

## La Ivermectina en Argentina y países vecinos: el antiparasitario completo que hizo huella y marcó una e

*Vet. Arg. Vol. XXX N° 301.*

G. Mauricio Bulman (?)

(?) *Médico Veterinario.*

*Presidente de la Asociación Argentina de Parasitología Veterinaria (AAPAVET),*

[aapavetparasito@fibertel.com.ar](mailto:aapavetparasito@fibertel.com.ar)

### Resumen.

La Ivermectina en su formulación original de comienzos de 1981, como las modificadas y las nuevas presentaciones y vías de aplicación que la siguieron, sin duda alguna hicieron huella en la parasitología veterinaria y marcaron en su conjunto una singular era en la medicina veterinaria mundial que abarcó la mayor parte de tres décadas, extendiéndose entre 1981 y 2011. Sus notables propiedades insecticidas, acaricidas y antihelmínticas, y la eficacia lograda con su uso en el control de los endo y ectoparásitos de los animales domésticos y animales de compañía, difícilmente serán igualadas por otro antiparasitario, al menos en el futuro mediato. Su imponente presencia en el vademécum veterinario produjo un cambio fundamental en parasitología veterinaria, desde las mismas aulas universitarias, hasta el más recóndito foro de sanidad y producción animal. Gran parte de su desarrollo se realizó en Argentina como también en Uruguay y Brasil, y en menor grado en Colombia ? especialmente en lo referente a *Dermatobia hominis* ? en un polo latinoamericano de investigación y ensayos clínicos, que mantuvo creativa a las Ciencias Veterinarias de estos países, ocupados permanentemente y en constante evolución y progreso.

La 1ª parte del presente trabajo ya publicado en este mismo Espacio de AAPAVET en marzo 2013, comprendió entre 1981 y 1991, reuniendo a los trabajos iniciales y de la primera fase de desarrollo, detallando y comentando sobre la extensa bibliografía reunida y adjunta. En esta 2ª parte, el autor se explaya sobre los trabajos publicados entre 1992 y 2011. Cubre en primer lugar la extendida fase de estudios de la prevalencia de *Dirofilaria immitis* en Argentina, previos al lanzamiento de la ivermectina 0,6 mg en comprimido y masticable para control del denominado Gusano del Corazón canino. Continúa pasando revista a los estudios de la primera ivermectina 1% p/p inyectable modificada de Larga Acción, y por separado reúne gran parte de los estudios de farmacología y terapéutica realizados. Luego comenta sobre la eprinomectina para uso en ganado de leche, y concluye con la formulación de Ivermectina inyectable al 3,15%. En módulos separados reúne los trabajos

referentes al Impacto Ambiental de la ivermectina y de los endectocidas en general; dedica espacio al Control Prolongado y finalmente destaca el tema de la Resistencia parasitaria frente a ésta como a todas las lactonas macrocíclicas.

## Summary

### **Development of Ivermectin in Argentina and neighbour countries: the complete antiparasitic that left its trail and marked an era. Part II: 1992 ? 2011**

Ivermectin in its original formulation launched in 1981, as well as the modified versions, presentations and different application routes that followed, undoubtedly left a trail in veterinary parasitology and marked a unique era in global veterinary medicine covering three decades, from 1981 to 2011. Their remarkable insecticidal, acaricidal and anthelmintic properties and the efficacy obtained with their use in the control of internal and external parasites of domestic and companion animals, will be difficult to equal with another antiparasitic, at least in the near future. The inclusion of the many formulations based on Ivermectin in the veterinary vademecum produced a deep change in parasitology, from the university lecture rooms to every known animal health and production forum. A great part of this development was made in Argentina as well as in Uruguay and Brazil and to a lesser degree, in Colombia ? in this case with special reference to *Dermatobia hominis* ? creating a South American pole of research and clinical trials which kept Veterinary Science in these countries creative, permanently occupied and in constant evolution and progress.

Part I of this paper, already published in March 2013, dealt with introductory papers and the first development phase between 1981 and 1991, and the references were carefully discussed in detail. In this Part II, the chronicle of published papers between 1992 and 2011 are considered. This second period covers the extensive studies on the prevalence of *Dirofilaria immitis* in Argentina previous to the launching of the first chewable and tablet formulation for controlling canine Heartworm; continues with the development of the first modified Long-Acting

inyectable Ivermectin 1% w/w; separately, it lists the best part of the papers written on pharmacology and therapeutics; briefly comments on eprinomectin for use in milch herds and closes with the modified Ivermectin 3,15% formulation. In separate chapters it also discusses listed papers on the Environmental Impact of ivermectin and of the endectocides in general, dedicates a chapter to Prolonged Effect and finally, emphasizes studies on Parasite Resistance to these and all macrocyclic lactones in general.

## 1991-2011

### Historias y crónicas de la segunda etapa

Refiriéndose siempre a Ivermectina, en estos 20 años de la era, sucedieron muchos hechos importantes en el vasto, intrínseco y complejo mundo de la Parasitología Veterinaria, con frecuentes lanzamientos de formulaciones modificadas nuevas y un largo estudio de prevalencia del gusano del corazón en caninos de la Argentina. Costó separar en módulos las múltiples y variadas etapas, en la búsqueda de claridad y no perder objetividad. Varios son los trabajos que engloban dos o más aspectos de desarrollo, y no fue fácil asignarles un capítulo. Además, la división del trabajo en dos partes no es exacta, ya que en el caso de los estudios de prevalencia de *Dirofilaria immitis* previos al lanzamiento al mercado de las formulaciones para el control del filárido, recibieron con éstos una fuerte concientización de su presencia que impulsó su diagnóstico, tratamiento y prevención, recién a partir de 1987/88.

#### *Dirofilaria immitis*: estudios de prevalencia en Argentina

La dirofilariasis es una helmintiasis del aparato circulatorio que afecta principalmente a caninos y felinos, con distribución mundial. El parásito causante es el filárido *Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856), de ciclo indirecto, siendo los hospederos intermediarios una amplia variedad de géneros y especies de mosquitos hematófagos de áreas cálidas y templadas, en los cuales cumple varias fases de desarrollo. La localización de los adultos ? las hembras miden hasta 27 cm y los machos aproximadamente 17 cm ? es en las arterias pulmonares y eventualmente los ventrículos derechos del corazón del hospedero definitivo, mientras las microfilarias se hallan en la sangre circulante. También afecta al hombre, aunque el parásito no alcanza el estadio adulto, causando afecciones pulmonares en regiones endémicas. En Argentina ha sido hallado en una sola especie silvestre, el coati común (*Nasua solitaria*), en Formosa (Argentina)(14), pero en otros países existen citas en hurones, zorros, lobos y lobos marinos, como también en equinos (The Merck Veterinary Manual, 8ª Edición, 1998).

A fines de la década de los '80, MSDAgvet preparaba en los EE.UU. el lanzamiento de una formulación de ivermectina 6µg/kg en comprimidos orales y posteriormente en una presentación masticable, como microfilaricida para prevenir la dirofilariasis canina y felina. La enfermedad producía un gran impacto en la población canina del país del norte y en Japón, y había interés en determinar su prevalencia en países de Europa y Sudamérica y establecer la necesidad de su comercialización en estos mercados potenciales.

La presencia de *Dirofilaria immitis* en la fauna parasitaria de Argentina se remonta a 1926, cuando Mazza y Rosenbusch(1) comunicaron brevemente el hallazgo de microfilarias spp no identificadas en perros del norte argentino, y en 1931, Mazza y Romaña(2) precisaron haber comprobado *D.immitis* y *D.repens* en canes del chaco santafesino. No obstante pasaron 56 años de silencio para que recién en 1987, Santa Cruz y Lombardero(3) de la Cátedra de Parasitología de la FCV (UNNE, Corrientes), en una encuesta parasitológica en la ciudad de Corrientes y exclusivamente mediante necropsias, hallaron 3 de 100 perros callejeros (3%) albergando el gusano del corazón, o *Heartworm*, publicando el hallazgo casual en la Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires). No obstante, Roncalli(15) en su revisión de 400 años de historia de la enfermedad, incluida en las Memorias del Simposio de la American Heartworm Society (1998), dejó asentado que el primer informe en América Latina data de 1875, sin precisar el país pero no fue Argentina, solo 28 años después de la prima-comunicación en los EEUU, en 1847. El hecho es que recién a partir de 1987, *Dirofilaria immitis* con los estudios de prevalencia comenzó a registrarse entre las enfermedades parasitarias caninas y ser considerada en la clínica de animales de compañía en Argentina y Uruguay. En Brasil ya había sido diagnosticada, pero mayormente no era objeto de tratamiento. Para Roncalli, en su recopilación y al solo efecto de la estadística, el primer caso hallado en el hombre se registró en Brasil en 1887, y en felinos, con menor relieve y escasa literatura, en el mismo país en 1921.

En 1987, Bulman(4) en las VI<sup>o</sup> Jornadas Científicas para el Veterinario Especialista en Pequeños Animales, del norte de Buenos Aires, ya adelantó la presencia del parásito mediante el test de Knott, fruto de los primeros resultados de una encuesta en ejecución y lanzado simultáneamente con el trabajo anterior en Corrientes, con un equipo de seis veterinarios y la participación de más de 130 veterinarios en la recolección y envío de muestras. En agosto de 1988, Bulman *et al* (5) presentaron en el VI<sup>o</sup> Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias (Buenos Aires) y publicaron en Veterinaria Argentina (Buenos Aires)(6), el resultado del primer estudio de prevalencia mediante el test de Knott modificado en 1043 canes domiciliarios, en un gran despliegue logística durante casi 6 meses, recibiendo muestras de las

ciudades principales desde Formosa, Resistencia, Corrientes y Posadas en el norte, luego de ciudades hacia el sur bordeando los ríos Paraná y Uruguay, como Santa Fe, Rosario y Concordia llegando al Gran Buenos Aires tanto en los barrios ribereños del norte como del sur de la Capital Federal, como así también de un escaso número de canes de la misma Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El porcentaje global de afectados alcanzó el 3,5% (36/1043).

Al año siguiente, en 1989, Bulman *et al* (11) publicaron los resultados de una segunda encuesta, con muestras extraídas de 914 canes básicamente de las mismas localidades que el anterior estudio, con la salvedad que aquellas negativas al test de Knott, fueron analizadas con un inmunoensayo semi-automático ELISA para detectar antígeno circulante. Nuevamente los sanagrados fueron perros domiciliarios, y se indicó a los veterinarios participantes no elegir animales enfermos o sospechosos de estar afectados, sino mascotas al azar que ingresaran a su clínica para una vacunación u otra consulta general. Se detectaron 12,7% canes positivos mediante el Knott y 1,3% más con el inmunoensayo ELISA en un kit importado desde EEUU. Las infecciones fueron más prevalentes en Formosa (36,4%), reduciéndose gradualmente en la medida que se acercaban los muestreos a Buenos Aires. De esta manera, en Corrientes alcanzó el 10,9%, Misiones (Posadas) 5,8%, Chaco (Resistencia) 11,8% y Entre Ríos (Paraná y Concordia) 4%. En el Gran Buenos Aires el parásito se identificó en 10 barrios, con incremento en aquellos cercanos al Río de la Plata (5 al 8%). En la Capital Federal las muestras recibidas fueron escasas, y los únicos 2 perros hallados positivos tenían una historia de paseos por la ribera del Río de la Plata acompañando a sus dueños.

La difusión y aceptación de la información del nuevo status sanitario en la clínica de animales de compañía en Argentina, fue una tarea difícil y discutida. No faltaban pequeños informes inéditos de la necropsia de uno o dos animales muertos, sin hallazgo de ejemplares adultos, y hasta pequeñas encuestas empleando el test de Knott, creando así dudas y controversias. Bulman disertó sobre los resultados logrados en las dos encuestas publicadas(6, 11) que sumaron casi 2000 muestras de sangre, en los más variados foros, enumerando las IIª Jornadas del Colegio de Médicos Veterinarios de Santa Fe (2ª Circunscripción)(7) en Santa Fe, las IIª Jornadas del Colegio de Médicos Veterinarios de Santa Fe (1ª Circunscripción)(9) en Rosario, las Jornadas de Endoparasitosis Canina del Círculo de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeños Animales de Corrientes(8), y por especial invitación, en el Congreso Nacional de AVEPA(10) (Asociación de Veterinarios Especialistas de Pequeños Animales) en la Facultad de Veterinaria (UBA, Buenos Aires), en diciembre 1989.

Guerrero *et al* (12) recopilaron los informes de prevalencia de encuestadores de

varios países de Europa y América Latina, incluyendo Argentina y Brasil, para ratificar a comienzos de 1989, en el Simposio del Heartworm Association en Charleston (South Carolina, EEUU), que los índices de prevalencia iban en franco incremento y merecían mayor atención y estudio.

En 1992, Mancebo *et al*(13) volvieron a estudiar la población canina en Formosa, la ciudad con mayor prevalencia de *Dirofilaria immitis* en anteriores estudios(6,11), con un muestreo de perros domiciliarios en la zona urbana y suburbana (34%) y rurales (74%), superando el anterior alto índice de prevalencia del 36,4%. Resultó sumamente importante resaltar que en la obtención de muestras de sangre, se evitó elegir a animales de casas vecinas o ubicadas en una misma manzana urbana, por la transmisión mediante el alcance de vuelo de los mosquitos vectores de microfilarias. En el mismo estudio, hicieron la primera y única cita del hallazgo de microfilarias en una especie silvestre en Argentina, el coatí común (*Nasua solitaria*), mediante el test de Knott modificado.

Peteta *et al* (14) en 1998, trabajaron con muestras de sangre recolectadas en Villa La Ñata, una pequeña localidad del norte del Gran Buenos Aires, basando su encuesta en el hallazgo de microfilarias mediante el test de Knott modificado y antígeno específico empleando el test de Witness?. En el total positivo determinaron también que el 13,63% de los canes enfermos albergaban *Dirofilaria immitis* adultos.

En 2002, Rosa *et al*(16) recopilaron información de muestreos de caninos de la Ciudad de Buenos Aires, al igual que provenientes de los suburbios del norte, sur y oeste del gran Buenos Aires, en el período 1997-2001. En total fueron procesados 782 muestras mediante el test Witness de Merial? para determinar la presencia de antígeno, al ser traídos por sus dueños a la Clínica de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria (UBA). Los resultados indicaron 17,7% caninos positivos en el norte y 23,5% en el sur de la ciudad capital, mientras en el oeste y en la misma ciudad, no hallaron muestras positivas. Los autores también citaron que 62,5% fueron machos y 37,5% hembras, atribuyendo el incremento de la prevalencia en comparación con anteriores encuestas, al entorno geográfico y factores ambientales tales como cursos de agua, vegetación abundante y la presencia de mosquitos vectores todo el año. Es también lógico pensar que los animales se traían a consulta por estar enfermos, pudiendo incidir entonces en el resultado alto, comparativamente con anteriores estudios de prevalencia.

Rosa *et al* (17) en 2003, recibieron muestras de sangre del Chaco y Corrientes, para una comunicación en las 1<sup>as</sup> Jornadas de la Facultad de Ciencias Veterinarias (UBA), detectando 17,8% de caninos positivos procedentes de Corrientes.

Nuevamente Rosa *et al* (20) en 2008, en una comunicación preliminar comunicaron los resultados en un muestreo de 104 caninos de la ciudad de Salta (Argentina) obtenidas en clínicas veterinarias y en un centro de zoonosis. Se empleó el test de Knott para detección de microfilarias en sangre y el test de detección de antígenos circulantes (Heska Solo Step?), logrando una prevalencia general de infección del 7,7%. Vezzani *et al* (22) en el 2011 contribuyeron a la comprensión de la epidemiología de *Dirofilaria immitis* en el hemisferio sur, con la tendencia inter-anual, que siguió al trabajo anterior (2006) de Vezzani *et al* (19) en el cual comunicaron el primer hallazgo de estadios inmaduros del parásito filárido en una población natural de mosquitos transmisores. Genchi *et al* (21) a su vez, contribuyeron en 2009 a esclarecer la influencia del clima en las infecciones en Europa, para mantenerse a tono con la creciente importancia asignado por organismos internacionales al cambio climático en la propagación mediante vectores de las enfermedades emergentes y re-emergentes.

Aproximadamente en 1990, MSDAgvet lanzó en los EE.UU. una ivermectina oral en formulaciones del 6 mcg/kg en comprimidos y posteriormente en un masticable y hasta un tópico. Le siguió su presentación en Argentina, Brasil y Uruguay, pero no se registra ningún trabajo de campo, tanto de eficacia como de resultados en el este polo de desarrollo, limitándose al extenso y prolongada tarea de prevalencia anterior, ya detallada. La crónica se incluye porque constituyó un enorme esfuerzo de logística, gran colaboración y movimiento de participantes, quizás sin antecedentes en una encuesta en medicina veterinaria en los últimos 50 años.

No obstante el éxito inicial de esta comercialización, con el respaldo de trabajos que marcan incrementos en las tasas de prevalencia en las provincias y áreas más afectadas, el uso indiscriminado y en dosis elevadas, tanto por veterinarios como por dueños de los animales de compañía, de las diversas formulaciones de ivermectina inyectable e incluso oral, indican estadísticamente y en diversos relevos que el empleo de las presentaciones orales específicas ha declinado notablemente, alegándose caídas en las tasas de prevalencia. Aducen los usuarios que la aplicación parenteral "*off label*" [uso no indicado en el marbete] de la Ivermectina inyectable para vacunos, combate eficazmente el estadio larval del gusano del corazón, junto a la sarna, la garrapata canina y los nematodos gastrointestinales. Según Labarthe y Guerrero, es factible(18) que el empleo hasta abusivo de la droga por vía parenteral elimine la infección larvaria, y de allí crear una menor fuente de infección para la población de dípteros transmisores. No obstante, es también cierto que las variaciones en las tasas de prevalencia pueden deberse a factores como la época del año por la mayor o menor abundancia de mosquitos transmisores, el medio o habitat favorable a los transmisores, el clima y hasta de la población canina encuestada, influyendo sin dudas el cuidado de los perros y su lugar de pernoctar

dentro o fuera de las casas, como también el mayor uso de repelentes. Por otra parte, en el XXIIIº Congreso Mundial de la WAAVP en Buenos Aires (agosto 2011), se destacó la creciente parasitación de garrapatas en caninos e infecciones por *Ehrlichia canis*, siendo de conocimiento común que para su control se emplean indiscriminadamente las tetraciclinas y sus derivados, que podría afectar el número de microfilarias de *D.immitis* circulantes, al impactar sobre la capacidad reproductiva del gusano.

[A pesar del anterior comentario, este autor se permite recomendar a los médicos veterinarios - al menos en provincias, ciudades y zonas con prevalencia significativa o simplemente comprobada la presencia del filárido - que sigan indicando a los propietarios el uso preventivo de la ivermectina oral en sus dos presentaciones, siguiendo las instrucciones del marbete. Por otra parte, sin llegar al empleo de antígenos específicos por su valor, la realización de periódicos tests de Knott en sangre, que son de suma utilidad y de costo insignificante, elevarán el nivel profesional del centro de atención y evitarán el triste espectáculo del canino enfermo alojando ejemplares del estadio adulto en el sistema circulatorio y el concomitante drama familiar, sobre todo de los niños que pierden su mascota activo, juguetón y compañero, por falta de prevención oportuna y diagnóstico periódico].

### **Ivermectina 1% inyectable p/p de Larga Acción.**

En 1992, comenzó la segunda etapa del desarrollo de la Ivermectina en Argentina y países vecinos, habiéndose relatado las secuencias de la primera parte en la anterior entrega. La presentación de la formulación modificada de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción comenzó en Biogénesis (luego Biogénesis Bagó, con laboratorios en Garín, Buenos Aires), con el proceso de síntesis de la ivermectina nacional, con producción en Spegazzini (Buenos Aires). La nueva formulación resultante y estudiado clínicamente a partir de 1997, fue el primero de las ivermectinas modificadas y fue acompañada con una etapa de intenso desarrollo. Durante varios años sucedieron los ensayos de farmacología, residuos y bioequivalencias, el reposicionamiento del concepto de Control Prolongado y numerosos ensayos críticos de eficacia frente a una variedad de endo y ectoparásitos, que fueron publicados en revistas nacionales e internacionales y presentados en muchísimos congresos, jornadas, simposios y encuentros tanto en Argentina como en el exterior. Constituyó la primera Ivermectina con patente del proceso de elaboración (Biogénesis Bagó) en los EEUU, Sudáfrica, Nueva Zelanda y la Comunidad Europea.

Es interesante remarcar su Larga Acción, que si bien existía con los bencimidazoles ante los nematodos gastrointestinales, carecía de gran impacto en la elección de

uso por medirse en días. Con la irrupción de las lactonas macrocíclicas adquirió un nuevo valor, ya se contabilizaba en semanas, que para muchos creó argumentos valederos para la selección de la droga. No obstante, más que la importancia de este Control Prolongado en sí, nunca debió haberse dejado de tener en perspectiva que cada endectocida posee un rango de parásitos blancos distintos, o con diferente grado de eficacia. La igualdad absoluta entre las lactonas macrocíclicas no existe, y es función del veterinario asesorar debidamente al usuario, librado de cualquier preferencia personal ajena al tema en mano. Para ayudar a la comprensión de los trabajos, el Control Prolongado y los estudios y evaluaciones que originó se han apartado en un módulo separado y tratado posteriormente.

Siguiendo entonces en el sendero elegido con la secuencia de trabajos y conferencias clasificados por año (ver 1ª Parte, 1981-1991), corresponde señalar que en 1992 Bulman(1) disertó en la Iª Jornada de Ganadería Bovina de la Asociación Argentina de Criadores de Limousin, en Jesús María (Córdoba), actualizando los conocimientos del uso de endectocidas, y el mismo año Eddi *et al* (2) del INTA Castelar, renovaron los estudios de productividad a campo, con Abamectina en terneros.

En 1993, Rossanigo y Silva Colomer(3) publicaron sus hallazgos referentes a la producción y estrategias de control parasitario en cabras, incluyendo el uso de Ivermectina parenteral. Anziani y Lorefice(4) iniciaron una serie de ensayos del uso de Ivermectina en la prevención de miasis cutánea (*Cochliomyia hominivorax*), mientras Homse *et al* (5) detallaron la epidemiología y control de parásitos gastrointestinales en ganado de invernada, en General Villegas (Bs.As.)

Tolosa *et al*(5) de la Facultad de Veterinaria de la UNRC (Río Cuarto, Cdba.), realizaron un estudio crítico comparativo mediante necropsias, de la eficacia de dos formulaciones orales, moxidectin en gel e ivermectina en pasta, en equinos con infestación natural de *Gasterophilus* spp, trabajo que presentaron en el VIIº Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias realizado en Buenos Aires a fines de 1994. Ese mismo año, Marcelo Bulman (h)(6) en plena parición de dos rodeos de Hereford 3/8 Brahman en la Eª Itá-Caabó en Mercedes (Corrientes), sumando más de 100 cabezas, comparó la eficacia de la formulación original de Ivermectina y Moxidectin por vía parenteral en la prevención y curación de infestaciones naturales de miasis umbilical en terneros recién nacidos, con seguimiento diario durante 4 semanas.

En 1995 el Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA)(7) autorizó mediante la Resolución 258/95 el registro de los endectocidas genéricos pero siempre cumpliendo con la aprobación previa como antisárnico, medida para la cual la

industria veterinaria argentina venía bregando hace mucho. Con esta medida se evitó el registro relativamente simple frente a los parásitos internos, obviando el ensayo oficial ante *Psoroptes ovis*, en la suposición que una vez en el mercado el antihelmíntico sería empleado por los productores como antisárnico.

También en 1995, en el marco del concurrido VII<sup>o</sup> Congreso Argentino de Microbiología, en Buenos Aires, Bulman(9) disertó sobre la ura y las larvas intracutáneas de la zoonosis tropical. Ya en 1996, Anziani *et al*(10) publicaron en los Anales de la Academia de Ciencia de Nueva York (EEUU), sus conclusiones sobre la actividad larvicida de abamectina frente a la miasis cavitaria en bovinos, mientras Buffarini y Homse(11) del INTA, recordaron el efecto de la parásitos gastrointestinales en terneros de sobreño en la zona de invernada del NO de Buenos Aires.

En 1996 se registraron otros tres trabajos. Bulman(12) fue invitado por el Instituto de Estudios Avanzados de Venezuela a la II<sup>a</sup> Jornada de Actualización en Medicina Veterinaria, para disertar sobre la patogenia y control de los principales parásitos de los equinos, especie donde la Ivermectina y el moxidectin habían logrado interesantes nichos de uso. En el PANVET XV<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Ciencias Veterinarias) realizado en Campo Grande (Brasil), Tolosa *et al*(13) llevaron su trabajo anterior comparativo de dos endectocidas orales frente a *Gasterophilus spp*(5) y Mancebo *et al*(14) su estudio de los mismos endectocidas frente a las microfilarias de *Onchocerca cervicalis*.

La evidente disminución de eficacia de la cipermetrina en baños de inmersión frente a la garrapata *Boophilus microplus* (Can.) en la lucha oficial en Corrientes, hizo que se evaluara la estabilidad y acción garrapaticida de la alfacipermetrina al 5% en baño de inmersión, que en los ensayos de Muñoz Cobeñas *et al*(8) dieron resultados satisfactorios en 1995. No obstante, a menos de 6 meses de uso, Caracostantógolo *et al* (Veterinaria Argentina, XIII, 128, 1996) determinaron en Paso de los Libres (Corrientes) la primera población de garrapatas altamente resistente al piretroide sintético. Con anterioridad los órgano-fosforados habían sido desplazados por múltiples casos de resistencia (cepas G, 22, Santo Tomé, entre otras, individualizadas en la Provincia de Corrientes por Bulman con niveles de resistencia medidos por Grillo-Torrado *et al* y posteriormente por Pérez Arrieta *et al* en el CICV (INTA, Castelar), y confirmados en Bayer AG en Alemania), en 1995/1996 el hallazgo de una nueva droga antiparasitaria se había transformado en una urgencia fundamental para continuar con éxito la lucha sistemática oficial. La creación de cepas resistentes no era una sorpresa, los baños de inmersión se repetían cada 21 días.

Como consecuencia de lo anterior y absoluta prioridad, en el mismo comienzo de los trabajos clínicos de eficacia en 1996 de la nueva formulación modificada de ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción, D'Agostino *et al*(17) estudiaron (en dos ensayos) la eficacia frente a *Boophilus microplus* en vaquillonas estabuladas y con alta infestación experimental, en el Lazareto Nacional de Cambá Punta (Corrientes), trabajo que fue publicado en Veterinaria Argentina en 1997. El mismo informe fue presentado en el Xº Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y Iº Seminario de Parasitología Veterinaria de países del Mercosur(18), en Itapema (Santa Catarina, Brasil), y ese mismo año fue publicado en la Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria(19).

En 1997, Bulman(15,16) publicó en Veterinaria Argentina su detallada monografía sobre los principales parásitos de los equinos y los progresos registrados en su investigación, donde los endectocidas en el mercado alcanzaran un rol preponderante en el control.

Ese mismo año se sumaron dos trabajos, el primero de Tolosa *et al*(20) de la eficacia de moxidectin gel e ivermectina pasta en equinos, ambas formulaciones orales, frente a nematodos gastrointestinales y las larvas de las miasis gástricas, presentada en las IVº Jornadas Científicas-Técnicas de la Facultad de Agr. y Veterinaria de la UNRC (Río Cuarto, Córdoba). El segundo fue la publicación en Veterinary Parasitology, de Mancebo *et al* (22), de la comparación de las dos formulaciones orales frente a las microfilarias de *Onchocerca cervicalis* en equinos.

Durante 1997, se sucedieron una serie de trabajos de eficacia realizados por profesionales del Departamento de Investigación y Desarrollo de Biogénesis, que fueron necesarios para completar la carpeta de *raw-data* ante el SENASA para el registro de la nueva formulación de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción, pero que quedaron inéditas. En los archivos del laboratorio se pudo rescatar a dos, ambos de evaluación de eficacia frente a la miasis en terneros post-castración, realizadas en las Eª El Rincón del Chañar y San Rafael en el Departamento de Curuzú-Cuatiá (Corrientes)(21, 21 bis). Ese mismo año, Lamberti *et al* (23) presentaron en el Xº Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y Iº de Países del Mercosur, en Itapema (Santa Catarina, Brasil), su trabajo de evaluación de la nueva formulación frente a la sarna bovina (*Psoroptes ovis var bovis*).

El año 1998 marcó una vorágine de trabajos publicados con relación a la ivermectina modificada al 1% p/p inyectable. Gómez Blanco *et al* (24) señalaron su eficacia en un riguroso ensayo de aprobación oficial del SENASA frente a

*Psoroptes ovis* de los ovinos. Roberts *et al* (25) hicieron lo mismo frente a *Melophagus ovinus* en un establecimiento cercano a San Carlos de Bariloche (Río Negro). Guglielmone *et al* (26) evaluaron su control de infestaciones naturales del estadio adulto hematófago de la Mosca de los Cuernos *Haematobia irritans* (L.1758) en la zona de Rafaela (Santa Fe) y Mancebo *et al* (29) ante el mismo díptero en dos ensayos con infestación controlada en ganado encerrado en boxes especiales, en el CEDIVEF en Formosa. En Corrientes y Misiones, Quiroz *et al* (28) evaluaron la eficacia a campo frente a *Dermatobia hominis* (Linné, 1781) en terneros con infestación natural. Los 5 trabajos (24, 25, 26, 28 y 29) fueron publicados en Veterinaria Argentina.

Lamberti y Bulman(27) en PRESENCIA, la revista del INTA del Centro Regional Norte, San Carlos de Bariloche (RN), publicaron un trabajo comprensivo de divulgación en el medio rural de explotación lanera, sobre la eficacia de la formulación en el control de sarna y melófago, con una única dosis de 300 mcg/kg.

[El logro de control con una sola dosis es de primordial importancia en la Patagonia, donde el encierre para cumplir el 2º tratamiento tradicional y necesaria a los 10 días para la sarna y el melófago, tanto con Ivermectina como con los baños de inmersión, se torna engorroso y poco factible de éxito, principalmente por razones de la recolección a campo y la escasa alimentación disponible en los corrales de encierre, con animales no acostumbrados a consumir forraje en fardos. La perseverancia de la sarna en la Patagonia se debía principalmente a este factor, el tratamiento anual único, ya que a lo largo de la pre-cordillera solo ocasionalmente se alcanzaba a aplicar el segundo tratamiento a los 10-14 días, cuando además las bajas temperaturas llegaban a ser decisivas en ganado débil].

Siguió luego la presencia argentina en el Congreso Panamericano de Veterinaria (PANVET XVI<sup>o</sup>), en Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), exponiendo en posters los trabajos de eficacia de la nueva formulación al 1% de Larga Acción de Guglielmone *et al* (30) frente a *Haematobia irritans* (L.1758) en infestaciones naturales en Santa Fe y ante el mismo ectoparásito de Mancebo *et al* (31) en dos ensayos controlados en el laboratorio del CEDIVEF en Formosa; de Gómez Blanco *et al* (32) en una única dosis de 300 mcg/kg frente a la sarna ovina *Psoroptes ovis*; de Roberts *et al* (33) frente a *Melophagus ovinus* (L.1758) en ovinos en la Patagonia, y finalmente de Quiroz *et al* (34) frente a *Dermatobia hominis* (L.1781) o ura, en terneros en dos ensayos de campo en el norte de la Mesopotamia Argentina.

En febrero/marzo de 1998, el Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) diagnosticó un extenso brote de sarna ovina en Tierra del Fuego en la frontera seca con Chile, país de donde ingresó a la Argentina, y alcanzó a comprender 3

establecimientos con una población de 115.800 ovinos, sumándose luego otro lindero por precaución.. La tasa de ataque en los tres primeros fue del 1.35, 0.01 y 0.08%, respectivamente. La isla en su mitad argentina, se había mantenida libre de esta enfermedad parasitaria desde 1932. Se adoptaron rápidamente estrictas medidas sanitarias y de manejo, supervisando SENASA el tratamiento único con la formulación de ivermectina al 1% p/p inyectable subcutánea LA, en una única dosis de 300 mcg/kg(24,32). En agosto de 1998, aproximadamente seis meses más tarde, SENASA comunicó oficialmente que la citada provincia recuperó su anterior condición sanitaria de Zona Libre de Sarna Ovina. Elordi *et al*(35) publicaron el trabajo en Veterinaria Argentina en diciembre. Constituye el presente relato un modesto homenaje y grato recuerdo de un excelente veterinario, amigo, escritor y formador de gente, Otto Mathias Hinsch, a quien le fue asignado supervisar la inmensa y tediosa tarea en Tierra del Fuego desde su inicio.

[Es interesante remarcar que cuando una enfermedad permanece ausente por erradicación durante un extendido período, en este episodio casi 66 largos años, los productores y el personal de campo que le toca vivir la reinfestación pertenece a una nueva generación, que nunca observó los síntomas ni animales enfermos, y en el caso de sarna, le son desconocidos salvo cuando los mismos se intensifican y sobreviene entre otros, abundante rascado y caída de mechones. Este fue parte del problema en Tierra del Fuego, como también en un anterior brote ubicada a 100 km al norte de Río Gallegos (Santa Cruz), a mediados de la década del 80. Ante el desconocimiento de la presentación clínica de la enfermedad por parte del productor en general, la presentación de un foco por traslado de lanares enfermos desde otra zona o país, constituye un enorme riesgo sanitario, pudiendo adquirir características de difusión explosiva. La permanente actualización técnica de los productores y su personal en estos casos, es elemental y de enorme valor].

Apartándose un poco del sendero de este compendio, en 1998 Cicchino *et al* (36) identificaron por primera vez el piojo picador *Microthoracius mazzai* (Phiraptera:Anoplura) en alpacas en muestras remitidas desde Perú, siendo publicado en el Journal of Medical Entomology con numerosas fotografías en SEM. El trabajo incluyó información referente al control antiparasitario con endectocidas.

Bulman *et al* (37) ya en 1999, publicaron en Veterinaria Argentina un compendio de la eficacia de la nueva formulación modificada al 1% de ivermectina frente al estadio adulto de *Haematobia irritans*. Ambrústolo *et al* (38) recopilaron y publicaron los resultados de 5 ensayos de eficacia antihelmíntica y ganancia de peso en terneros de destete en la Pampa Húmeda (Buenos Aires), mientras Lombardero *et al*(39) de la FCV (UNNE), siempre en la misma revista científica argentina, señalaron sus observaciones de eficacia comparativa de ivermectina y doramectina

en la miasis post-castración de terneros en Corrientes.

En la XV<sup>o</sup> Conferencia Mundial de la WAAVP 1999, en Copenhague (Dinamarca), Bulman *et al* (40) resumieron sus conceptos sobre el presente y futuro del control de la Mosca de los Cuernos en Argentina, trabajo que luego fue publicado en THERIOS (Buenos Aires)(41). Ese mismo año, Bulman dio su enfoque de la lucha contra la garrapata y la necesidad de un cambio de actitud, que publicó CAPROVE(42), la revista oficial de la Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios, al igual que SÍNTESIS de Noticias Veterinarias(43), la Revista Oficial del Consejo Profesional de Médicos Veterinarios.

Ya a comienzos del 2000, Lombardero *et al*(44) relataron en Veterinaria Argentina sus observaciones de la eficacia de Ivermectina y Doramectina frente a la ura en bovinos adultos con infestación natural, en el sur de Misiones. Anziani *et al*(45) estudiaron el efecto simultáneo de los garrapaticidas en uso sobre los huevos y larvas de la "bichera" producida por el díptero *Cochliomyia hominivorax*, que expusieron en el XXI<sup>o</sup> Congreso Mundial de Buiatría en Punta del Este (Uruguay). En el mismo Congreso Mundial, Bulman *et al*(60) hicieron conocer las perspectivas de la lucha contra *Haematobia irritans*, y en un segundo trabajo, Bulman *et al* (61) expusieron nuevamente sobre la eficacia de la formulación modificada de Ivermectina parenteral frente a la garrapata común del vacuno.

En Veterinaria Argentina (Buenos Aires), Mancebo *et al*(46) publicaron el resultado de sus estudios sobre la acción de la ivermectina 1% p/p inyectable aplicado por vía intramuscular en equinos frente a las microfilarias de *Onchocerca cervicalis*, especie que tradicionalmente presenta dificultades terapéuticas por infecciones arrastradas desde la piel con la introducción de la aguja por vía subcutánea. En THERIOS (Buenos Aires) a su vez, Bulman(47) publicó como opción válida el empleo de Ivermectina 1% p/p de Larga Acción en el control de la garrapata común del vacuno, trabajo(51) que también fue presentado en las IX<sup>o</sup> Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria (Tandil 2000). En las mismas Jornadas junto al trabajo anterior, Bulman *et al*(50) expusieron la eficacia de la nueva formulación frente al estadio adulto de *Haematobia irritans*, y en el mismo evento, y Lamberti *et al* (53) informaron del control de la sarna común ovina. En Perú, Ramos Acuña *et al* (48) describieron en Veterinaria Argentina el control de la sarna sarcóptica (*Sarcoptes scabiei var aucheniae*) en alpacas *Lama pacos* criadas a 4.600 m de altura SNM. La producción de esta especie, junto a la vicuña, adquiere en el país andino una gran importancia económica industrial.

En la XVI<sup>o</sup> Reunión Latinoamericana de Producción Animal y III<sup>o</sup> Congreso Uruguayo de Producción Animal, en Montevideo (Uruguay), Bulman *et al* (49)

insistieron nuevamente en la importancia del control del estadio adulto hematófago de *Haematobia irritans*, con la Ivermectina 1% p/p de Larga acción, ante la franca disminución de la efectividad de la cipermetrina en pour-on y las repetidas comunicaciones de resistencia del díptero. En THERIOS (Buenos Aires), Bulman *et al* (52) dieron la misma explicación y la eficacia ante *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (C.) por la creación de resistencia de la garrapata frente a la cipermetrina en baños de inmersión. La opción de uso de ivermectina fue nuevamente motivo de una conferencia comprensiva en una Jornada de Trabajo, organizada por el Colegio de Médicos Veterinarios de Entre Ríos, en Paraná(54).

Bulman *et al* (55), Bulman *et al* (56) y Mancebo *et al* (57) en las XXI<sup>o</sup> Sesiones de Comunicaciones Científicas (80<sup>o</sup> Aniversario de la FCV, UNNE, Corrientes) en julio del 2000, expusieron sobre el control de la garrapata, la Mosca de los Cuernos y *Onchocerca cervicalis*, junto a parásitos gastrointestinales en equinos, en este caso por vía intramuscular, respectivamente, empleando la nueva formulación de Ivermectina al 1% de Larga Acción.

En Buenos Aires, en el III<sup>o</sup> Encuentro de Médicos Veterinarios de Pequeños Rumiantes del Cono Sur y I<sup>o</sup> Congreso Argentino de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos, realizado en el aula magna de la Facultad de Veterinaria de la UBA, Mancebo *et al* (58) señalaron la acción de la formulación modificada en la sarna de la oreja de los caprinos (*Psoroptes cuniculi*, Delafond 1859) en un trabajo a campo en pequeños hatos de los pueblos originarios nómades en el oeste de Formosa. En el mismo Encuentro y Congreso, Bulman(59) en calidad de conferencista invitado, expuso sobre las bondades de esta Ivermectina de Larga Acción frente a tres ectoparásitos, la sarna *Psoroptes ovis* en ovinos, la sarna *Sarcoptes scabiei var. aucheniae* en alpacas (*Lama pacos*), y la sarna de la oreja *Psoroptes cuniculi* en caprinos.

También en el 2000, Mancebo *et al*(62) en el foro del Congreso AAVEA (Asociación Argentina de Veterinarios de Equinos), realizado en el Hipódromo de San Isidro, presentaron en un poster y cambiaron opiniones y experiencias con los asistentes sobre el uso intramuscular de la nueva formulación. Ese mismo año, en las III<sup>a</sup> Jornadas de Ciencia y Técnica de la Facultad de Ciencias Naturales (UNDeFormosa), Mancebo *et al*(63) dieron una nueva comunicación sobre la eficacia de la Ivermectina ante la sarna de la oreja, diagnosticada en caprinos del oeste de aquella provincia.

En el Premio Anual AAPAVET Rioplatense del 2000, fue premiada la extensa Monografía de Mancebo, Monzón y Bulman, que cubrió la detallada historia de *Haematobia irritans* en los 10 años desde su ingreso a la Argentina al sur de

Misiones, por las fronteras con Brasil y Paraguay, a fines de 1991, para extenderse en menos de una década a casi toda el país, incluyendo el norte y centro de la Patagonia. La monografía fue luego publicada en toda su extensión en tres entregas en Veterinaria Argentina(64, 65, 66).

Al IV<sup>o</sup> Congreso Brasileiro de Buiatría, en Campo Grande (Brasil) en el 2001, la formulación de Ivermectina al 1% p/p modificada de Larga Acción fue presentada en tres trabajos: Bulman *et al* (67) sobre la eficacia frente a *Dermatobia hominis*; Bulman *et al* (68) detallaron la eficacia frente a *Haematobia irritans* medida sobre vacunos con infestación controlada en boxes, en el CEDIVEF (Centro de Diagnóstico e Investigaciones Veterinarias Formosa), y finalmente Bulman *et al* (69) dieron a conocer nuevos datos y experiencias en el control de *Rhipicephalus microplus*.

Rossanigo, del INTA San Luis(70) publicó en Forrajes y Granos, una nota sobre implantes y antiparasitarios en la recría y terminación en novillos en praderas. Bulman y Lamberti(71) dijeron presente en la XVIII<sup>o</sup> Conferencia de la WAAVP en Stresa (Italia), haciendo una nueva evaluación de los cambios en la lucha contra la garrapata *Rhipicephalus microplus* en Argentina. A fines de 1999, la suspensión de la lucha sistemática y progresiva aduciendo razones económicas dejó al descubierto una lucha desgastada y con pocos elementos de control. La eliminación de prácticamente 600 agentes paratécnicos solamente en Corrientes, causó un fuerte impacto en el efectivo mantenimiento de la línea divisoria entre la zona "sucia" al norte y la considerada "limpia" al sur, y el número de tropas infestadas en zonas "indemnes" en Santa Fe, Entre Ríos, Buenos Aires y La Pampa alcanzó niveles alarmantes en escasos meses. El tema fue también abordado por Bulman(72) en una Jornada de Actualización Técnica (garrapata, tristeza y control) en la Sociedad Rural de Goya (Corrientes), organizada por la Agencia del INTA y la fuerte entidad rural.

Para completar el año 2001, Bulman(73) disertó por invitación en al V<sup>o</sup> Congreso Chileno de Buiatría, en Puerto Varas (Chile), para enfocar el tema del control integrado de la Mosca de los Cuernos, país en ese entonces aún libre de la infestación por el perjudicial díptero.

El año siguiente 2002, un trabajo buscando un nuevo método de control de *Melophagus ovinus* reveló la inquietud de los productores laneros patagónicos, quienes consideraban engorrosa la administración parenteral de la única dosis de 300 mcg/kg de Ivermectina 1%, además de costoso por el bajo precio de la lana. Ham *et al*(74) describieron así en la V<sup>a</sup> Conferencia Mundial de Merino en Budapest (Hungría), y luego en las XXX<sup>o</sup> Jornadas Uruguayas de Buiatría y IX<sup>o</sup>

Latinoamericano en Paysandú (RO del Uruguay)(75), luego de detallados ensayos de puesta a punto del método en Escobar (Bs.Aires), el control de la falsa garrapata logrado en dos establecimientos rurales de la Patagonia Argentina empleando una aspersión aplicada con alta presión de una emulsión homogénea de un órgano-fosforado y un piretroide sintético. El estudio incluyó la determinación de residuos totales en muestras de lana tomadas en la pre-esquila, nueve meses postratamiento. Para mayor difusión, los mismos autores también llevaron el trabajo en poster al XXI<sup>o</sup> Congreso Brasileiro de Parasitología Veterinaria, en Río de Janeiro (Brasil)(76).

En este último Congreso, se incluyó el trabajo realizado en Bagé, en el sur de Brasil, de Alves-Branco *et al*(77) referente a la eficacia de la fórmula modificada de Ivermectina al 1,13% (concentración expresada en p/v) frente a *Rhipicephalus microplus*. Ya en 2002, AAPAVET organizó la I<sup>a</sup> Jornadas de Actualización en Sanidad Animal del Nordeste Argentino, realizada en el Hotel Yacyretá (Ituzaingó, Corrientes), donde se presentó una puesta al día en el control de la Mosca de los Cuernos y la Ura (78, 79). Eddi *et al*(80) hicieron una revisión del empleo de las Lactonas Macroclínicas en la terapia antiparasitaria en América del Sur, y la publicaron en una revista especializada en el tema de los EEUU. En el 2003, se editó en la revista VETERINARIA de la UNNE (Corrientes) un nuevo trabajo de Alvarez *et al* (81) de la Cátedra de Parasitología, sobre la eficacia de la Ivermectina 1% de Larga Acción frente a nematodos gastrointestinales en caprinos. En el año 2004, Rossanigo *et al*(82) informaron de la eficacia comparativa de tres antiparasitarios frente a las larvas del díptero *Oestrus ovis* en cabras puntanas.

Ya en el 2006 se hacía evidente la marcada reducción de trabajos de desarrollo, surgiendo sí varios en el rubro de resistencia, que serán enumeradas en el módulo correspondiente. Sin embargo, en ese año se presentaron nuevas comunicaciones en el desarrollo de la formulación modificada de Ivermectina al 3,15%, que serán consideradas en el módulo de esta 2<sup>a</sup> Parte del trabajo. Ese año Anziani(83) en la 1<sup>a</sup> Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, organizada en Corrientes por AAPAVET y la FCV (UNNE), presentó su trabajo considerando la epidemiología y el control de *Cochliomyia hominivorax*. En la misma Jornada, Romano(84) expuso sobre la "ura" y actualizó los conocimientos sobre su control. En el 2009, Buffarini(85) en una publicación del INTA (Centro Regional Buenos Aires Norte), evaluó la eficacia de una estrategia de control antiparasitario con mínimo uso de drogas.

### **Eprinomectina.**

La eprinomectina es una lactona macroclínica del grupo abamectina. Fue casi exclusivamente desarrollado en los EEUU, encontrando solamente dos trabajos de

desarrollo en Argentina. Posee Marca Registrada de MSD y se presenta en una formulación pour-on al 0,5%, aunque existió también una presentación inyectable al 5%. Su beneficio es que a diferencia de la Ivermectina y otras lactonas macrocíclicas, no posee período de restricción prefaena ni de descarte de la leche en animales en ordeño.

En 2005, Aguirre *et al* (1) publicaron en *Veterinary Parasitology* una evaluación de la eficacia de la eprinomectina pour-on frente a la garrapata *Rhipicephalus microplus* en vacunos. En 2009, Lifschitz *et al* (2) presentaron un estudio comparativo entre ivermectina y eprinomectina frente a *Amblyomma parvum* (Acarina: Ixodidae) en caprinos.

Merial (Argentina) dispone de un folleto explicativo de las características y el uso de esta lactona macrocíclica, a disposición de los interesados.

### **Formulación de Ivermectina al 3,15%.**

Las primeras formulaciones modificadas de Ivermectina al 3,15% en el mercado se registraron en 1996, siendo de los laboratorios MSDAgvet y Over. No obstante recién en el año 2006 hay constancia que la industria, para afirmar esta formulación de Ivermectina, publicó trabajos de ganancia de peso (en corderos) y eficacia frente a internos y a determinados ectoparásitos. Para algunos especialistas, una iniciativa signada desde el inicio sólo por el éxito parcial, ya que en principio la resistencia parasitaria a la droga que se avecinaba y en ciertas áreas ya más que una simple insinuación, no se modificaría sustancialmente por una modificación de la concentración, o en el mejor de los casos la eficacia resultaría solamente temporaria.

Se registran solo cinco trabajos en Argentina. Turic *et al* (1) informaron de la ganancia de peso en corderos parasitados con *Melophagus ovinus*, tratados con la formulación de Ivermectina al 3,15% inyectable, y otra correspondiente más al módulo de Farmacología del presente trabajo, de Lifschitz *et al*(5) quienes realizaron una evaluación farmacocinética y de eficacia clínica, que fue publicado en *Veterinary Parasitology*.

El trabajo de Turic *et al*(1) se presentó junto a otros tres estudios clínicos a campo de Barbour Scott, realizadas en Brasil, como trabajos libres en la Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, realizada el 1º de setiembre 2006 en

Corrientes, organizada por AAPAVET (Asociación Argentina de Parasitología Veterinaria) y la FCV (UNNE). El autor brasileño en sus tres trabajos informó de la eficacia de la nueva formulación en ensayos de campo frente a *Rhipicephalus microplus*(2), *Dermatobia hominis*(3) y parásitos gastrointestinales(4), en vacunos. Significativamente, en ninguno de los ensayos clínicos menciona haber medido la eficacia frente a poblaciones de parásitos con resistencia conocida a la ivermectina.

### **Farmacología y Terapéutica.**

Los estudios farmacológicos y de terapéutica cobran en los productos nuevos, un significado especial, y son fundamentales tanto para el laboratorio durante el desarrollo, ya que revelan aspectos que de otra manera permanecerían ocultos, como para el servicio oficial de registro. En buena parte son largos y tediosos y muchos de elevado costo. El presente módulo rescata 20 trabajos realizados durante la 2ª Parte del presente compendio.

En 1993, Sánchez y Lanusse(1) publicaron en la Revista de Medicina Veterinaria un compendio de la farmacología de las avermectinas, y en 1994 Lanusse(2), detalló en Chile los varios factores que afectan la biodisponibilidad plasmática de los fármacos antihelmínticos en rumiantes. Al año siguiente, Alvarez *et al* (3) discernaron entre el tipo de alimentación y la biodisponibilidad de los antihelmínticos administrados a rumiantes y porcinos. El tema no era nuevo, y ya había sido considerado importante en la era de los bencimidazoles. También en 1995, Lanusse(4) en la Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria, realizó una nueva entrega sobre el comportamiento farmacocinético y la eficacia clínica de las drogas frente a los parásitos gastrointestinales.

En 1997, la inclusión en el mercado de la Ivermectina, la Doramectina y el Moxidectin, dio lugar a dos nuevos trabajos de Lanusse *et al* (5, 6) referente a la distribución plasmática comparativa de estas Lactonas Macroclínicas en los tejidos de localización parasitaria en vacunos.

La farmacología de la nueva formulación de Ivermectina modificada 1% p/p inyectable de Acción Prolongada fue analizada por Errecalde *et al*(7) en 1998, en la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata (UNLP), y al año siguiente, Lifschitz *et al*(8) en la UNICEN de Tandil, observaron las bioequivalencias de formulaciones de Ivermectina en porcinos y vacunos.

Lifschitz *et al* (9) en 1999, estudiaron la farmacocinética de Ivermectina luego de la aplicación parenteral subcutánea e intramuscular, de una formulación experimental con base oleosa. Este trabajo revela el constante interés de la industria de buscar con innovaciones conservar o mejorar la eficacia de la droga. En 1999 también, en

oportunidad de la realización de la XV<sup>o</sup> Conferencia Mundial de la WAAVP en Copenhagen (Dinamarca), Lamberti *et al*(10) llevaron a consideración de los especialistas de todo el mundo, una puesta al día de la farmacocinética y eficacia de la nueva formulación modificada de Ivermectina 1% p/p inyectable de Acción Prolongada.

En el 2000, Errecalde *et al*(11) enfocaron un tema interesante de larga data, dilucidar las concentraciones de Abamectina en el plasma de los vacunos tratados, y las medibles en las garrapatas, sus huevos y neolarvas, trabajo que mereció su publicación en el Journal of Veterinary Pharmacology & Therapeutics. A su vez, Lanusse(12) presentó por invitación en una Sesión Especial ante la Asociación Europea de Farmacología y Toxicología, una monografía abordando el tema de la farmacología comparada de los compuestos endectocidas en rumiantes.

El grupo de estudio de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP)(13), en el 2001, estudió la farmacología de la Ivermectina en equinos, a requerimiento de las autoridades de registro, por el frecuente destino de la carne de solípedos a consumo. Lamberti *et al* (14) presentaron en la IX<sup>o</sup> Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIV<sup>o</sup> Nacionales (Tandil 2000), un resumen de la farmacocinética y eficacia de la Ivermectina 1% de Larga Acción.

Errecalde CA, de la Facultad de Agronomía y Veterinaria de la Universidad Nacional de Río Cuarto (Córdoba), en el 2002, fue distinguido por su trabajo sobre la quimioresistencia en los Ectoparásitos y su naturaleza y control, en el Premio Anual 2002 Ríoplatense "Dr. Oscar J. Lombardero", organizado por la Asociación Argentina de Parasitología Veterinaria, AAPAVET.

El tema de residuos en leche bovina de las Lactonas Macroclílicas y su impacto sobre la fermentación ácida fue estudiado por Imperiales *et al* (16) en el 2002; la reducción comparativa de residuos de Ivermectina y moxidectin en leche ovina tras la aplicación subcutánea u oral por Imperiales *et al*(17) y nuevamente Imperiales *et al*(18) también en leche ovina, evaluaron la excreción de droga y su impacto en la elaboración de quesos.

Lifschitz *et al* (19) en el 2004, dieron a conocer en Veterinary Parasitology su evaluación farmacocinética de 4 formulaciones genéricas de ivermectina en terneros, y finalmente, ya en 2009, Lifschitz *et al* (20) , la caracterización *in-vitro* e *in-vivo* de la interacción farmacológica del uso clínico de Ivermectina y Triclabendazole, en el control de *Fasciola hepatica* en la Patagonia.

### **Impacto Ambiental.**

Desde los orígenes de la ivermectina se conocía el potencial Impacto Ambiental proveniente de su uso. Un análisis detallado del efecto de la nueva droga en el ambiente fue una componente integral del programa general de su desarrollo como droga antiparasitaria de los animales domésticos. Se realizaron estudios analíticos para determinar si el empleo de la ivermectina en los animales acarrearía efectos perjudiciales o indeseables en el medio. Estudios adicionales investigaron el efecto de la droga sobre una variedad de organismos importantes (Halley *et al*(1), 1989)

Cuando es empleado en animales domésticos, aproximadamente el 98% de la droga ingresa en el ambiente como resultado de la excreción en la materia fecal, y solo el 2% en la orina, sin mayores variantes según la vía de aplicación o la especie. La degradación vida-media de la ivermectina en la tierra o en la mezcla materia fecal-tierra, se demostró que se encuentra en un rango entre 91 y 217 días en el invierno y 7 y 14 días en el verano(1)

El efecto sobre la fauna perjudicial existente en material fecal animal excretada en la tierra, ya era conocida y considerada hallarse entre las virtudes de la lactona macrocíclica(2), no obstante afectar a las formas en crecimiento de los escarabajos. Los estudios para llegar a esta aseveración se hicieron a dosis únicas o dobles. Las larvas de escarabajos estercoleros, como *Ontophagus gazella* y *Ontophagus binodis*, de origen afro-asiática, fueron estudiadas en Australia, donde la ivermectina detenía el desarrollo larval durante 21 días, y la abamectina durante 28, en los depósitos de materia fecal excretada de vacunos con una sola dosis de 200 mcg/kg ó 300 mcg/kg. Los ejemplares adultos no sufrían ningún impacto y continuaban con su actividad habitual. La otra preocupación con el empleo de Ivermectina y Abamectina era la no-degradación de la torta fecal de animales tratados, como efecto de la ausencia o menor presencia de fauna en la misma, principalmente escarabajos y lombrices de tierra. En general las tortas fecales de animales no-tratados se desintegraba totalmente en 40 días, mientras las de animales tratados tendían a permanecer inalteradas y endurecidas durante aproximadamente 100 días(2), variando según la estación del año, siendo peor en el verano y en clima tropical. En la Argentina se hicieron muchas observaciones en este aspecto en la EEAA del INTA en Balcarce, pero permanecieron inéditas.

Desde los años 60, tanto la CSIRO en Australia como la USDA en los EEUU fomentaron la importación de especies afro-asiáticas de escarabajos estercoleros, en un intento de degradar la materia fecal rápidamente e impedir en parte el desarrollo de dípteros perjudiciales como *Haematobia irritans* y su subespecie

*Haematobia irritans exigua* (conocida como búffalo-fly), como también *Musca autumnalis* ( o face-fly). Según Roncalli(2) en su trabajo, con citas de otros autores, entre 1969 y 1989 en Australia se introdujeron 41 especies de escarabajos estercoleros, de los cuales 21 lograron establecerse. En el mismo período en EEUU, 6 especies fueron introducidas y que aparentemente se adaptaron a las condiciones climáticas y multiplicaron satisfactoriamente. No obstante, las evaluaciones del proyecto de control de las moscas perjudiciales en ambos países a mediados de los 80 fueron desalentadoras y llevaron a su abandono, al menos del programa de la USDA (Departamento de Agricultura) en los EEUU, en 1987.

En 1994, en Argentina, Bulman *et al*(3) retomaron esta línea de estudio y evaluación del impacto ambiental, comparando principalmente la Ivermectina frente a Moxidectin, al que se atribuía entre sus virtudes ser menos agresivo frente a la microfauna coprófaga, en especial sobre los escarabajos estercoleros, con especial referencia a *Coleoptera-Scarabaeidae*. Un dato interesante: a pesar de la aseveración del abandono en 1987 del proyecto de introducción de escarabajos por la USDA, por la poca acción de éstas en el control de las larvas de dípteros, citado por Roncalli(2), dos de los co-autores de este primer trabajo sobre el tema, presentado en el VIIº Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias, en Buenos Aires, eran técnicos de la USDA trabajando temporariamente en Argentina con la misión específica de hallar nuevas especies, lograr su multiplicación en cautiverio, y luego enviarlas a los EEUU para introducirlas en la flora existente, y así incrementar el número de especies foráneas que se adaptaron a su nuevo hábitat y eventualmente sirvieran para reducir la población larvaria de dípteros en la materia fecal. Este primer trabajo fue muy detallado, y explicó la vida y las costumbres de los escarabajos para alimentar a sus larvas, el valor del tratamiento con endectocidas, el uso de potreros con alambrado eléctrico de pastoreo rotativo diario y semanal, y la rotura de las tortas en lugares de acumulación de éstas, como en los dormideros y lugares más altos generalmente cercanos a las tranqueras, especialment en zonas tropicales y subtropicales, empleando cadenas tiradas por un tractor. Siguiendo con la idea y con la reducción del hábitat fecal de *Haematobia irritans*, Torres, Cicchino y Abramovich *et al* (4) realizaron una serie de trabajos controlados a campo en Córdoba, cuyo resumen se publicó en la Revista de Medicina Veterinaria, detallando la acción y efectividad de criar en cautiverio y luego soltar dos especies de parasitoides en áreas reducidas.

El Impacto Ambiental de Bulman *et al* (5) se publicó en toda su extensión, con 97 referencias, en 1996 en Veterinaria Argentina, y en 1997 en A Hora Veterinaria, de Porto Alegre (Brasil)(6). Eddi *et al*(7), ese mismo año, publicaron en INTERNET (Carrera de Veterinaria, Cátedra de Parasitología, Universidad del Salvador, Pilar), una actualización didáctica de 7 páginas.

Alvinerie *et al* (8) estudiaron en 1999 la persistencia de Ivermectina en plasma y materia fecal de bovinos luego de la aplicación de un bolo intra-ruminal de acción prolongada. El proyecto no avanzó ante la poca diferencia hallada en el Impacto Ambiental.

Finalmente en 1994. Iglesias *et al*(9) evaluaron el Impacto Ambiental de la formulación de Ivermectina al 1% p/p de Larga Acción, en ganado tratado en otoño, en especial referente a la disminución de las larvas de *Coleoptera-Scarabaeidae* y la degradación de la torta fecal.

[Analizando en retrospectiva el Impacto Ambiental de la Ivermectina, como también de los demás endectocidas en distinto grado y propio de cada droga, concentración y frecuencia de uso, debe considerarse en general que califica como un defecto de las Lactonas Macroclínicas. El grupo químico ingresó en el mercado veterinario ya con esta característica, en niveles acordes con el uso. En un balance de los beneficios y perjuicios, para la gran mayoría los primeros superan a los segundos. No obstante, jamás debió perderse de vista que el perjuicio se incrementa en forma exponencial de acuerdo a las dosis y frecuencia de la excreción de la droga, y a dosis elevadas y repetidas el Impacto Ambiental se eleva considerablemente, dando la razón a muchos de los pronósticos sombríos. El Impacto Ambiental es un efecto y un riesgo que debió y debe aprenderse a prever y manejar, manteniéndolo en niveles aceptables y beneficiosos. Quizás es hora que en Argentina al menos, los antiparasitarios, refiriéndose a todos sin excepción, debieran expendirse bajo Receta Archivada del Médico Veterinario, y contar con un control del SENASA y activa participación de los Colegios de Médicos Veterinarios, actuando en conjunto siempre con criterio progresista. En estas condiciones en el caso específico de los endectocidas, dejarían de ser productos vendibles en el mostrador sin restricción de ningún tipo, según el libre albedrío de un dependiente no matriculado o al mejor entender y saber del productor o de su personal habilitado, que frecuentemente elige el producto por su color o precio. En estas condiciones sugeridas, con la activa participación y supervisión del Médico Veterinario, el defecto del Impacto Ambiental no alcanzaría a ser tan impactante y hasta una virtud más de los endectocidas por su acción beneficiosa frente a las larvas de dípteros perjudiciales del ganado, principalmente de *Haematobia irritans*. Se reduciría con ella el sobre-tratamiento y la aplicación en categorías no necesarias, reduciéndose así la excreción de droga y depositada en las praderas, como también apoyaría la importancia de preservar poblaciones parasitarias susceptibles en la postergación de la resistencia. Recuérdesse que en el caso de la Mosca de los Cuernos, solamente el 20% de un rodeo es afectado al ser fuertemente atractivo para el díptero, permitiendo cuando mucho, el tratamiento de determinadas categorías].

### **Control Prolongado.**

La definición de Control Prolongado ya existía mucho antes del advenimiento de las Lactonas Macroclínicas a comienzos de la década de los '80 y siempre con relación a los antihelmínticos. Adquirió vigencia con el avance de los bencimidazoles, aún cuando las diferencias entre uno y otro y frente a este o aquel parásito se medía en horas y quizás en días, y en el mejor de los casos, constituían plazos relativamente cortos. Control Prolongado, Larga Acción, Prolongada Acción, Poder Residual, Persistencia de Acción y otras denominaciones esencialmente sinónimos, en el caso de los endectocidas, es el tiempo medido en semanas en que la droga administrada impide la reinfestación de tal o cual especie de parásito. Con la Ivermectina original la ampliación de este período trepó a 5 y 7 días, y hasta 10 y 12, según el nematode. Con la llegada de la Ivermectina 1% p/p de Larga Acción, se extendió este plazo de 7 a 14 y hasta 21, 35, 42 y 49 días, períodos expresados también como 1 a 7 semanas, según el criterio del laboratorio.

En el polo de desarrollo de Argentina, con Uruguay y sur de Brasil, el primer tratado del tema fue de Bulman *et al* (1) quien trabajando con el grupo del INTA Castelar, expusieron en las XXI<sup>o</sup> Jornadas Uruguayas de Buiatría en Paysandú, en junio de 1993, una extensa monografía con el concepto, la realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos gastrointestinales en bovinos y ovinos.

Este mismo trabajo se llevó al 1er. Congreso Internacional de la Facultad de Ciencias Veterinarias (UNLP)(2), y en 1995, fue publicado en Veterinaria Argentina(3) y en A Hora Veterinaria (Porto Alegre, Brasil)(4), revista de vasta circulación en Brasil, en el cual la monografía fue traducida al portugués por la Editorial.

Eddi *et al* (5), en 1997, evaluaron mediante necropsias el Control Prolongado de la nueva formulación modificada de Ivermectina al 1% p/p inyectable, trabajo que llevaron al X<sup>o</sup> Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y I<sup>o</sup> de Parasitología Veterinaria de países del Mercosur, realizada en Itapema (Santa Catarina), Brasil, y lo publicaron en la Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria(6).

Ese mismo año, Olaechea *et al*(7) compararon el Control Prolongado y eficacia de la Ivermectina 1% y de una cápsula de liberación lenta, frente a *Melophagus ovinus*, trabajo que llevaron en poster a la XVI<sup>o</sup> Conferencia Mundial de la WAAVP, en Sun City (República de Sud Africa). A la misma Conferencia de la WAAVP, Eddi *et al*(8) expusieron también en poster, el Control Prolongado de Ivermectina al 1% frente a los nematodos gastrointestinales de los bovinos. Este último trabajo fue publicado en Veterinaria Argentina en 1998(9).

En el 2000, nuevamente Eddi *et al* (10) presentaron el Control Prolongado de la formulación modificada de Ivermectina al 1% p/p inyectable frente a parásitos gastrointestinales, esta vez en las IX<sup>o</sup> Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIV<sup>o</sup> Jornadas Nacionales (Tandil 2000). Ese mismo año, Anziani *et al* (11) publicaron en *Veterinary Parasitology* su trabajo comparativo de la eficacia de ivermectina y doramectina frente a la miasis cutánea por larvas de *Cochliomyia hominivorax*, en parte dependiente de la persistencia de acción sobre la queratina depositada alrededor de las heridas en el momento de su eclosión.

Finalmente en el 2011, se registra un trabajo de Cuore *et al* (12) en el Uruguay, de las características de los garrapaticidas en uso en ese país, y su eficacia y poder residual.

### **Resistencia parasitaria.**

Según la FAO, la resistencia a los pesticidas se define como la habilidad de una población de parásitos para tolerar dosis de drogas que serían letales para la mayoría de los individuos en una población normal susceptible de la misma especie (FAO, Resistencia a los antiparasitarios, Roma, 2003)(15). Este fenómeno es una habilidad fundamental de los seres vivos, para evolucionar en condiciones ambientales cambiantes con el fin de sobrevivir bajo nuevas circunstancias. La resistencia en esencia es una respuesta genético-evolutiva de las poblaciones de nematodos y artrópodos expuestas a un estrés ambiental severo, como son las administraciones y aplicaciones frecuentes de un producto. En estas condiciones, sobreviene una fuerte presión selectiva, y el desarrollo de resistencia es un fenómeno ineludible y en el mejor de los casos y a largo plazo, solo parcialmente retornable a la situación original.

La resistencia de los antihelmínticos en ovinos, fenómeno ampliamente diseminada y desde hace muchos años en el litoral argentino y en el Uruguay frente a los benzimidazoles, constituye un serio inconveniente para el control efectivo de las cargas de helmintos. En equinos, la resistencia de los pequeños estróngilos o *Cyastostominae* spp frente a los benzimidazoles data de muchas décadas. Los mecanismos genéticos y bioquímicos involucrados en la resistencia son complejos, y varían acorde al principio activo involucrado, la especie y aún la localidad. En Corrientes la resistencia antihelmíntica en la era de los benzimidazoles impactó en la cría de lanares, y junto con el bajo precio internacional de la lana y la mayor rentabilidad de la producción de vacunos, influyó en la caída de la población de

ovinos en el litoral. El principal mecanismo que los helmintos usan para adquirir resistencia a las drogas sería a través de la pérdida o disminución de la afinidad de los receptores para la droga. La situación no es menos dramática para otros grupos de parásitos de importancia veterinaria, y ha alcanzado a los vacunos. En éstos, la resistencia a los garrapaticidas tiene una larga data: los baños arsenicales, los órgano-clorados, luego los órgano-fosforados, los piretroides sintéticos (cipermetrina y alfa-cipermetrina) y últimamente ante la formamidina amitraz, que parece ser el último bastión caído. El empleo de las lactonas macrocíclicas por vía parenteral, para el control de la garrapata común del vacuno que permitió un buen control y limpieza de tropas para su traslado al sur, en el último lustro habría cedido considerablemente en eficacia ante la creciente resistencia(15).

Específicamente con relación a las ivermectinas, los primeros casos de nematodes con resistencia a la Ivermectina fueron observados en ovinos del litoral y de la pampa húmeda por Eddi *et al* (5) y Romero *et al*(6). Si bien estos fenómenos eran incipientes, estudios en 2004 de Caracostantógolo *et al*(18) demostraron que el porcentaje de establecimientos mostrando nematodes resistentes a esta droga superaba el 50%. Actualmente en toda la región centro y norte de la Argentina la resistencia, especialmente al género *Haemonchus*, alcanza niveles tan alarmantes que provincias como Corrientes en el cual el 100% de las majadas presentan resistencia a la ivermectina y también a los bencimidazoles, en aproximadamente el 50% de ellas la eficacia de cualquiera de estas drogas resulta inferior al 50% (Romero *et al*, inédito). En Uruguay, con diferentes cargas animales y sobrepastoreo, es frecuente el fenómeno de la relajación periparturienta de inmunidad, situación parasitaria que no se debe a resistencia sino a una disminución temporaria de la inmunidad, período en el cual *Haemonchus* sp incrementa su producción de huevos que rápidamente elevan la contaminación de la pastura y causan un elevado número de ovinos con sintomatología marcada de parasitismo.

[Si bien la información documentada es menor en los caprinos, siempre una especie complicada ante la relativamente mayor facilidad en la creación de resistencia, la situación no parece ser distinta a la observada en ovinos. Con respecto al uso en caprinos, la administración a cabras de las avermectinas (y el moxidectin) nunca estuvo aprobada, y los laboratorios creadores de la Ivermectina y Moxidectin siempre recomendaron a sus equipos técnicos desalentar cualquier ensayo de eficacia o empleo de las drogas en la especie. Confirmando esta posición, en los marbetes de las Ivermectinas y en los vademécum de los principales laboratorios en Argentina, esta especie es excluida como destinatario de las lactonas macrocíclicas. El empleo en caprinos fue siempre una decisión del productor "fuera del marbete" o a un asesoramiento profesional incorrecto. En los

EEUU, Baynes *et al* (8) publicaron en el Journal of the American Veterinary Medical Association un detallado análisis del tema, dejando asentado que su uso es "off the label" y no aprobado, sumándose así a una larga lista de autores con la misma opinión].

Los primeros casos de resistencia a las ivermectinas en nematodos caprinos fueron informados al iniciar la década del 2000 en las Provincias de Buenos Aires por Romero *et al* (11) y en Salta por Aguirre *et al* (14), e involucraban fundamentalmente al género *Haemonchus* y en menor medida a *Trichostrongylus*. Asimismo, estudios llevados a cabo por Anziani *et al* (25) entre 2007 y 2009 sobre 16 hatos caprinos en el norte de Córdoba, señalaron que en el 83% de los mismos, la Ivermectina demostró elevados porcentajes de ineficacia con aproximadamente el 85% de las larvas sobrevivientes a estos tratamientos clasificados como *Haemonchus* spp y las restantes a *Trichostrongylus* spp.

El tema de la resistencia de los nematodos gastrointestinales a los antihelmínticos, con especial referencia a las Lactonas Macroclínicas, se planteó ya en 1993 por Bulman *et al* (1) en las XXI<sup>o</sup> Jornadas Uruguayas de Buiatría, en Paysandú (RO del Uruguay); fue presentada nuevamente en la JOVECOP VI (6<sup>a</sup> Jornadas Veterinarias de Corrientes)(2), y en el 1er. Congreso Internacional de la Facultad de Ciencias Veterinarias, en la UNLP (La Plata)(3). Este tema fue nuevamente abordado por Bulman *et al*(4) en el VII<sup>o</sup> Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias en Buenos Aires, en 1994. En 1996, Eddi *et al*(5) publicaron en *Veterinary Parasitology* una actualización, refiriéndose a ovinos en el área sur de América Latina, y en 1998, Romero *et al*(6) describieron el fenómeno en majadas de la Mesopotamia.

En el caso de bovinos, los primeros hallazgos de resistencia a la ivermectina fueron informados en forma casi simultánea durante el segundo semestre del 2000 en Santa Fe (en animales provenientes de Corrientes) por Anziani *et al* (10) y en Buenos Aires por Fiel *et al* (12). En ambas oportunidades los antiparasitarios pertenecían a la familia de las avermectinas (ivermectina y doramectina), y comprometían al género *Cooperia*. Desde entonces, nuevos casos de resistencia del citado género a la ivermectina fueron observados en las Provincias de Buenos Aires, Entre Ríos, Santa Fe, Córdoba y La Pampa por Anziani(16, 17) y Suárez y Cristel(22).

En el 2002, CA Errecalde(13) de la la FCV (UNRC), ya adelantándose a los primeros casos de resistencia de la garrapata ante las ivermectinas, presentó una introducción minuciosa a la quimioresistencia de los ectoparásitos, explayándose sobre su naturaleza y control. El trabajo fue distinguido por el Honorable Jurado del

Premio Anual AAPAVET Rioplatense 2002 "Dr. Oscar J. Lombardero".

En el 2004 en un estudio en Argentina, de Caracostantógolo *et al* (18) que comprendió a 69 establecimientos con bovinos, informó que en el 55% de estos rodeos existían poblaciones de nematodos con resistencia a la ivermectina, siendo mayoritariamente involucrado el género *Cooperia*. Más recientemente, Fiel *et al* (25) en la Revista de Medicina Veterinaria, informaron del desarrollo simultáneo de resistencia antihelmíntica a lactonas macrocíclicas, incluyendo la ivermectina, por parte de los géneros intestinales *Cooperia*, *Trichostrongylus* y *Nematodirus*, en bovinos lecheros de recría.

En la 1ª Jornada de Ectoparasitología Veterinaria (Corrientes) en 2006, se presentaron dos trabajos que exteriorizaba la preocupación de AAPAVET y especialistas, en primer lugar sobre la resistencia de la garrapata común de los vacunos. Lamberti y Lucas(20) informaron sobre el análisis químico de muestras de baño de inmersión en el nordeste argentino, donde los niveles de concentración de drogas se encontraban frecuentemente muy bajos. En la misma Jornada, Lucas y Francia(21) actualizaron los conceptos sobre la creciente resistencia y disminuido control de *Haematobia irritans*, en especial con la cipermetrina pour-on.

En el 2007, Alvarez *et al*(23) publicaron un trabajo sobre la co-administración de albendazole e ivermectina, con la evaluación farmacocinética y eficacia clínica frente a nematodos de ovinos con resistencia múltiple, y en el 2008, Entrocasso *et al* (24) insistieron con la evaluación clínica de eficacia de esta combinación de albendazole-ivermectina en corderos, parasitados con nematodos resistentes.

Finalmente, Suárez y Cristel(26) en el 2011, en la XXIIIª Conferencia Mundial WAAVP de Parasitología Veterinaria, realizada en Buenos Aires, disertaron brevemente sobre los factores de riesgo potencial para el desarrollo de resistencia antihelmíntica en bovinos en Argentina. El tema había sido abordado en el 2005 por Steffan *et al*(19) en una publicación de la FAO (Roma).

## **Bibliografía.**

*Dirofilaria immitis*: estudios de prevalencia en Argentina.

1) Mazza S y Rosembusch F (1926)

"Sobre una microfilaria sp de los perros del norte de la República Argentina"  
Boletín del Instituto Clínico Quirúrgico, 1926 (11): 130-132.

2) Mazza S y Romaña C (1931)

"Comprobación de *Dirofilaria immitis* (L.1859) y *Dirofilaria repens* (Railliet & Henry, 1911) en perros del norte santafesino"

Sociedad Argentino de Patología Regional Norte (7ª Reunión), 1931: 1024-1031.

3) Santa Cruz A y Lombardero OJ (1987)

"Resultados parasitológicos de 100 necropsias de perros callejeros de la Ciudad de Corrientes"

Revista de Medicina Veterinaria (Bs.As.), 1987. (68): 262-265.

4) Bulman GM (1987)"*Dirofilaria immitis*: su diagnóstico y control"

VIª Jornadas Científicas para el Veterinario Especialista en Pequeños Animales. Círculo de Veterinarios de la Zona Norte de Buenos Aires. Soc. Alemana de Gimnasia (Vicente López), 8-9 de agosto, 1987. En: folleto de disertaciones.

5) Bulman GM, González G, Santamaría PE, Pampillo FE, Ambrústolo RR y Fiel CA (1988).

"Prevalencia de *Dirofilaria immitis* (L.1856) mediante el test de Knott modificado, en 1043 canes domésticos de la Mesopotamia, Gran Buenos Aires y Capital Federal (Argentina)"

VIº Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias (Buenos Aires), 22-26 de agosto, 1988. Comunicación #CL-198. En: Actas.

6) Bulman GM, González G, Santamaría PE, Pampillo FE, Ambrústolo RR y Fiel CA (1988)

"Prevalencia de *Dirofilaria immitis* (L.1856) mediante el test de Knott modificado, en 1043 canes domésticos de la Mesopotamia, Gran Buenos Aires y Capital Federal (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), VI (62): 144-151, 1988.

7) Bulman GM (1989)

"Prevalencia de *Dirofilaria immitis* (L.1856) mediante el test de Knott modificado, en 1043 canes domésticos de la Mesopotamia, Gran Buenos Aires y Capital Federal (Argentina)"

IIª Jornadas del Colegio de Médicos Veterinarios de Sta.Fe (2ª Circunscripc.), Santa Fe, 1989.

Bulman GM (1989)

"*Dirofilaria immitis*: aspectos salientes de la enfermedad y su presencia en la R. Argentina"

Jornadas de Actualización en Endoparasitosis Canina. Círculo de Médicos Veterinarios Especialistas en Pequeños Animales de Corrientes (auspiciada por la FCV, UNNE). Conferencia, setiembre 29 y 30, 1989. En: Compendio de Resúmenes.

9) Bulman GM (1989)

"*Dirofilaria immitis*: aspectos salientes de la enfermedad y su presencia en la R.Argentina"

IIª Jornadas de Trabajo y Comunicaciones Libres. Colegio de Médicos Veterinarios de Santa Fe (1ª Circunscripc.), Rosario, 11-12 de noviembre, 1989. En: Compendio de Resúmenes.

10) Bulman GM (1989)

"Dirofilariasis canina en Argentina"

Congreso Nacional de AVEPA (Asoc. de Veterinarios Especialistas de Pequeños Animales), en la FCV, UBA (Bs. Aires). Conferencista invitado, 4-7 de diciembre, 1989. En: Actas.

11) Bulman GM, González G, Mancebo OA, Santamaría PE, Ambrústolo RR y Guerrero J (1989)

"Prevalencia de *Dirofilaria immitis* (L.1856) utilizando el test de Knott modificado y un inmunoensayo semi-automático en 914 perros domésticos de la Mesopotamia, Gran Buenos Aires y Ciudad de Buenos Aires (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), 5, 1989.

12) Guerrero J, Genchi C, Vezzoni A, Ducos de Lahitte J, Busieras J, Rojo RA, Ortega LM, Ródenas A, Bulman GM, Larson MH, Labarthe N, Charles T & Bordin EL (1989)

"Distribution of *Dirofilaria immitis* in selected areas of Europe and South America" Heartworm Assoc. Sympos., Charleston (SC), USA, March 17-19, 1989. In: Proceed. 6 pp.

13) Mancebo OA, Russo AM, Bulman GM, Carabajal LL y Mancebo VIV de (1992)

"*Dirofilaria immitis* (Leidy, 1856): características, prevalencia y diagnóstico de la Dirofilariasis en la población canina en áreas urbanas, suburbanas y rurales de la Provincia de Formosa (Argentina), y la descripción de la enfermedad en el coati común *Nasua solitaria*"

PETS (Editorial Ciencia Veterinaria), Buenos Aires, (8), 41: 95-117, 1992.

14) Peteta L, Sigal G, Ribicich M, Rosa A & Pérez Tort G (1998)

"Canine Dirofilariasis in Villa La Ñata, Province of Buenos Aires (Argentina)"

In; Proceed. XXIIIº Cong. World Small Animal Veterinary Assoc. (Buenos Aires), II: 815, 1998

15) Roncalli RA (1998)

"Tracing the history of Heartworm: a 400 year perspective"

Proceedings of the 1998 Symposium on "Recent Advances in Heartworm Disease" American Heartworm Society, 1-14, 1998.

16) Rosa A, Ribicich M, Betti A, Kistermann JC, Cardillo N, Basso N & Hallú R (2002)

"Prevalence of canine dirofilariasis in the City of Buenos Aires and its outskirts (Argentina)"

Veterinary Parasitology, 109 (2002) 83, 4: 261-264.

17) Rosa A, Ribicich M, Cardillo N, Betti A y Hallú R (2003)

"Dirofilariasis canina: situación actual en regiones de Chaco y Corrientes (Argentina)"

Primeras Jornadas de la Facultad de Ciencias Veterinarias (UBA). En: InVet 2003, 5(1):131.

18) Labarthe N & Guerrero J (2005)

"Epidemiology of Heartworm: ¿what is happening in South America and Mexico?"

Veterinary Parasitology, 133 (2005): 149-156.

19) Vezzani D, Eiras DF y Wisnivesky C (2006)

"Dirofilariasis in Argentina: historical review and first report of *Dirofilaria immitis* in a natural mosquito population"

Veterinary Parasitology, 136 (2006), 3-4: 259-273.

20) Rosa A, Ribicich M, Cardillo N, Betti A y Hallú R (2009)

"Dirofilariosis canina en la ciudad de Salta y sus alrededores (Argentina): estudio preliminar"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 2009 (89) 3: 99-103.

21) Genchi C, Rinaldi L, Mortarino M, Genchi M & Cringoli G (2009)

"Climate and *Dirofilaria* infection in Europe"

Veterinary Parasitology, 163 (2009): 286-292.

22) Vezzani D, Carbajo AE, Fontanarrosa MF, Scodellaro CF, Basabe J, Cangiano G & Eiras DR (2011)

"Epidemiology of canine heartworm in its southern distribution limit in South America: risk factors, inter-annual trend and spatial patterns"

Veterinary Parasitology, 176 (2011): 240-249

### **Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción.**

1) Bulman GM (1992)

"Actualización en Parasitología Veterinaria"

1ª Jornada de Ganadería Bovina, Asociación Argentina de Criadores de Limousin. Jesús María (Cdba.), octubre 1992. En: Revista de la AAC de Limousin (Bs.Aires), 1992

2) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Muñoz Cobeñas ME, Guerrero J & Mascotena A (1992)

"Study of productivity in weaner steers with Abamectin in the Province of Córdoba (Argentina)"

INTA/Frosst Cooperation Agreement, May 1992. En: Archivos INTA.

3) Rossanigo CR y Lanusse C (1993)

"Nematodes gastrointestinales: efecto sobre la producción en cabras criollas de San Luis (Argentina). Estrategia de control"

Revista Argentina de Producción Animal, 13 (3/4): 283-293, 1993.

4) Anziani OS & Lorefice C (1993)

"Prevention of cutaneous myiasis by screw-worm larvae (*Cochliomyia hominivorax*) using Ivermectin"

Journal of Veterinary Medicine, 40: 287-290, (1993).

5) Tolosa JE, Vásquez M, Chiaretta A, Sbaffo A, Sánchez J, Guarda I, Ferraris G, Espinosa D, Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM y Ambrústolo RR (1994)

"Eficacia comparativa de moxidectin gel e ivermectina pasta contra *Gasterophilus* spp en equinos en un ensayo a corral en Río Cuarto (Cdba.), Argentina"

VIIº Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias (Bs.Aires), 8-11 de noviembre, 1994. Comunicación Libre #218.

6) Bulman (h) MA (1994)

"Eficacia comparativa de ivermectina y moxidectin por vía parenteral en terneros en la prevención y curación de miasis umbilical, en infestaciones naturales de *C. hominivorax*, en el centro de la Provincia de Corrientes, con seguimiento diario durante 4 semanas"

(Inédito, Archivo de Laboratorio)

7) Servicio Nacional de Sanidad Animal (SENASA) Argentina (1995)

Resolución RZ 258/95 (Expte. 198.109/94), autorizando el uso de productos inyectables (endectocidas) como sarnifugos (Abamectina, Ivermectina, Doramectina y Moxidectin)

Archivo, CAPROVE (Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios), Buenos Aires.

Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM, Signorini A, Mattos CE y Ambrústolo RR (1995)

"Evaluación de la estabilidad y acción garrapaticida de la Alfacipermetrina al 5% en baño de inmersión"

JOVECOR VIII (8ª Jornadas Veterinarias de Corrientes) y IIº Encuentro de Egresados, FCV (UNNE) (Corrientes), junio 4/5, 1995 (75º Aniversario de la Fundación de la FCV). Actas, pp 10

9) Bulman GM (1995)

"Dermatobiasis (*Dermatobia hominis*): una actualización sobre esta zoonosis tropical sudamericana"

VIIº Congreso Argentino de Microbiología (Bs.Aires) 8/10 mayo, 1995. Panel de Parasitología Veterinaria (moderador CS Eddi). En: Resúmenes.

10) Anziani OS, Guglielmone AA y Aguirre DH (1996)

"Larvicidal activity of Abamectin against *Cochliomyia hominivorax* larvae infestation"

Annals of New York Academy of Science, 791: 443-444, 1996

11) Buffarini MA y Homse AC (1996)

"Efecto de parasitosis gastrointestinal en bovinos de más de un año de edad en el NO de la Provincia de Buenos Aires"

Revista Argentina de Producción Animal, vol.16, Supl.1: 105-106, 1996

12) Bulman GM (1996)

"Patogenia y control de los principales parásitos de los equinos: actualización y últimos avances"

IIª Jornadas de Actualización en Medicina Veterinaria, en el Instituto de Estudios Avanzados, Caracas (Venezuela), 7/8 de noviembre, 1996. En: Resúmenes.

13) Tolosa JS, Sbaffo A, Sánchez J, Guarda I, Ferraris G, Espinosa D, Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM & Ambrústolo RR (1996)

"Comparative efficacy of moxidectin gel and ivermectin paste against *Gasterophilus* spp in equines"

XVº PANVET (Panamerican Congress of Veterinary Science), Campo Grande (MS), Brasil, 21/25 October, 1996. Abstracts, Communication PN 11-281.

14) Mancebo OA, Verdi JH & Bulman GM (1996)

"Comparative efficacy of moxidectin gel and ivermectin paste against *Onchocerca cervicalis* in horses"

XVº PANVET (Panamerican Congress of Veterinary Science), Campo Grande (MS), Brasil, 21/25 October, 1996. Abstracts, Communication PN 11-283.

15) Bulman GM (1997)

"Principales parásitos de los equinos: recientes progresos en su investigación y control: Parte I"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XIV (133): 162-178, mayo 1997.

16) Bulman GM (1997)

"Principales parásitos de los equinos: recientes progresos en su investigación y control: Parte II"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XIV (134): 237-250, junio 1997.

17) D'Agostino BI, Citroni D, Lamberti JC y Bulman GM (1997)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% inyectable p/p modificada de Larga Acción, frente a la garrapata común del vacuno *Boophilus microplus* (Can.) en vaquillonas estabuladas con infestación experimental"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XIV (128): 158-524, 1997.

18) D'Agostino BI, Citroni D, Lamberti JC y Bulman GM (1997)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% inyectable p/p modificada de Larga Acción, frente a *Boophilus microplus*, en vaquillonas estabuladas con infestación experimental"

Xº Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y Iº Seminario de Parasitología Veterinaria de Países del Mercosur, Itapema (Santa Catarina, Brasil), 5/9 octubre, 1997. En: Actas.

19) D'Agostino BI, Citroni D, Lamberti JC y Bulman GM (1997)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% inyectable p/p modificada de Larga Acción, frente a la garrapata común del vacuno, en vaquillonas estabuladas con infestación experimental"

Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria (Brasil), A80: 122, 1997.

20) Tolosa JS, Sánchez J, Tiranti K, Martínez M, Vázquez M, Chiaretta A, Ferraris G, Espinosa D, Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM y Ambrústolo RR (1997)

"Eficacia comparativa del Moxidectin gel e Ivermectina pasta oral contra nematodos gastrointestinales y miasis gástrica en equinos, en Argentina"

IVº Jornadas Científico-Técnicas de la Facultad de Agronomía y Veterinaria, Univ. Nacional de Río Cuarto, UNRC (Río Cuarto, Córdoba), Argentina. Resúmenes, pp 449-501, 1997.

21) Departamento de Investigación y Desarrollo (Biogénesis SA) (1997)

"Evaluación comparada de la Ivermectina 1% de Larga Acción frente a miasis en terneros de corta edad post-castración, en la Eª San Rafael, Departamento de Cruzú Cuatía (Corrientes)"

Inédito. Archivo de Laboratorio.

21 bis) Departamento de Investigación y Desarrollo (Biogénesis SA) (1997)

"Evaluación comparada de la Ivermectina 1% de Larga Acción frente a miasis en terneros de corta edad post-castración, en la Eª Rincón de Chañar (Cruzú Cuatía, Corrientes)"

Inédito. Archivo de Laboratorio.

22) Mancebo OA, Verdi JH & Bulman GM (1997)

"Comparative efficacy of moxidectin 2% equine gel and ivermectin 2% equine oral paste against *Onchocerca cervicalis* (Railliet & Henry, 1910) microfilariae in horses with naturally acquired infection, in Formosa (Argentina)"

Veterinary Parasitology (Elsevier), 73: 243-248, 1997.

23) Lamberti JC, Errecalde JO, Margueritte JA, Elordi JC, Filippi JL y Bescos J (1997)

"Perfil farmacocinético y eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción, frente a *Psoroptes ovis* var *bovis*, en terneros con infestación natural en la República Argentina"

Xº Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y Iº Seminario de Parasitología Veterinaria de Países del Mercosur, Itapema (SC), Brasil, 5/9 octubre, 1997. En: Actas.

24) Gómez Blanco JC, Clos P, Casán AA, Margueritte JA, Elordi LC, Filippi JL, Lamberti JC, Barrios EA y Bulman GM (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de ivermectina al 1% de Control Prolongado frente a *Psoroptes ovis* en ovinos"

Veterinaria Argentina (Bs.Aires), XV (141): 14-17, 1998

25) Roberts GR, Paramidani M, Bulman GM, Lamberti JC, Elordi JC, Filippi JL y Margueritte JA (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina inyectable al 1% p/p de Acción Prolongada, en una única dosis subcutánea, frente a *Melophagus ovinus* (Linne, 1758) en ovinos de la Patagonia Argentina"

Veterinaria Argentina (Bs.Aires), XV (142), 1998

26) Guglielmone AA, Volpogni MM, Flores SG, Bulman GM, Anziani OS, Lamberti JC y Mancebo OA (1998)

"Evaluación de una formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción, para el control de infestaciones naturales de bovinos por *Haematobia irritans* (Linne, 1758) (Diptera:Muscidae), en Santa Fe (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XV (143): 173-175, 1998

27) Lamberti JC y Bulman GM (1998)

"Control de la sarna y el melófago en ovinos"

PRESENCIA (INTA), Centro Regional Norte, EEA Bariloche (R.Negro), XIII (43): 26-27, 1998.

28) Quiróz RG, Bulman GM, Lamberti JC, Margueritte JC, Filippi JL y Elordi LC (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción frente a *Dermatobia hominis* (Linne, 1781) en terneros con infestación natural en dos ensayos en la Mesopotamia Argentina"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XV (144): 257-264, 1998

29) Mancebo OA, Monzón CM, Bulman GM, Lamberti JC, Guglielmone AA y Anziani OS (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción frente al estadio adulto hematófago de *Haematobia irritans* (Linne, 1758) (Diptera:Muscidae) en dos ensayos con infestación controlada en boxes, en Formosa (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XV (145), julio 1998.

30) Guglielmone AA, Volpogni MM, Flores SG, Bulman GM, Anziani OS y Lamberti OS (1998)

"Evaluación de una formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción para el control de infestaciones naturales de bovinos por *Haematobia irritans* (Linne, 1758) (Diptera:Muscidae) en Santa Fe (Argentina)"

PANVET XVI<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Veterinaria), Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), 9/13 noviembre, 1998. En: Resúmenes.

31) Mancebo OA, Monzón CM, Bulman GM, Lamberti JC, Guglielmone AA y Anziani OS (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción frente al estadio adulto hematófago de *Haematobia irritans* (Linne, 1758) (Diptera:Muscidae) en dos ensayos con infestación controlada en boxes, en Formosa (Argentina)"

PANVET XVI<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Veterinaria), Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), 9/13 noviembre, 1998. En: Resúmenes.

32) Gómez Blanco JC, Clos P, Casán AA, Margueritte JA, Elordi LC, Filippi JL, Lamberti JC, Barrios EA y Bulman GM (1998)

"Primera comunicación de la eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al

1% p/p de Larga Acción en una única dosis subcutánea de 300 mcg/kg, frente a la sarna ovina (*Psoroptes ovis*) en la República Argentina"

PANVET XVI<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Veterinaria), Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), 9/13 noviembre, 1998. En: Resúmenes.

33) Roberts GR, Paramidani M, Bulman GM, Lamberti JC, Elordi JC, Filippi JL y Margueritte JC (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción, en una única dosis subcutánea de 300 mcg/kg frente a *Melophagus ovinus* (Linne, 1758) en ovinos de la Patagonia Argentina"

PANVET XVI<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Veterinaria), Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), 9/13 noviembre, 1998. En: Resúmenes.

34) Quiroz RG, Bulman GM, Lamberti JC, Margueritte JA, Filippi JL y Elordi LC (1998)

"Eficacia de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p subcutánea de Larga Acción frente a *Dermatobia hominis* (Linne, 1781) en terneros con infestación natural, en dos ensayos en establecimientos ganaderos en la Mesopotamia Argentina"

PANVET XVI<sup>o</sup> (Congreso Panamericano de Veterinaria), Santa Cruz de la Sierra (Bolivia), 9/13 noviembre, 1998. En: Resúmenes.

35) Elordi JC, Bulman GM y Lamberti JC (1998)

"Sarna ovina en Tierra del Fuego (Argentina): su control con una única dosis de 300 mcg/kg de Ivermectina 1% p/p de Larga Acción"

Veterinaria Argentina (Bs. As.), XV (150): 715-718, diciembre 1998

36) Cicchino AC, Muñoz Cobeñas ME, Bulman GM, Díaz JC & Laos A (1998)

" Identification of *Microthoracius mazzai* (Phthiraptera:Anoplura) as an economically important parasite of alpacas (*Lama pacos*)"

Journal of Medical Entomology, vol. 36 (6), October 1998

37) Bulman GM, Guglielmone AA, Mancebo OA, Lamberti JC, Anziani OS y Margueritte JA (1999)

"Eficacia de Ivermectina al 1% p/p inyectable de Larga Acción en el control del estadio adulto de la Mosca de los Cuernos *Haematobia irritans*, en Argentina"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVI (155): 414-417, 1998

38) Ambrústolo RR, Sominson PA, Elordi LC y Filippi JL (1999)

"Eficacia antihelmíntica y ganancia de peso en terneros de destete: resultado de cinco ensayos de campo en la República Argentina"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVI (151), enero/marzo 1999

39) Lombardero OJ, Moriena RA, Racioppi O, Billaudots A y Maliandi FS (1999)

"Acción comparativa de Ivermectina y Doramectina en la miasis post-castración en terneros en Corrientes (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVI (155): 340-343, 1999.

40) Bulman GM, Guglielmone AA, Mancebo OA, Lamberti JC, Eddi CS, Anziani

OS, Caracostantógolo JL & Margueritte JA (1999)

"*Haematobia irritans irritans*: current control and prospects in Argentina"

XV<sup>o</sup> International WAAVP Conference, Copenhagen (Denmark), 15/19 August, 1999. Poster g7.08. In: Abstracts of the Conference.

41) Bulman GM, Lamberti JC, Mancebo OA, Guglielmone AA, Margueritte JA y Filippi JL (1999)

"*Haematobia irritans irritans* y su control en Argentina: pasado, presente y futuro"

THERIOS (Editorial Ciencia Veterinaria), Bs. Aires, XXVIII (149): 190-198, 1999.

42) Bulman GM (1999)

"El control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*: se necesita un cambio de actitud y enfoque"

CAPROVE (Revista de la Cámara Argentina de la Industria de Productos Veterinarios), Buenos Aires, Año I: 1-2, octubre 1999

43) Bulman GM (1999)

"El control de la garrapata común del vacuno *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Can.): se necesita un cambio de actitud y enfoque"

SÍNTESIS de Noticias Veterinarias (Revista del Consejo Profesional de Médicos Veterinarios, Ley 14.072), Buenos Aires, 4: 34-35, 1999.

44) Lombardero OJ, Moriena RA, Racioppi O, Billaudots A, Cingolani C y Maliandi FS (2000)

"Evaluación comparativa de eficacia de Ivermectina y Doramectina inyectable, frente a la ura (*Dermatobia hominis*) en bovinos adultos con infestación natural, en Misiones (Argentina)"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVI (158): 588-591, 2000

45) Anziani OS, Flores SG, Guglielmone AA & Zimmermann GA (2000)

"Efectos de los productos usados en la Argentina para el control de la garrapata común del vacuno *Rhipicephalus microplus*, sobre huevos y larvas de *Cochliomyia hominivorax*"

XXI<sup>o</sup> Congreso Mundial de Buiatría, Punta del Este (RO del Uruguay), Resumen #135.

46) Mancebo OA, Rossiter A, Verdi JH, Bulman GM y Filippi JL (2000)

"Control de *Onchocerca cervicalis* (Railliet & Henry, 1910) en equinos, con Ivermectina 1% p/p de Larga Acción, aplicada por vía intramuscular"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVII (161): 12-19, 2000.

47) Bulman GM (2000)

"Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción: opción válida en programas de control de la garrapata común del vacuno *Rhipicephalus microplus*, en Argentina"

THERIOS (Editorial Ciencia Veterinaria), Buenos Aires, 29 (151): 14-20, 2000.

48) Ramos Acuña *et al* (2000)

"Control de la sarna sarcóptica (*Sarcoptes scabiei* var *aucheniae*) en alpacas (*Lama pacos*) en Perú, con Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XVII (168): 570-577, octubre 2000.

49) Bulman GM, Guglielmone AA, Mancebo OA, Lamberti JC, Anziani OS y Margueritte JA (2000)

"Eficacia de la Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción en el Control de la Mosca de los Cuernos *Haematobia irritans* en Argentina"

XVIº Reunión Latinoamericana de Producción Animal y IIIº Congreso Uruguayo de Producción Animal, en Montevideo (RO del Uruguay), 30/31 de marzo, 2000. En: Resúmenes.

50) Bulman GM, Mancebo OA, Lamberti JC y Margueritte JA (2000)

"*Haematobia irritans* (Linne, 1758): eficacia de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción frente al estadio adulto del díptero"

IXº Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIVº Jornadas Nacionales (Tandil 2000), en Tandil (Bs. Aires), 27/28 de abril, 2000. Trabajo VI-82. En: Resúmenes.

51) Bulman GM, Lamberti JC, Borderes G y Margueritte JA (2000)

"*Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Can.): una nueva opción para su control con Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción"

IXº Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIVº Jornadas Nacionales (Tandil 2000), en Tandil (Bs.As.), 27/28 de abril, 2000. Trabajo VI-79. En: Resúmenes.

52) Bulman GM, Lamberti JC y Borderes G (2000)

"Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción: opción válida en programas de control de la garrapata *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* en Argentina"

THERIOS (Editorial Ciencia Veterinaria), Buenos Aires, 29 (151): 14-20, marzo 2000.

53) Lamberti JC, Margueritte JA, Gómez Blanco JC, Bulman GM, Alfonso E y Filippi JL (2000)

"*Psoroptes ovis*: su control a campo con Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción con una única dosis subcutánea de 300 mcg/kg"

IXº Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIVº Jornadas Nacionales (Tandil 2000), en Tandil (Bs.As.). Trabajo VI-76. En: Resúmenes.

54) Bulman GM (2000)

"Presente y futuro de la lucha contra la garrapata *Rhipicephalus microplus*: nuevas opciones"

Jornada de Trabajo, Colegio de Médicos Veterinarios de Entre Ríos, en Paraná (Entre Ríos), 22 de junio, 2000. Conferencista Invitado. En: Resúmenes.

55) Bulman GM, Lamberti JC y Borderes G (2000)

"Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción: eficacia en el control de *Rhipicephalus microplus* en Argentina"

XXIº Sesiones de Comunicaciones Científicas (80º Aniversario de la Facultad de

Cs. Veterinarias, UNNE, Corrientes), 19-21 de julio, 2000 (Poster). En: Resúmenes. 56) Bulman GM, Lamberti JC, Margueritte JA y Filippi JL (2000)

"*Haematobia irritans* (L.1758): análisis de la lucha y perspectivas de control en Argentina"

XXIº Sesiones de Comunicaciones Científicas (80º Aniversario de la Facultad de Cs. Veterinarias, UNNE, Corrientes), 19-21 de julio, 2000 (Poster). En: Resúmenes. 57) Mancebo OA, Rossiter A, Verdi JH, Bulman GM y Filippi JL (2000)

"Control de *Onchocerca cervicalis* y parásitos gastrointestinales en equinos con Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción en aplicación intramuscular: una nueva opción de tratamiento"

XXIº Sesiones de Comunicaciones Científicas (80º Aniversario de la Facultad de Cs. Veterinarias, UNNE, Corrientes), 19-21 de julio, 2000 (Poster). En: Resúmenes. 58) Mancebo OA, Monzón CM, Bulman GM, Verdi JH, Rossiter A y Acevedo CM (2000)

"Sarna de la oreja (*Psoroptes cuniculi*, Delafond 1859) en caprinos del oeste de Formosa"

IIIº Encuentro de Med. Veterinaria de Pequeños Rumiantes del Cono Sur y Iº Congreso Argentino de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos. En la Facultad de Veterinaria, UBA (Bs. Aires). 26/28 de octubre, 2000. En: Resúmenes del Encuentro.

59) Bulman GM (2000)

"Eficacia de una única dosis parenteral de 300 mcg/kg de Ivermectina modificada al 1% p/p inyectable de Larga Acción, frente a *Psoroptes ovis* en ovinos, *Sarcoptes scabiei* var. *aucheniae* en alpacas (*Lama pacos*) y *Psoroptes cuniculi* (Delafond, 1859) en caprinos"

IIIº Encuentro de Med. Veterinaria de Pequeños Rumiantes del Cono Sur y Iº Congreso Argentino de Especialistas en Pequeños Rumiantes y Camélidos Sudamericanos. En la Facultad de Veterinaria, UBA (Bs. Aires). 26/28 de octubre, 2000. Conf. invitado. En: Resúmenes.

60) Bulman GM, Lamberti JC, Margueritte JA y Filippi JL (2000)

"*Haematobia irritans* (L.1758): perspectivas de la lucha actual y futura, en Argentina"

XXIº Congreso Mundial de Buiatría, Punta del Este (ROU), 4/8 diciembre, 2000. En: Actas.

61) Bulman GM, Lamberti JC y Borderes G (2000)

"Ivermectina 1% p/p de Larga Acción: eficacia en el control de *Rhipicephalus microplus*"

XXIº Congreso Mundial de Buiatría, Punta del Este (ROU), 4/8 diciembre, 2000. En: Actas.

62) Mancebo OA, Rossiter A, Verdi JH, Bulman GM y Filippi JL (2000)

"Ivermectina 1% p/p de Larga Acción por vía intramuscular en equinos: opción

válida en programas de control de *Onchocerca cervicalis*"

Congreso AAVEA (Asoc. Arg. Vet. de Equinos), Hipódromo de San Isidro, 4/5 diciembre, 2000.

63) Mancebo OA, Monzón CM, Bulman GM, Verdi JH, Rossiter A y Acevedo CM (2000)

"Sarna de la oreja (*Psoroptes cuniculi*, Delafond 1859), en caprinos del oeste de Formosa"

IIIª Jornadas de Ciencia y Técnica, Facultad de Ciencias Naturales (UndeF), Formosa, 9/10 noviembre, 2000. En: Resúmenes.

64) Mancebo OA, Monzón CM y Bulman GM (2000)

"*Haematobia irritans*: una actualización a 10 años de su ingreso a la Argentina"

[Mención Especial, Categoría Monografías, Premio Anual AAPAVET 2000]

Veterinaria Argentina (Bs.As.), Parte I, XVIII (171): 34-46, enero/marzo 2000.

65) Mancebo OA, Monzón CM y Bulman GM (2000)

"*Haematobia irritans*: una actualización a 10 años de su ingreso a la Argentina"

[Mención Especial, Categoría Monografías, Premio Anual AAPAVET 2000]

Veterinaria Argentina (Bs.As.), Parte II, XVIII (172): 119-135, abril 2000.

66) Mancebo OA, Monzón CM y Bulman GM (2000)

"*Haematobia irritans*: una actualización a 10 años de su ingreso a la Argentina"

[Mención Especial, Categoría Monografías, Premio Anual AAPAVET 2000]

Veterinaria Argentina (Bs.As.), Parte III, XVIII (173): 194-221, mayo 2000.

67) Bulman GM, Lamberti JC, Quiróz RG, Margueritte JA, Elordi LC y Filippi JL (2001)

"*Dermatobia hominis*: eficacia de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción, en una única dosis de 300 mcg/kg"

IVº Congreso Brasileiro de Buiatría, Campo Grande (MS), Brasil, 14/18 de mayo, 2001. En: Resúmenes.

68) Bulman GM, Lamberti JC, Mancebo OA, Monzón CM, Margueritte JA, Elordi LC y Filippi JL (2001)

"*Haematobia irritans*: eficacia de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción, medida sobre vacunos en boxes con infestación controlada, en Formosa (Argentina)"

IVº Congreso Brasileiro de Buiatría, Campo Grande (MS), Brasil, 14/18 de mayo, 2001. En: Resúmenes.

69) Bulman GM, Lamberti JC, Margueritte JA y Elordi LC (2001)

"*Rhipicephalus microplus* (Can.): evaluación de la acción de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción"

IVº Congreso Brasileiro de Buiatría, Campo Grande (MS), Brasil, 14/18 de mayo, 2001. En: Resúmenes.

70) Rossanigo CE (2001)

"Implantes y antiparasitarios en la recría y terminación de novillos sobre

praderas" Forrajes y Granos (Bs.Aires), Año IV (71): 66-71, 2001.

71) Bulman GM & Lamberti JC (2001)

"Current changes in the control of *Rhipicephalus microplus* in Argentina"

XVIIIº Inter. WAAVP Conference, Stresa (Italy), 26/30 August, 2001. In: Abstracts, L34p, p 132

72) Bulman GM (2001)

"Garrapatas, tristeza y control"

Jornadas de Actualización Técnica, Agencia de Extensión Regional INTA y Soc. Rural de Goya (Ctes.), en Goya. 1 y 2 de noviembre 2001 (Disertante invitado). En: Resúmenes.

73) Bulman GM (2001)

"Control Integrado de la Mosca de los Cuernos"

Vº Congreso Chileno de Buiatría, Puerto Varas (Chile), 14/16 de noviembre, 2001. (Disertante Invitado). En: Resúmenes.

74) Ham AA, Bulman GM, Heimsath SF & Lamberti JC (2002)

"Control of *Melophagus ovinus* in the Argentine Patagonia, with high pressure spray OP/SP emulsion, and determination of residue levels in wool samples at nine months post-treatment"

VIº World Merino Conference, Budapest (Hungary), April 29/May 1, 2002. In: Abstracts.

75) Ham AA, Bulman GM, Heimsath SF y Lamberti JC (2002)

"*Melophagus ovinus* (L.1758) y su control en la Patagonia Argentina con una emulsión de clorpirofós y cipermetrina en aspersión con alta presión, con la determinación a los 9 meses en la pre-esquila, de los promedios de residuos totales en lana entera"

XXXº Jornadas Uruguayas de Buiatría y IXº Congreso Latinoamericano de Buiatría, Paysandú (ROU), 12/15 junio, 2002. Resúmenes, pp 272-274.

76) Ham AA, Bulman GM, Heimsath SF & Lamberti JC (2002)

"Insecticide residues in wool nine months after treatment for *Melophagus ovinus* (L.1758), of sheep treated on two farms in the Patagonia (Argentina)".

XXIº Congreso Brasileiro de Parasitología Veterinaria, Río de Janeiro (Brasil), setiembre 2002. En: Resúmenes, Area Artrópodos, Poster #54.

77) Alves-Branco F de PJ, Sapper M de FM, Franco JCB, Bulman GM y Lamberti JC (2002)

"Avaliacao de eficacia de uma formulacao de Ivermectina 1,13% injetavel frente as infestacoes naturais por *Rhipicephalus microplus* (C.), en Bagé (RS), Brazil"

XXIº Congreso Brasileiro de Parasitología Veterinaria, R. de Janeiro (Brasil), setiembre 2002. En: Resúmenes, Area Artrópodos, Poster #17.

78) Bulman GM (2002)

"Mosca de los Cuernos: una actualización de su control y concepto de niveles de infestación"

Iª Jornadas de Actualización en Sanidad Animal del Nordeste Argentino.  
 Organizadas por AAPAVET, en Hotel Yacyretá, Ituzaingó (Corrientes), 17/18 de mayo, 2002. En: Resúmenes.

79) Bulman GM (2002)

"Ura (*Dermatobia hominis*): una puesta al día de su control"

Iª Jornadas de Actualización en Sanidad Animal del Nordeste Argentino.  
 Organizadas por AAPAVET, en Hotel Yacyretá, Ituzaingó (Corrientes), 17/18 de mayo, 2002. En: Resúmenes.

80) Eddi C, Nari A & Caracostantógolo J (2002)

"Use of macrocyclic lactones to control cattle parasites in South America"

In: Macrocyclic Lactones in Antiparasitic Therapy. Edit: J. Vercruysse & RS Rew. CABI Publishing, ISBN 0 95199 617 5 (2002)

81) Alvarez JD, Racioppi O, Recalde G, Viola Reasconi J y Moriena RA (2003)

"Eficacia de Ivermectina 1% p/p inyectable de Larga Acción en el control de nematodos gastrointestinales en caprinos"

VETERINARIA (UNNE, Corrientes), 14 (2): 69-70, 2003

82) Rossanigo CE, Galli C y Benítez AR (2004)

"Eficacia de tres antiparasitarios frente a *Oestrus ovinus* en caprinos con infestación natural"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 85 (6): 231-234, 2004

83) Anziani OS (2006)

"Consideraciones sobre la epidemiología y el control de *Cochliomyia hominivorax*"

Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria (AAPAVET-FCV UNNE), 1º setiembre, 2006, en Corrientes. En: Resúmenes, pp 16-18

84) Romano A (2006)

"*Dermatobia hominis* (L.1781), "ura": su prevalencia e importancia entre los ectoparásitos del nordeste argentino"

Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria (AAPAVET-FCV UNNE), 1º setiembre, 2006, en Corrientes. En: Resúmenes, pp 20.

84) Buffarini MA (2009)

"Evaluación de la eficacia de una estrategia de control antiparasitario con mínimo uso de drogas"

Ediciones INTA. Public. Técnica, Centro Regional Buenos Aires Norte: 153-154, 2009

### **Eprinomectina.**

1) Aguirre DH, Gaido AB, Cafrune MM, Castelli ME, Mangold AJ & Guglielmone AA (2005)

"Eprinomectin pour-on for control of *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (C.) on cattle"

Veterinary Parasitology, 127, 2005 (2) : 157-183

2) Lifschitz A, Nava A, Guglielmone AA, Imperiales F, Mangold AJ y Lanusse C.

"Eficacia de ivermectina y eprinomectina sobre *Amblyomma parvum*

(Acarina: Ixodidae) en cabras. Relación entre actividad acaricida y biodisponibilidad sistémica"

[Mención Especial, Premio Anual AAPAVET Rioplatense 2008 "Dr. Edín Raúl Castro"]

### **Formulación de Ivermectina al 3,15%.**

1) Turic E, Margueritte JA, Lamberti JC y Colantonio A (2006)

" Incidencia en la ganancia de peso en corderos parasitados con la falsa garrapata de los ovinos *Melophagus ovinus* L.1758, tratados con Ivermectina 3,15% inyectable"

Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes (Argentina), 1º de setiembre, 2006. AAPAVET y FCV (UNNE). En: Resúmenes, TL-023.

2) Barbour Scott F (2006)

"Eficacia garrapaticida (*Rhipicephalus microplus*) de una formulación de Ivermectina 3,15% inyectable en un ensayo a campo en Brasil"

Iª Jornada de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes (Argentina), 1º de setiembre, 2006. AAPAVET y FCV (UNNE). En Resúmenes, TL-018.2)

3) Barbour Scott F (2006)

"Eficacia bernicida (*Dermatobia hominis*, L.1781) de una formulación de Ivermectina 3,15% inyectable en bovinos a campo, en Brasil"

Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes (Argentina). AAPAVET y FCV (UNNE). En Resúmenes, TL-020.

4) Barbour Scott F (2006)

"Eficacia antihelmíntica de una formulación de Ivermectina 3,15% inyectable en bovinos, en Brasil"

Iª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes (Argentina). AAPAVET y FCV (UNNE). En Resúmenes, TL-021.

5) Lifschitz F, Virkel G, Balient M, Sallovitz J, Pis A & Lanusse C (2007)

"Ivermectin 3,15% Long Acting formulation in cattle: absorption pattern and pharmacokinetic considerations"

Veterinary Parasitology, 2007 (147): 303-310.

### **Farmacología y Terapéutica**

1) Sánchez S y Lanusse C (1993)

"Farmacología de las avermectinas"

Revista de Medicina Veterinaria (Bs.Aires), 74: 176-184, 1993

2) Lanusse C (1994)

"Factores que afectan la biodisponibilidad plasmática de fármacos antihelmínticos"

en rumiantes"

En: Archivos de Medicina Veterinaria (Chile), XXVI: 3-14, 1994

3) Alvarez L, Sánchez S, Saumell C y Lanusse C (1995)

"Relación entre tipo de alimentación y biodisponibilidad de antihelmínticos en rumiantes y cerdos"

Revista Argentina de Producción Animal (Bs.As.), 15 (3/4): 791-793, 1995

4) Lanusse C (1995)

"Comportamiento farmacocinético y eficacia clínica de drogas antihelmínticas en rumiantes"

Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria, 4 (2): 339-344, 1995

5) Lanusse C, Lifschitz A, Virkel G, Sánchez S, Alvarez L, Sutra JF & Galtier P (1997)

"Comparative plasma disposition of Ivermectin and Doramectin to parasite location tissues in cattle"

Veterinary Parasitology, 87: 329-338, 1997

6) Lanusse C, Lifschitz A, Virkel G, Sánchez S, Alvarez L, Sutra JF, Galtier P & Alvinerie M (1997)

"Comparative plasma kinetics of Ivermectin, Moxidectin and Doramectin to parasite location tissues in cattle"

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 20: 91-99, 1997

7) Errecalde JO, Echeverría J, Mestorino N, Pessoa J, Turic E, Lehmann R y Scioscia A (1998)

"Farmacología de una formulación de Ivermectina al 1% inyectable de Acción Prolongada"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XV, 143: 184-188, 1997

Lifschitz A, Virkel G, Sánchez S, Alvarez L & Lanusse C (1999)

"Bioequivalence of Ivermectin formulations in swine and cattle"

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 22; 27-34, 1999.

9) Lifschitz A, Virkel G, Pis A, Imperiales F, Sánchez S, Alvarez L, Kujanek R & Lanusse C (1999)

"Ivermectin disposition kinetics after subcutaneous and intramuscular administration of an oil-based formulation to cattle"

Veterinary Parasitology, 86: 203-203-215, 1999

10) Lamberti JC, Errecalde JO, Bulman GM, Mestorino N & Margueritte JA (1999)

"Modified injectable 1% 1/w Ivermectin: pharmacokinetics and field efficacy"

XV<sup>o</sup> International WAAVP Conference, Copenhagen (Denmark), 15/19 August, 1999. Poster g7.08. In: Abstracts.

11) Errecalde JO, Formentini E, D'Agostino BI, Citroni D & Mestorino N (2000)

"Concentration of abamectin in cattle plasma and natural infestation of *Boophilus microplus* ticks, eggs and larvae"

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, Vol. 23, Supl.1, 2000.

12) Lanusse C (2000)

"Pharmacology of endectocide compounds: comparative pharmacokinetics in ruminants"

European Association of Veterinary Pharmacology and Toxicology: Session H2, Invited Review Paper, 6 pp, 2000.

13) Echeverría J, Mestorino N, Turic E, Pessoa J & Errecalde JO (2001)

"Pharmacokinetics of abamectin in horses"

Journal of Pharmacology and Therapeutics, 24 (5): 359-360, 2001

14) Lamberti JC, Errecalde JO, Mestorino N, Bulman GM y Margueritte JA (2001)

"Farmacocinética y eficacia de una nueva formulación de Ivermectina modificada 1% p/p inyectable"

IX<sup>o</sup> Jornadas Latinoamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIV<sup>o</sup> Jornadas Nacionales (Tandil 2000), en Tandil (Bs.As.), 27/28 de abril, 2000.

Trabajo VI-71. En: Resúmenes.

15) Errecalde CA (2002)

"La quimioresistencia en los ectoparásitos: naturaleza y control"

[Mención Especial, Premio AAPAVET Anual 2002 "Dr. Oscar J. Lombardero", Categ. Tbjos. Originales]

En: Archivos de AAPAVET

16) Imperiales F, Sallovitz J, Lifschitz A & Lanusse C (2002)

"Determination of Ivermectin and Moxidectin residues in bovine milk and examination of the effects of these residues on the acid fermentation of milk"

Food Additives and Contaminants, 19 (9): 810-818, 2002

17) Imperiales F, Lifschitz A, Sallovitz J & Lanusse C (2004)

"Comparative depletion of Ivermectin and Moxidectin milk residues in dairy sheep after subcutaneous and oral administration"

Journal of Dairy Research, 71: 427-433, 2004

18) Imperiales F, Buseti M, Suárez VH & Lanusse C (2004)

"Milk excretion of Ivermectin and Moxidectin in dairy sheep: assessment of drug residues during cheese elaboration and ripening process"

Journal of Agriculture and Food Chemistry, 52 (2): 6205-6211, 2004

19) Lifschitz A, Sallovitz J, Imperiales F, Pis A & Lanusse C (2004)

"Pharmacokinetic evaluation of four generic Ivermectin formulations in calves"

Veterinary Parasitology, 119: 247-257, 2004

20) Lifschitz A, Virkel G, Ballent M, Sallovitz J & Lanusse C (2009)

"Clinical use of Ivermectin and Triclabendazole in sheep: *in-vitro* and *in-vivo* characterization of their pharmacological interaction"

The Veterinary Journal (in press), 2009

### **Impacto Ambiental.**

1) Halley BA, Nessel BJ & Lu AYH (1989)

"Environmental aspects of ivermectin usage in livestock. General considerations"  
In: Ivermectin & Abamectin, Chapter 11: 162-172. Ed.: Wm C Campbell, 1989,  
Springer-Verlag, New York Inc.

2) Roncalli RA (1989)

"Environmental aspects of the use of ivermectin and abamectin in livestock: effects  
on cattle dung fauna"

In: Ivermectin & Abamectin, Chapter 12: 173-181. Ed: Wm C Campbell, 1989,  
Springer-Verlag, New York Inc.

3) Bulman GM, Cabrera G, Ambrústolo RR, Gandolfo D y Muñoz Cobeñas ME  
(1994)

"Los endectocidas y su diferente impacto sobre la microfauna coprófaga, con  
especial referencia a *Coleoptera-Scarabaeidae* - un enfoque comprensivo"

VIIº Congreso Argentino de Cs Veterinarias (Bs.As.), 8-11 de noviembre, 1994. En:  
Actas.

4) Torres PR, Cicchino AC, Abramovich AH, Núñez JI y Prieto OH (1994)

"Los enemigos naturales de *Haematobia irritans irritans* (Diptera:Muscidae) en dos  
áreas ganaderas de la Argentina"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 75 (1): 6-16, 1994.

5) Bulman GM, Muñoz Cobeñas ME y Ambrústolo RR (1996)

"El Impacto Ecológico de las Lactonas Macrocíclicas: una actualización  
comprensiva y comparativa"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XIII (127): 3-16, 1996. [Monografía, 97  
referencias]

6) Bulman GM, Muñoz Cobeñas ME y Ambrústolo RR (1997)

"O Impacto Ecológico das lactonas macrocíclicas (endectocidas): atualizao  
comparativa"

A Hora Veterinaria (Porto Alegre, Brasil), 95 (16): 50-55, enero-febrero 1997.  
[Monografía, con 97 referencias]. Traducción al portugués de la Editorial.

7) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Bulman GM y Schapiro J (1997)

"Evaluación del Control Prolongado de una nueva formulación inyectable de  
Ivermectina al 1% p/p de Larga acción contra los principales parásitos  
gastrointestinales del bovino"

INTERNET (Carrera de Veterinaria, Cátedra de Parasitología, Universidad del  
Salvador, Pilar): material didáctico, 7 pp, 1997.

Alvinerie M, Sutra JF, Galtier P, Lifschitz A, Virkel G & Lanusse C (1999)

"Persistence of Ivermectin in plasma and faeces following administration of a  
sustained-release bolus to cattle"

Research in Veterinary Science, 66: 57-61, 1999.

9) Iglesias LE, Saumell CA, Fernández AJ, Fusé LA, Lifschitz A, Rodríguez A,  
Rodríguez EM, Steffan PE & Fiel CA (2006)

"Environmental impact of ivermectin excreted by cattle treated in autumn on dung

fauna and degradation of faeces on pasture"

Parasitological Research, 100 (1): 93-103, 2006

[Premio Anual AAPAVET, Categoría Monografías, "Dr. Kurt Wolffhügel, 2006]

### **Control Prolongado.**

1) Bulman GM, Eddi CS, Caracostantógolo JL, Ambrústolo RR, Morley ME, Noaco A y Schapiro J (1993)

"El Control Prolongado de los antihelmínticos: concepto, realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos gastrointestinales en bovinos y ovinos"

XXI<sup>o</sup> Jornadas Uruguayas de Buiatría (Paysandú, RO del Uruguay), 16-18 de junio, 1993. [Monografía, 6 pp, en Actas de las Jornadas]

2) Bulman GM, Eddi CS, Caracostantógolo JL, Ambrústolo RR, Morley ME, Noaco A y Schapiro J (1993)

"El Control Prolongado de los antihelmínticos: concepto, realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos gastrointestinales en bovinos y ovinos"

I<sup>o</sup> Congreso Internacional de la Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP (La Plata, Argentina), 1993. En: Libro de Actas.

3) Bulman GM, Eddi CS, Caracostantógolo JLL, Ambrústolo RR, Muñoz Cobeñas ME, Morley ME y Schapiro J (1995)

"El Control Prolongado de los antihelmínticos: concepto, realidad e importancia de esta acción frente a los parásitos gastrointestinales y pulmonares en bovinos y ovinos"

Veterinaria Argentina (Bs.As.), XII (113), 1995 [Monografía, con 24 referencias]

4) Bulman GM, Eddi CS, Caracostantógolo JL, Ambrústolo RR, Muñoz Cobeñas ME, Morley ME y Schapiro J (1995)

"El Control Prolongado de los antihelmínticos: concepto, actualización e importancia de esta acción frente a los parásitos gastrointestinales y pulmonares en bovinos y ovinos"

A Hora Veterinaria (Porto Alegre, Brasil), Año 15 (88): 52-55, noviembre/diciembre 1995. [Traducción al portugués de la Editorial]

5) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Lamberti JC, Bulman GM y Schapiro J (1997)

"Evaluación del Control Prolongado de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable por vía subcutánea de Larga Acción, contra los principales parásitos gastrointestinales del bovino, en la República Argentina"

X<sup>o</sup> Seminario Brasileiro de Parasitología Veterinaria y I<sup>o</sup> Seminario de Parasitología Veterinaria de países del Mercosur, Itapema (Santa Catarina, Brasil), 5-9 de octubre, 1997. En: Actas.

6) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Lamberti JC, Bulman GM y Schapiro J (1997)

"Evaluación del Control Prolongado de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p inyectable por vía subcutánea, de Larga Acción, contra los principales parásitos gastrointestinales del bovino, en la República Argentina"

Revista Brasileira de Parasitología Veterinaria (Brasil), A80, #122, 1997.

7) Olaechea F, Benítez Usher C, Cramer LG & Egleson JS (1997)

"Efficacy and Persistent Effect of Ivermectin in a controlled release capsule and ivermectin 1% injection against *Melophagus ovinus*"

XVI<sup>o</sup> International WAAVP Conference, (Sun City) Republic of South Africa, 1997.

Poster.

Eddi CS, Lamberti JC, Caracostantógolo JL, Bulman GM & Schapiro J (1997)

"Persistent Efficacy of Ivermectin against gastrointestinal nematodes of cattle in Argentina"

XVI<sup>o</sup> International WAAVP Conference, Sun City (Republic of South Africa), 1997.

Poster.

9) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Lamberti JC, Bulman GM y Schapiro J (1998)

"Evaluación del Control Prolongado de una nueva formulación de Ivermectina al 1% p/p de Larga Acción por vía subcutánea, frente a los principales parásitos gastrointestinales del bovino en la República Argentina"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XV (146): 408-414, 1998.

10) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Lamberti JC, Bulman GM, Schapiro J y Margueritte JA (2000)

"Nematodes gastrointestinales en bovinos: Control Prolongado con Ivermectina 1% p/p inyectable"

IX<sup>o</sup> Jornadas Latinamericanas de Fármaco-Toxicología Veterinaria y XIV<sup>o</sup> Jornadas Nacionales (Tandil 2000), en Tandil (Argentina), 27-28 de abril, 2000. Trabajo VI-71. En Resúmenes.

11) Anziani OS, Flores SG, Moltedo H, Guglielmone A, Derozier C, Zimmermann G & Wanke O (2000)

"Persistent activity of doramectin and ivermectin in the prevention of cutaneous myiasis in cattle experimentally infested with *Cochliomyia hominivorax*"

Veterinary Parasitology, 87: 243-247, 2000.

12) Cuore U, Cardozo H, Nari A y Solari MA (2008)

"Características de los garrapaticidas utilizados en Uruguay: eficacia y poder residual"

VETERINARIA (Montevideo, RO del Uruguay), 43 (169): 13-24, 2008.

### **Resistencia parasitaria.**

1) Bulman GM, Caracostantógolo JL, Noaco A, Schapiro J, Ambrústolo RR y Morley ME (1993)

"Resistencia de los nematodes gastrointestinales a los antihelmínticos, con especial referencia a las Lactonas Macrocíclicas: una actualización"

XXI<sup>o</sup> Jornadas Uruguayas de Buiatría, Paysandú (RO del Uruguay), junio 16-18, 1993. En: Actas

2) Bulman GM, Caracostantógolo JL, Noaco A, Schapiro J, Ambrústolo RR y

Morley ME (1993)

"Resistencia de los nematodos gastrointestinales a los antihelmínticos, con especial referencia a las Lactonas Macroclínicas: una actualización"  
JOVECOP VI (6ª Jornadas Veterinarias de Corrientes), FCV (UNNE), junio 11-12.  
1993. En: Actas

3) Bulman GM, Caracostantógolo JL, Noaco A, Schapiro J, Ambrústolo RR y

Morley ME (1993)

"Resistencia de los nematodos gastrointestinales a los antihelmínticos, con especial referencia a las Lactonas Macroclínicas: una actualización"  
1º Congreso Internacional de la Facultad de Cs. Veterinarias, UNLP (La Plata),  
1993. En: Actas.

4) Bulman GM, Caracostantógolo JL, Ambrústolo RR, Eddi CS, Muñoz Cobeñas ME, Morley ME y Schapiro J (1994)

"Resistencia de los nematodos gastrointestinales de Ovinos a los antihelmínticos con especial referencia a las lactonas macroclínicas: una actualización"  
VIIº Congreso Argentino de Ciencias Veterinarias (Buenos Aires), 8-11 de noviembre, 1994. Comunicación Libre #276.

5) Eddi CS, Caracostantógolo JL, Peña M, Schapiro J, Marangunich L, Waller P & Hansen J (1996)

"The prevalence of anthelmintic resistance in nematode parasites of sheep in southern Latin America (Argentina)"  
Veterinary Parasitology, 62 (3-4): 189-197, 1996.

6) Romero JR, Boero C, Aristazábal M, Baldo A y Vázquez R (1998)

"Estudio de resistencia a los antihelmínticos en majadas de la Mesopotamia Argentina"  
Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 79 (5): 342-346, 1998.

7) Bulman GM (2000)

"Diagnóstico de resistencia antihelmíntica en bovinos"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 81 (6): 467, 2000.

Baynes RE, Payne M *et al* (2000)

"Use of ivermectin and moxidectin in goats"

Journal of the American Veterinary Medical Association (5), September 1, 2000.

9) Mottier L y Lanusse C (2001)

"Bases moleculares de la Resistencia a los fármacos antihelmínticos"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 82: 74-85, 2001.

10) Anziani OS, Guglielmone AA, Zimmermann G, Vázquez R & Suárez VH (2001)

"Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle, in Argentina"

Veterinary Record, 149: 58-59, 2001.

11) Romero JR, Sánchez R, Fazzio L y Andrés A (2001)

"Resistencia a benzimidazoles en cepas de *Haemonchus contortus* y *Trichostrongylus* spp en caprinos de Buenos Aires. Observaciones preliminares

sobre sospechas de resistencia en *Trichostrongylus* spp a ivermectinas"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), XVIII (179); 677-687, 2001.

12) Fiel CS, Saumell C, Steffan PE & Rodríguez E (2001)

"Resistance of *Cooperia* to Ivermectin in grazing cattle of the Humid Pampas, Argentina"

Veterinary Parasitology, 98: 213-219, 2001.

13) Errecalde CA (2002)

"La quimioresistencia en los ectoparásitos. Naturaleza y control"

[Premio Anual AAPAVET 2002 "Dr. Oscar J. Lombardero]. En Imprenta.

14) Aguirre D, Cafrune M, Viñabal A y Salatin A (2002)

"Aspectos epidemiológicos y terapéuticos de la nematodiasis gastrointestinal caprina en un área subtropical de la Argentina"

Revista de Investigaciones Agropecuarias INTA (31): 25-40, 2002.

15) Estudio de Producción y Sanidad Animal (2003)

"Resistencia a los antiparasitarios: estado actual con énfasis en América Latina"

Publicación FAO, NNUU, Roma, 2003.

16) Anziani OS y Fiel CS (2004)

"Estado actual de la resistencia antihelmíntica a nematodos gastrointestinales en bovinos de la Argentina"

Veterinaria Argentina (Buenos Aires), 21: 86-102, 2004.

17) Anziani OS, Suárez VH, Guglielmone AA, Wanker O, Grande H & Coles G (2004)

"Resistance to benzimidazoles and avermectin anthelmintics in cattle nematodes in Argentina"

Veterinary Parasitology, 122; 303-306, 2004.

18) Caracostantógolo JL, Castaño R. Cutullé C, Cetrá B, Lamberti JO, Olaechea F, Piorutti F, Ruiz M, Schapiro J, Martínez M, Balbiani G, Castro M, Morici G y Eddi CS (2005)

"Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina"

En: Resistencia a los antiparasitarios internos en Argentina. Producción y Sanidad Animal NNUU, Roma (Italia) 2005.

19) Steffan PE, Fiel CS, Saumell CA, Fusé LA e Iglesias LE (2005)

"El uso de antihelmínticos en los programas de control y riesgo potencial de resistencia"

En: Resistencia a los antiparasitarios en Argentina. FAO, NNUU (Roma, Italia), 2005.

20) Lamberti JC y Lucas C (2006)

"Resultados del análisis químico de muestras de baños de inmersión para el control de *Rhipicephalus microplus* en el nordeste argentino"

1ª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes, 1º set., 2006.  
En: Resúmenes

21) Lucas C y Francia CR (2006)

"Mosca de los Cuernos *Haematobia irritans*: historia de la evolución epidemiológica, Resistencia y conceptos actuales de Control"

1ª Jornada Nacional de Ectoparasitología Veterinaria, Corrientes, 1º set., 2006. En: Resúmenes

22) Suárez VH y Cristel S (2007)

"Anthelmintic resistance in cattle nematodes in the western Pampas of Argentina"

Veterinary Parasitology, 144: 111-117, 2007.

23) Alvarez L, Lifschitz A, Entrocasso CM, Manazza J, Borda B, Virkel G, Mottier L & Lanusse C (2007)

"Albendazole and Ivermectin co-administration: pharmacokinetic assessment and clinical efficacy against multiple resistant nematodes"

Journal of Veterinary Pharmacology and Therapy, 29 (Suppl.): 61-68, 2007.

24) Entrocasso CM, Alvarez L, Manazza J, Borda B, Virkel G, Mottier L & Lanusse C (2008)

"Clinical efficacy assessment of the albendazole-ivermectin combination in lambs parasitized with resistant nematodes"

Veterinary Parasitology, 155: 249-256, 2008

25) Anziani OS, Caffè G, Cervilla N, Litterio N, Aguilar R, Cooper L y Boggio J (2009)

"Resistencia antihelmíntica en nematodos gastrointestinales de los caprinos en el norte de la Provincia de Córdoba, Argentina"

XXXIIº Congreso Argentino de la Asociación de Producción Animal, Malargue (Mendoza), octubre 2009. En Resúmenes.

25) Fiel CS, Guzmán M, Rodríguez E, Saumell C, Fusé L y Steffan PE (2009)

Resistencia a Ivermectina de los géneros intestinales *Cooperia*, *Trichostrongylus* y *Nematodirus*

en bovinos lecheros de recría"

Revista de Medicina Veterinaria (Buenos Aires), 90 (5/6): 86-91, 2009.

26) Suárez VH y Cristel S (2011)

"Risk factors for the development of bovine anthelmintic resistance in Argentina"

XXIIIº International WAAVP Conference, Buenos Aires (Argentina), August 2011. In: Proceedings, pp 50.

*Epílogo.*

*Reunir los numerosos trabajos y conferencias en el polo de desarrollo de la*

*Ivermectina de Argentina, Uruguay y sur de Brasil, en un lapso de 30 años (1981-2011), no ha sido una tarea sencilla. Seguramente quedaron sin incluirse muchos, por desconocer los necesarios detalles, a cuyos autores les extiendo mis sinceras disculpas. A los que colaboraron les cabe expresarles mi sincero agradecimiento. Cuando se eligió el tema hace más de 5 meses, reconociendo la importancia de la larga fase de desarrollo de la ivermectina en Argentina y países vecinas, se desconocía la extensión que resultaría el mismo. De ahí la publicación en Veterinaria Argentina en el espacio de AAPAVET, en dos partes, la primera ya publicado en marzo. AAPAVET y el autor agradecen al Ing<sup>o</sup> Norberto Speroni su continuado entrega y apoyo, y a los colegas amigos que como siempre comentaron y corrigieron el texto, muchas gracias!*

---