* la cual se observa con bordes y test positivo a fluoresceína. Las flechas rojas señalan la secreción ocular mucopurulenta, la flecha azul indica la congestión en conjuntiva bulbar y palpebral.

### Ayudas diagnósticas

Se realizó citología ocular con previa aplicación de anestésico (proparacaina 0,5%), se espera 5 minutos y se realiza un hisopado (es el método más indicado en úlceras melting) con un hisopo estéril, la muestra se pasa a un porta objetos para su posterior secado, fijación y tinción con Diff Quik® y Gram (figura 2). Los resultados citológicos confirman la sospecha de úlcera corneal en *melting* debido a la gran cantidad de bacterias Gram negativas, la *Pseudomonas* sp. Principalmente *Pseudomona aeruginosa* es la encargada de generar colagenasas las cuales producen destrucción del tejido corneal (1, 2).



**Figura 2:** Citología ocular. La flecha muestra un aglomerado de bacilos, confirmando el proceso infeccioso severo en el ojo.

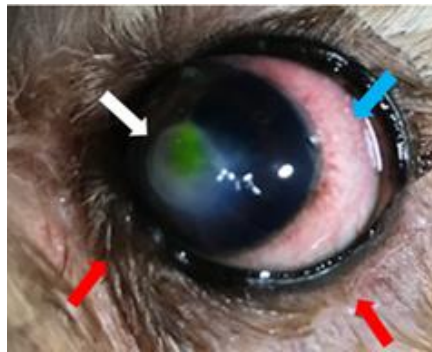
### Enfoque terapéutico:

El plan terapéutico instaurado consistió en el manejo convencional de úlcera corneal complicada que se basa en un tratamiento agresivo donde se utiliza combinación de antibióticos que controlen bacterias Gram positivas y Gram negativas, y medicamentos que controlen la colagenólisis. Debido a que el propietario no tiene el tiempo disponible para realizar un tratamiento con una frecuencia de aplicación tópica de cada 2 horas y si le agregamos que el paciente no es muy colaborador a la hora de dejarse aplicar gotas en los ojos, se busca una alternativa que ayude al propietario con estos problemas y así evitar que el paciente se complique por falta



de tratamiento. El protocolo de manejo medico en este caso fue el siguiente: Tobramax® gotas oftálmicas (tobramicina + condroitin) una gota en el ojo izquierdo cada 8 horas, suero heterólogo (5ml) + EDTA (5 gotas) una gota en el ojo izquierdo cada 8 horas, se aplicó 0.5ml de cefovecin inyectable vía subconjuntival con una jeringa de insulina y aguja 38g x 8mm, adicional de mando para el manejo de dolor meloxicam gotas a 0.1 mg por kilogramo al día vía oral por 4 días.

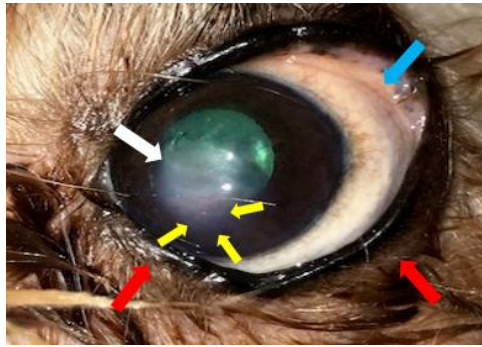
El paciente inicia su tratamiento y es evaluado nuevamente a los 3 días encontrando ojo izquierdo con párpados con menos blefaroespasma, conjuntiva bulbar y palpebral con disminución en la congestión, membrana nictitante normal, córnea con disminución del edema focal y una disminución de la úlcera corneal la cual se refleja en una menor tinción de fluoresceína, iris sin miosis, cristalino normal, humor acuoso y vítreo normales, fondo de ojo normal, reflejos pupilares normales, disminución de la secreción mucopurulenta (figura 3).



**Figura 3:** Revisión del paciente a los 3 días del inicio del tratamiento. La flecha blanca indica una disminución de la tinción con fluoresceína de la úlcera y disminución del edema corneal, las flechas rojas muestran una disminución de la secreción ocular mucopurulenta, la flecha azul indica una disminución de la congestión conjuntival bulbar y palpebral.

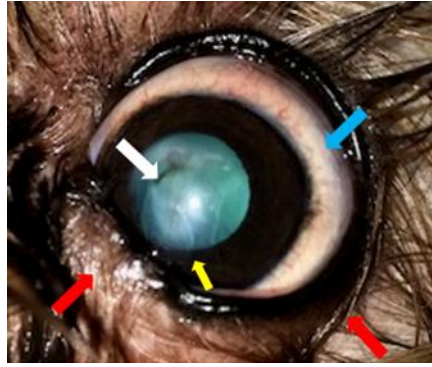
Al sexto día se realiza una nueva revisión del paciente encontrando en el ojo izquierdo párpados normales, conjuntiva bulbar y palpebral con una muy leve

congestión, membrana nictitante normal, córnea presenta una cicatrización completa de la úlcera con test negativo de fluoresceína y con presencia de neovascularización que llega a la región ventral del proceso de cicatrización, iris normal, cristalino normal, humor acuoso y vítreo normales, dazzle positivo, amenaza positivo, reflejos pupilares normales, secreción ocular normal, PIO 16mmHg (figura 4).



**Figura 4:** Revisión del paciente a los 6 días del inicio del tratamiento. La flecha blanca indica una cicatrización completa de la úlcera con test negativo de fluoresceína, las flechas amarillas indican la presencia de neovascularización para ayudar en la reparación corneal, las flechas rojas muestran una disminución completa de la secreción ocular mucopurulenta, la flecha azul indica una disminución completa de la congestión bulbar y palpebral.

El día 12 postratamiento, se observa en ojo izquierdo párpados normales, conjuntiva bulbar y palpebral sin congestión, membrana nictitante normal, córnea con una cicatrización completa de la úlcera que genera un pequeño leucoma y test negativo de fluoresceína, iris normal, humor acuoso y vítreo normales, fondo de ojo normal, dazzle positivo, amenaza positiva y reflejos pupilares normales, PIO 17mmHg (figura 5).



**Figura 5:** revisión del paciente a los 12 días del inicio del tratamiento. La flecha blanca indica la resolución completa de la úlcera corneal con presencia de leucoma cicatrizal, la flecha amarilla señala la disminución de la neovascularización, las flechas rojas muestran una secreción ocular normal, la flecha azul señala una conjuntiva bulbar y palpebral normales.

## Discusión

El tratamiento de úlceras corneales *melting* es de manejo complejo debido a la frecuencia de aplicación tópica de medicamentos que debe ser cada 1 a 2 horas (7), lo cual dificulta una buena evolución. En muchos casos, esto se debe a pacientes agresivos, inquietos o que no se dejan manipular, y si le agregamos falta de tiempo y disponibilidad de los propietarios para cumplir al pie de la letra el tratamiento instaurado por el oftalmólogo veterinario, llevando a generar complicaciones que terminan en su mayoría con la perforación ocular.

Las complicaciones que se pueden presentar en úlceras corneales mal manejadas son las progresiones de úlceras corneales superficiales a profundas, la contaminación secundaria por bacterias, uveítis, panoftalmitis, perforación ocular y por ende pérdida de la visión (1, 9, 21). En este caso, debido a que el paciente no cooperaba con la aplicación tópica de gotas a altas frecuencias y a que el propietario no tenía disponibilidad de tiempo, las probabilidades de complicación de la úlcera

corneal eran altas, por lo cual se decidió a realizar el tratamiento instaurado que permitió un manejo adecuado en casa, mostrando una excelente evolución de la úlcera, evitando una posible complicación.

En un reporte de 2 casos clínicos de raza Pug con úlceras *melting* se observó una recuperación total de las úlceras en aproximadamente 2 semanas con un tratamiento agresivo de aplicación de medicamentos tópicos como: suero autólogo (dos a tres gotas cada 2 horas) , gatifloxacina y flurbiprofeno (un gota 2 veces al día) (21). En nuestra experiencia clínica se puede corroborar que el promedio de resolución completa de una úlcera corneal *melting* es igual al reporte anterior y a lo descrito en literatura (1-3), pero cabe anotar que en los casos de pacientes de difícil manejo o con propietarios con poca disponibilidad de tiempo, el tiempo de recuperación es mucho más prolongado y con una alta posibilidad de complicaciones. En este caso se observó una recuperación muy similar a los casos reportados (21), con la diferencia que aquí, se utilizó un tratamiento tópico con una frecuencia de aplicación de medicamentos tópicos mucho menor que se vio influenciada por la aplicación subconjuntival del cefovecin.

En un estudio donde evaluaron úlceras *melting* en 7 perros y 3 gatos con diferentes tratamientos basados principalmente en el manejo tópico a base de antibióticos y anticolagenasas con altas frecuencias de aplicación, observaron una resolución de la úlcera mayor a 3 semanas de tratamiento, en algunos casos decidieron realizar algún tipo de cirugía preventiva para evitar posibles complicaciones como la perforación ocular, adicional al tratamiento tópico suministraron antibiótico oral (22). En nuestro caso como se puede observar no se necesitó realizar cirugías preventivas y la úlcera resolvió en 2 semanas sin ninguna complicación.

En varios artículos está muy bien demostrado que la conjuntiva puede ser de mucha ayuda para diferentes tratamientos en oftalmología, como: en uveítis utilizando meloxicam inyectable por vía subconjuntival en perros (23), en úlceras corneales se han utilizado antibióticos (amikacina, ampicilina, amoxicilina, bacitracina, cefalotina,

gentamicina, neomicina) en perros por vía subconjuntival (7). En la actualidad no existen reportes de la utilización de cefovecin subconjuntival para el tratamiento de úlceras corneales en perros, es por esto que, este caso clínico cobra importancia clínica para la comunidad científica y académica ya que puede ser la base de estudios posteriores, con un tamaño de la muestra más amplio se puede comprobar con mayor seguridad que la aplicación de cefovecin subconjuntival no tiene ningún efecto secundario y es beneficioso para el paciente, demostrando que esta vía de aplicación puede ser incluida por el fabricante como método de aplicación ya que no aparece en las indicaciones del medicamento.

El cefovecin ha sido utilizado con seguridad y muy bajo índice de toxicidad por vía subcutánea en diferentes procesos infecciosos en caninos y felinos como problemas urinarios, periodontales, peritonitis, piel con gran éxito (14-19). Es por esto que, se decidió utilizarlo por vía subconjuntival por cumplir este tejido con casi todas las características de un tejido subcutáneo, obteniendo una excelente respuesta al tratamiento y sin ningún efecto secundario.

El cefovecin demostró ser de gran ayuda como coadyuvante para el tratamiento de úlceras *melting*, disminuyendo considerablemente la frecuencia de aplicación de medicamentos tópicos en el paciente, favoreciendo el manejo en casa por parte del propietario. Adicionalmente, se abre una gran puerta para utilizarlo como tratamiento único en úlceras corneales simples superficiales.

## **Conclusión**

El uso de cefovecin subconjuntival es útil como coadyuvante en la terapéutica para el manejo de úlceras corneales en *melting*, en pacientes de difícil manejo o propietarios con poca disponibilidad de tiempo, disminuyendo las complicaciones que se pueden presentar por el no cumplimiento de un tratamiento establecido. Sin

embargo, es importante recalcar que el medicamento también puede ser utilizado como único tratamiento en úlceras corneales superficiales no complicadas.

## **Bibliografía**

1. Gelatt KN, Gilger BC, Kern TJ. Veterinary ophthalmology: John Wiley & Sons; 2012.
2. Maggs DJ, Miller P, Ofri R. Slatter's fundamentals of veterinary ophthalmology: Elsevier Health Sciences; 2012.
3. Peiffer RL, Petersen-Jones SM. Oftalmología de pequeños animales: un enfoque orientado al la resolución de problemas 2002.
4. Lin CT, Petersen-Jones S. Antibiotic susceptibility of bacterial isolates from corneal ulcers of dogs in Taiwan. Journal of Small Animal Practice. 2007;48(5):271-4.
5. Ollivier FJ. Bacterial corneal diseases in dogs and cats. Topics in Companion Animal Medicine. 2003;18(3):193-8.
6. Matsumoto K. Proteases in bacterial keratitis. Cornea. 2000;19(6):S160-S4.
7. Whitley RD. Canine and feline primary ocular bacterial infections. Veterinary Clinics: Small Animal Practice. 2000;30(5):1151-67.
8. Conway ED, Stiles J, Townsend WM, Weng H-Y. Comparison of the in vitro anticollagenase efficacy of homologous serum and plasma on degradation of corneas of cats, dogs, and horses. American journal of veterinary research. 2016;77(6):627-33.
9. Berman M, Gordon J, Garcia LA, Gage J. Corneal ulceration and the serum antiproteases. II. Complexes of corneal collagenases of  $\alpha$ -macroglobulins. Experimental eye research. 1975;20(3):231-44.
10. Kanao S, Kouzuki S, Isuneno M, Enomoto H, Yasuhiro K, Yamane Y. Clinical application of 3% N-acetylcysteine eye drops in corneal diseases in dogs. J Jpn Vet Med Assoc. 1993;46:487-91.
11. Spiess BM, Pot SA, Florin M, Hafezi F. Corneal collagen cross-linking (CXL) for the treatment of melting keratitis in cats and dogs: a pilot study. Veterinary ophthalmology. 2014;17(1):1-11.

12. Famose F. Evaluation of accelerated collagen cross-linking for the treatment of melting keratitis in eight dogs. *Veterinary ophthalmology*. 2014;17(5):358-67.
13. Wernick MB, Müntener CR. Cefovecin: a new long-acting cephalosporin. *Journal of Exotic Pet Medicine*. 2010;19(4):317-22.
14. Sanders KL, Bas E, Cox SK, Rothen DE. Pharmacokinetics of Single-bolus Subcutaneous Cefovecin in C57BL/6 Mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*. 2017;56(5):558-61.
15. Stegemann M, Coati N, Passmore C, Sherington J. Clinical efficacy and safety of cefovecin in the treatment of canine pyoderma and wound infections. *Journal of Small Animal Practice*. 2007;48(7):378-86.
16. Dokuzeylül B, Kahraman BB, Bayrakal A, Siğirci BD, Çelik B, İkiz S, et al. Bacterial species isolated from cats with lower urinary tract infection and their susceptibilities to cefovecin. *Irish veterinary journal*. 2015;68(1):2.
17. Giboin H, Becskei C, Civil J, Stegemann MR. Safety and efficacy of cefovecin (Convenia®) as an adjunctive treatment of periodontal disease in dogs. *Open Journal of Veterinary Medicine*. 2012;2(03):89.
18. Palamara JD, Bonczynski JJ, Berg JM, Bergman PJ. Perioperative Cefovecin to Reduce the Incidence of Urinary Tract Infection in Dogs Undergoing Hemilaminectomy. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 2016;52(5):297-304.
19. Stegemann M, Sherington J, Blanchflower S. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefovecin in dogs. *Journal of veterinary pharmacology and therapeutics*. 2006;29(6):501-11.
20. Protopopova AJP, behavior. Effects of sheltering on physiology, immune function, behavior, and the welfare of dogs. 2016;159:95-103.
21. Bhardwaj SD. Managing Melting Corneal Ulcers with Conventional and Autologous Serum Therapy-A Report of 2 Pugs. *Intas Polivet*. 2016;17(2) 399-400.
22. Ion L, Ionascu I, Birtoiu AJA, Procedia AS. Melting keratitis in dogs and cats. 2015;6:342-9.
23. Ribeiro AP, Escobar A, Motheo TF, Godoy GS, Laus JL. Effects of meloxicam administered by different routes to control experimental uveitis in dogs. *Ciência Rural*. 2009;39(7):2111-6.