

Eficacia de ivermectina 1% por diferentes vías y dosis frente a parásitos gastrointestinales resistentes en

Vet. Arg. ? Vol. XXXIII ? N° 342 ? Octubre 2016.

Galvan WR1, Fazzio LE1, Streitenberger N1., Galarza E1, Lizarraga R1, Sanchez RO2, Sanabria REF13.

Resumen

La resistencia antielmíntica (RA) a ivermectina (IVM) y otras lactonas macrocíclicas (LM) es un fenómeno mundialmente conocido. En ovinos, la administración de LM por vía oral o intra-ruminal y en alta dosis ha logrado mejorar la eficacia frente a parásitos gastrointestinales (PGI), sin embargo no abundan aún experiencias similares bovinos. El objetivo del presente ensayo fue evaluar la eficacia de IVM a alta dosis y por diferentes vías en terneros portadores de PGI resistentes a IVM en un engorde a corral comercial. De un total de 125 se seleccionaron 44 terneros machos, clínicamente sanos, los cuales fueron asignados a 4 grupos (n=11 animales/grupo) que recibieron IVM a dosis estándar (0,2 mg/kg) y alta (1 mg/kg) y por vía subcutánea e intra-ruminal. Previo al día del tratamiento (día ? 6) se tomaron muestras de materia fecal para recuento de huevos de PGI por gramo y coprocultivo; además se registró el peso individual de cada animal. El día del tratamiento fue considerado el día 0. En los días +14 y +27 se tomaron muestras de materia fecal mientras que en el día +27 se registró nuevamente el peso. La reducción en el recuento de huevos en materia fecal en el día +14 y +27 no mostró diferencias entre los grupos, dejando en evidencia la falta de eficacia de la droga aún en dosis quíntuple. No se observó diferencias en la ganancia diaria de peso entre los grupos. En el presente ensayo el uso de IVM en los diferentes grupos a alta dosis y por diferentes vías no obtuvo mejoras en los porcentajes de reducción de huevos en materia fecal en bovinos portadores de PGI resistentes.

Palabras clave: Ivermectina; Cooperia; Haemonchus; Resistencia antihelmíntica, engorde a corral.

Ivermectin 1% efficacy by different routes and doses against resistant nematodes in cattle.

Summary

Anthelmintic resistance to ivermectin and macrocyclic lactones (ML) is a worldwide spread problem. A high dose schedule of ML was effective against resistant nematodes in sheep, given oral and intra-ruminal. However, not enough data are

available from cattle on this issue. Thus, the goal of this work was the efficacy assessment of IVM given at different doses and routes. To achieve this goal, 44 male feedlot calves, infected with IVM resistant nematodes, were assigned to four groups (n=11 calves per group). They received standard (0.2 mg/kg), or high doses (1 mg/kg) of IVM by subcutaneous or intra-ruminal routes. Before treatment (day -6), feces were sampled for eggs per gram counts (EPG) and copocultures; weight was also measured on this date. The treatments were administered on day 0. Later, on days +14 and +27, feces were re-sampled, and calves were weighed again just in the last date. Fecal egg count reductions showed no statistical differences between groups. This evidenced the lack of efficacy for IVM, even at a fivefold dose. Weight was neither different between groups. In conclusion, higher doses of IVM given by subcutaneous or intra-ruminal routes were insufficient to kill IVM-resistant nematodes in calves.

Key Words: Ivermectin; Cooperia; Haemonchus; anthelmintic resistance; feedlot.

1 Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata. 2 Laboratorio Mesopotámico de Diagnóstico Veterinario.

3 IIB-INTECH Chascomús, CONICET-UNSAM. E-mail de contacto:

fazzio@fcv.unlp.edu.ar

Introducción

Los problemas clínicos sanitarios más frecuentes en explotaciones de engorde a corral de bovinos en Argentina, son la neumonía y la acidosis (Galvan y col. 2014). Otras afecciones como las causas tóxicas, a pesar de que pueden tener alta morbi ?mortalidad y generar importantes pérdidas económicas, suelen presentarse esporádicamente. Poco se conoce, del impacto que generan las afecciones subclínicas para el engorde a corral; sin embargo en estudios recientes (Fazzio et al. 2012, 2014, 2016) se observó que los parásitos gastrointestinales (PGI) que sobreviven al tratamiento antihelmíntico, pueden provocar disminución en la ganancia diaria de peso (GDP).

El uso frecuente y prolongado de lactonas macrocíclicas (LM) en bovinos, ovinos y caprinos ha generado un alto grado de resistencia antihelmíntica (RA) (Kaplan y Vidyashankar 2012). Actualmente la RA es un problema mundial en la industria bovina (van Wyk et al., 1999; Jackson et al. 2006; Sutherland y Leathwick, 2011, Gasbarre 2014, das Neves et al. 2014). En nuestro país es un fenómeno en expansión (Suarez y Cristel, 2007; Suarez y Cristel, 2014), siendo la región del noreste Argentino una de las zonas con mayor frecuencia de reportes de RA (Anziani et al., 2001; Fiel et al., 2001; Caracostantogolo y col. 2005; Anziani y Fiel, 2015).

El alto grado de resistencia a las LM, especialmente a IVM, ha fomentado la búsqueda de estrategias para optimizar su potencial como agente antiparasitario. Entre los mecanismos de RA postulados frente a LM se incluyen mutaciones en canales de cloro relacionados a receptores ácido gamma aminobutírico (GABA). Un segundo mecanismo, implicaría un incremento en el eflujo de la droga mediado principalmente por glicoproteína P (PGP) (Lanusse et al., 2014, Lloberas et al., 2012, 2015); en base a ello se han propuesto diferentes alternativas que mejoren la biodisponibilidad de droga en el sitio activo. El aumento de la dosis de antiparasitario, diferentes vías de administración y eventualmente la dosificación simultánea de inhibidores de PGP, podrían saturar o interrumpir este mecanismo de eflujo exacerbado y así mejorar el perfil de LM frente a cepas de parásitos resistentes (Lifschitz et al., 2010).

En ovinos y caprinos, la administración por vía oral de LM mejoró la eficacia frente a PGI resistentes, en contraste con el tratamiento subcutáneo (Gopal et al. 2001; Lloberas et al. 2012, Alvarez et al. 2015). Este fenómeno podría explicarse por las altas concentraciones del fármaco en los fluidos gastrointestinales tras la administración oral o intraruminal, lo que puede aumentar la biodisponibilidad del principio activo en el tracto gastrointestinal (Lanusse y col. 2013; Lanusse et al. 2014). Sin embargo, algunos trabajos realizados en ovinos con IVM aplicada por vía oral a dosis estándar o alta, no se ha correlacionado con una mejora en la eficacia frente a *H. contortus* resistentes (Lloberas et al. 2012, 2015; Suarez et al. 2014).

Al momento, en bovinos, se han realizado pocas experiencias similares a las citadas con ovinos, donde se modifique la vía de administración o la dosis para el tratamiento de cepas resistentes de PGI. Leathwick y Miller, en el 2013 comparan la eficacia de IVM oral frente a moxidectina (MOX) aplicadas por vía subcutánea, oral y pour on, hallando una mayor eficacia de MOX por vía oral frente a el resto de los grupos. Pomroy y col. (2004) realiza una comparación de la eficacia de IVM y MOX administrada vía oral y subcutánea frente a una cepa de *Cooperia oncophora* resistente a LM y observo que la vía oral obtuvo mejor eficacia.

Por lo expuesto, el objetivo del presente ensayo fue evaluar el porcentaje de reducción del recuento de huevos en materia fecal alcanzado por diferentes vías de administración y dosis, en animales portadores de cepas resistentes a IVM en un engorde a corral.

Materiales y Métodos

El presente ensayo se realizó entre los meses de mayo y junio de 2015 en un

establecimiento de engorde a corral comercial ubicado en la localidad de Marcos Paz (-34°08'S, -58°08'W), Provincia de Buenos Aires. Los animales (machos cruza *Bos indicus* x *Bos taurus*) incorporados al presente ensayo, provenían de un establecimiento de cría ubicado en la localidad de Esquina (-27° 27'S, -58° 49'W) provincia de Corrientes, noreste Argentino, donde existen antecedentes de RA (Fazzio et al. 2012, 2014, 2016). El peso fue de 122 kg. (\pm 26) y 4 meses de edad en promedio. Al momento del arribo al engorde a corral, los animales fueron alojados en corrales de recepción con acceso a rollos de pastura y agua, cumpliendo con un período de hidratación y descanso de 72 hs.

Descripción del ensayo

Previo al momento del tratamiento todos los animales se identificaron con doble caravana (n=125) y se realizó la rutina sanitaria, la cual incluyó una única dosis de vacuna polivalente clostridial (Policlostrigen® Biogénesis-Bagó) y antibiótico inyectable de amplio espectro (Tilmicosina ? Maxityl® Biogénesis-Bagó). El mismo día se extrajo materia fecal del recto de cada uno de los animales y se registró el peso individual.

Una vez obtenidos los resultados del recuento de huevos por gramos en materia fecal (HPG), se preseleccionaron 44 animales homogéneos en peso y con valores de HPG ? a 160. Luego, se ordenaron en forma creciente, en base al recuento de HPG correspondiente al día ? 6 del ensayo, y se distribuyeron aleatoriamente en 4 grupos (n=11 animales por grupo) para recibir tratamiento con ivermectina 1% (Ivomec® Merial) según el siguiente esquema:

Grupo 1: 0.2 mg/kg peso vivo, (dosis estándar), vía subcutánea.

Grupo 2: 1 mg/kg peso vivo, (dosis alta), vía subcutánea.

Grupo 3: 0.2 mg/kg peso vivo (dosis estándar), vía intraruminal.

Grupo 4: 1 mg/kg peso vivo (dosis alta), vía intraruminal.

El día del tratamiento fue considerado el día 0 del ensayo, y en los días +14 y +27 post tratamiento (PT) se tomaron muestras individuales de materia fecal; el peso corporal fue registrado nuevamente el día +27 PT.

Procesamiento de las muestras

Las muestras de material fecal fueron analizadas por la técnica de Mc Master modificada con una sensibilidad de 20 huevos por gramo de material fecal (Roberts y O'Sullivan, 1950). Para la obtención de Larvas 3 (L3) se realizaron coprocultivos

en pool de muestras por duplicado en cada grupo, los cuales se incubaron en estufa a 25°C por 14 días y cámara húmeda. La identificación a nivel genero se realizó de acuerdo a lo descripto por van Wyk y Mayhew (2013).

Análisis Estadístico

La eficacia para cada uno de los grupos en estudio fue evaluada mediante el porcentaje de reducción del recuento de huevos en materia fecal (%RRH) mediante la siguiente formula: $100 \times [1 - (T2/T1)]$ (das Neves et al. 2014), donde T1 y T2 representa la media aritmética del HPG pre y post tratamiento de cada uno de los grupos estudiados. Los límites de confianza inferior (LCI) y superior (LCS), para un intervalo del 95%, se calcularon de acuerdo a lo descripto por Dobson et al. (2012). Se consideró RA cuando el %RRH fue menor al 95 % y/o el LCI menor al 90 % (Coles et al. 1992).

Para el análisis de GDP se utilizó un diseño completamente aleatorio dentro del paquete estadístico SAS (9.2) donde el animal fue considerado la unidad experimental. Se utilizó el siguiente modelo estadístico: $Y = \mu + T + e$, donde "Y" es la variable dependiente (GDP), " μ " es la media de la población en estudio, "T" es el tratamiento o variable independiente mientras que "e" el error.

Resultados y discusión

Los valores promedio de HPG (máximo y mínimo) obtenido en los diferentes grupos los días -6, +14 y +27 se presentan en la **Tabla 1**, mientras que la reducción alcanzada los días +14 y +27 PT en cada uno de los grupos en estudio se presentan en la **Tabla 2**.

¹ Día	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
	HPG promedio (valor inferior - valor superior)			
- 6	440 (200 - 720)	474 (160-1100)	323 (160-620)	415 (160-820)
+ 14	278 (60-720)	266 (100-500)	102 (0-340)	264 (0-800)
+ 27	116 (0-280)	152 (0-340)	72 (0-240)	134 (0-360)

: Valores promedio de recuento de huevos por gramo (HPG) de materia fecal (valor inferior y superior) en los diferentes grupos en estudio.

Grupo 1: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 2: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 3: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal;

Grupo 4: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal.

1Día -6 (muestras de materia fecal obtenidas seis días previos al tratamiento), Día

+14 (muestras de materia fecal obtenidas 14 días posteriores al tratamiento), Día +27 (muestras de materia fecal obtenidas 27 días posteriores al tratamiento).
n= 44 animales (11 animales por grupo)

¹ Día	Grupo 1 (LCI- LCS) [#]	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4
+14	35 (0-61)	44 (3-67)	62 (33-78)	29 (0-61)
+27	71 (48-74)	69 (36-85)	75 (52-87)	69 (40-84)

. Reducción del conteo de huevos en materia fecal (intervalo de confianza) en los diferentes grupos en animales de engorde a corral en los días +14 y +27 post tratamiento.

Grupo 1: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 2: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 3: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal;

Grupo 4: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal.

1 Día +14 (muestras de materia fecal obtenidas 14 días posteriores al tratamiento),

Día + 27 (muestras de materia fecal obtenidas 27 días posteriores al tratamiento).

LCI límite inferior para un 95% de confianza ? LCS límite superior para un 95 % de confianza.

n= 44 animales (11 animales por grupo)

En el presente estudio, el uso de la vía IR evidencio similar %RRH comparado con la vía SC. Solo en el Grupo 3 (vía IR dosis estándar) al día +14 PT se observó un porcentaje de reducción algo mayor (62%) que el resto de los grupos. Esto difiere con el trabajo realizado en bovinos por Pomroy (2004) el cual observa una mejor eficacia utilizando la via oral que la subcutánea. Leathwick y Miller (2013) observaron que los tratamientos orales son significativamente menos variable en la eficacia individual que los aplicados por via inyectable o pour on.

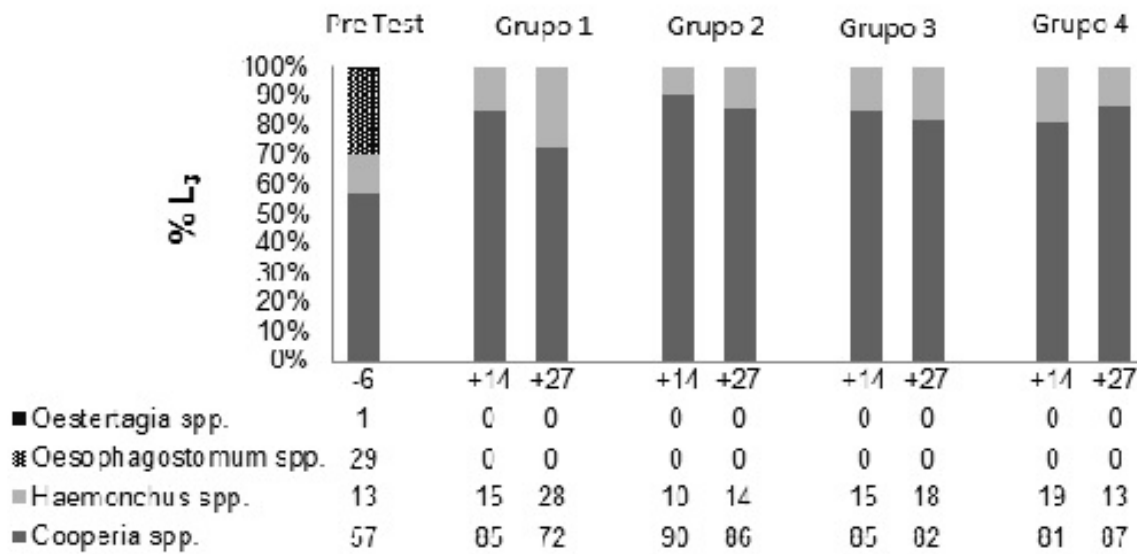
Para las condiciones del presente estudio, no se observaron diferencias en el %RRH entre la dosis estándar (0.2 mg/kg) y la dosis alta (1 mg/kg). Este efecto habia sido demostrado en ovinos frente a *Haemonchus contortus* por Alvarez y col. (2015) donde lograron mejoras en la eficacia, con el aumento de dosis y con la via intra ruminal. Las inconsistencias halladas entre los diferentes trabajos podrían ser explicadas por los distintos niveles de resistencia y diversidad genética de las poblaciones parasitarias en estudio (Lanusse y col. 2013).

Los datos obtenidos evidencian la baja eficacia para IVM en los grupos estudiados,

donde en el día +14 no superó el 62 % de RRH en ninguno de los grupos. Sin embargo en el día + 27, el %RRH aumento y se igualo en todos los grupos, independientemente del valor alcanzado al día +14 (Tabla 2). En el engorde a corral, la posibilidad de reinfectarse con PGI es mínima, y a medida que los animales permanecen en los corrales de engorde, los valores de HPG tienden a disminuir (Fazzio et al. 2014); este fenómeno podría explicar el aumento del %RRH, debido al envejecimiento de la población parasitaria y consecuentemente disminucion de la ovipostura. Estudios realizados por Osorio de Olivera (2001) y Louvandini (2009) demstraron que *Cooperia punctata* realiza su mayor ovipostura entre la tercer semana post infección, luego del cual los valores de HPG disminuyen en ausencia de reinfección. Teniendo en cuenta las condiciones del presente ensayo, los controles post tratamiento fueron realizado durante la fase de descenso de ovipostura, ya que los animales abandonaron el establecimiento de origen 9 dias previos al día que se realizo el tratamiento. No obstante esto, a pesar de que disminuye la ovipostura, la expulsión de los PGI que sobrevivieron al tratamiento no es inmediata y pueden seguir produciendose peredidas subclínicas (Fazzio y col. 2014). Por otro lado, se ha comprobado que los animales responden en forma diferente a las infecciones por *C. oncopora*, lo que permite diferenciar animales con alta, media y baja capacidad de respuesta frente al parásito, lo que determina diferencias en la respuesta inmunológica, la eliminación de huevos y patencia de la parasitosis (Konobana et al. 2001). La edad de la población parasitaria al momento de la evaluación de la eficacia de antiheminticos es difícil de establecer en estudios de RRH a campo, por lo que el nivel de infección al que estuvieron expuestos los animales previo a la prueba podría influenciar en el resultado del %RRH.

Los géneros (L3) de PGI encontrados en los cultivos de materia fecal en el día -6 y los días +14 y +27 PT se presentan en el **Figura 1**. Al inicio del ensayo, en los cultivos de materia fecal, se observaron L3 de los géneros *Haemonchus*, *Cooperia*, *Oesophagostomum* y *Ostertagia*. Luego del tratamiento, independientemente de la vía de administración y dosis, los únicos géneros que se recuperaron en el PT fueron *Cooperia* y *Haemonchus*. Los géneros *Oesophagostomum* y *Ostertagia* no se observaron en ninguno de los grupos en el PT evidenciando una alta eficacia frente a los mismos.

Figura 1



. Identificación de diferentes géneros (L3) recuperadas en cultivos de materia fecal en los diferentes grupos en estudio.

Grupo 1: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 2: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 3: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal;

Grupo 4: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal.

Día ? 6 (muestras de materia fecal obtenidas 6 días previos al tratamiento); Día +14 (muestras de materia fecal obtenidas 14 días posteriores al tratamiento), Día + 27 (muestras de materia fecal obtenidas 27 días posteriores al tratamiento).

La reducción alcanzada en cada uno de los grupos en estudio para los generos *Haemonchus* y *Cooperia* se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Reducción del conteo de huevos en materia fecal (intervalo de confianza) en los diferentes grupos en animales de engorde a corral en los días +14 y +27 post

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3		Grupo 4	
Día ¹	<i>Cooperia</i>	<i>Haemonchus</i>	<i>Cooperia</i>	<i>Haemonchus</i>	<i>Cooperia</i>	<i>Haemonchus</i>	<i>Cooperia</i>	<i>Haemonchus</i>
14	6 (0- 47)	27 (0- 59)	13 (0- 49)	50 (10- 71)	43 (0- 67)	56 (22 - 75)	-1 (0- 45)	-4 (0- 43)
27	67 (36 -83)	44 (0- 71)	53 (3- 77)	66 (31- 83)	64 (31- 81)	66 (64- 82)	52 (9- 75)	69 (40- 84)

Grupo 1: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 2: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía subcutánea;

Grupo 3: ivermectina 1% dosis 0.2 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal;

Grupo 4: ivermectina 1% dosis 1 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal.

Día 1 +14 (muestras de materia fecal obtenidas 14 días posteriores al tratamiento),

*Día +27 (muestras de materia fecal obtenidas 27 días posteriores al tratamiento).
n= 44 animales (11 animales por grupo)*

Al día +14, la reducción del Grupo 2 (1 mg/kg peso vivo, vía subcutánea) duplicó a la del Grupo 1 (0.2 mg/kg peso vivo, vía subcutánea). En las aplicaciones IR la reducción encontrada en el Grupo 3 (0.2 mg/kg peso vivo, vía intra ruminal) fue superior a la del Grupo 4, lo que genera una incongruencia con lo esperado, ya que la dosis estandar evidencio una mayor reducción. Al día +27 se equiparan todos los grupos, evidenciando mayores valores de reducción que al día +14, sin embargo los valores para cada género parasitario en las diferentes fechas y grupos se mantuvieron muy por debajo de los valores considerados como aceptables (mayor al 90%) propuesto por Coles et al. 1992.

No se observó diferencias entre grupos en la composición genérica de los coprocultivos, en los días +14 y +27 ($p=0.76$). Esta observación coincide con estudios previos, donde los géneros *Cooperia* y *Haemonchus* son los que prevalecen en los muestreos PT (Fazzio et al. 2012, 2014, 2016), y es coincidente a su vez con informes previos de RA obtenidos en la región de origen de los animales (Caracostantógolo y col. 2005). El género *Cooperia* fue el más prevalente, al cual se le ha adjudicado una mayor importancia por pérdidas subclínicas en bovinos en engorde a corral en los últimos años (Louvadini y col. 2009, Stromberg et al. 2012, Fazzio et al. 2012, 2014, 2016).

La GDP en kilogramos promedio (\pm error estándar) observada durante el período de estudio fue de 0.9 (\pm 0.10), 0.9 (\pm 0.10), 1.1 (\pm 0.09) y 1.0 (\pm 0.10) para los grupos 1, 2, 3 y 4 respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas entre grupos ($p=0.63$).

El tratamiento con IVM al comienzo de la etapa del engorde a corral ha sido rápidamente adoptado por la industria del engorde intensivo ya que al tratarse de un endectocida, tiene actividad frente a parásitos internos y externos (piojos picadores, sarna, garrapatas etc.). En los últimos años el aumento de la RA a LM en nuestro país ha llevado a que su utilización frente a parásitos resistentes se traduzca en pérdidas subclínicas (Fiel et al. 2011; Fazzio et al. 2012, 2014). Sin embargo, en las condiciones del presente ensayo, las diferentes vías de aplicación y dosis de IVM no mostraron ventajas en los valores del %RRH en animales portadores de cepas resistentes, como si ha sido demostrado en algunos trabajos en pequeños rumiantes.

En los últimos años es cada vez más frecuente observar casos de ectoparásitos en animales de engorde a corral donde se ha dejado de utilizar IVM al comienzo de la

etapa de engorde (Galvan, comunicación personal). Mencionados ectoparásitos, especialmente si se trata de ácaros de sarna, pueden producir pérdidas similares o aún mayores a las subclínicas por PGI resistentes debido a que no solo producen un trastorno a nivel individual sino también daños en las instalaciones del establecimiento por el rascado intenso. Por lo tanto debería tenerse en cuenta como alternativa para su utilización frente a ectoparásitos al ingreso al corral de engorde en épocas favorables a la aparición de brotes de sarna. Ante la presencia cada vez mayor de casos de RA no solo a IVM, sino a otros grupos químicos de uso en bovinos, el análisis de la eficacia PT debería realizarse en forma rutinaria para controlar las posibles pérdidas productivas durante el período del engorde a corral.

Bibliografía

- ALVAREZ L, SUAREZ G, CEBALLOS L, MORENO L, CANTON C, LIFSCHITZ A, MATÉ L, BALLENT M, VIRKEL G, LANUSSE C. 2015. Integrated assessment of ivermectin pharmacokinetics, efficacy against *Haemonchus contortus* and P-glycoprotein expression in lambs treated at three different dosage levels. *Veterinary Parasitology* 210 (1-2):53-63.
- ANZIANI OS, FIEL CA. 2015. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos que parasitan a los rumiantes en la Argentina. *Revista de Investigaciones Agropecuarias*. 41, 34-46.
- ANZIANI OS, GUGLIELMONE AA, ZIMMERMANN G, VAZQUEZ, R., SUAREZ, V.R. 2001. Avermectin resistance to *Cooperia pectinata* in cattle in Argentina. *Veterinary Record*. 149 (2), 58-59.
- CARACOSTANTO GOLO J, CASTAÑO R, CUTULLÉ CH, CETRÁ B, LAMBERTI R, OLAECHEA F, RUIZ M, SCHAPIRO J, MARTÍNEZ M, BALBIANI G, CASTRO M. 2005. Evaluación de la resistencia a los antihelmínticos en rumiantes en Argentina, pp.7-34. In: Eddi C., Vargas Terán M. (Eds), *Resistencia a los Antiparasitarios Internos en Argentina*. FAO Producción y Sanidad Animal, Roma, Italia.
- COLES GC, BAUER C, BORGSTEEDE, FHM, GEERTS S, KLEI TR, TAYLOR MA, WALLER PJ. 1992. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. *Veterinary Parasitology* 44 (1-2), 35-44.
- das NEVES JH, CARVALHO N, RINALDI L, CRINGOLI G, AMARANTE AF. 2014. Diagnosis of anthelmintic resistance in cattle in Brazil: a comparison of different methodologies. *Veterinary Parasitology* 206 (3-4): 216-226.
- DOBSON RJ, HOSKING BC, JACOBSON CL, COTTER JL, BESIER RB, STEIN PA, REID SA. 2012. Preserving new anthelmintics: a simple method for estimating faecal egg count reduction test (FECRT) confidence limits when efficacy and/or nematode aggregation is high. *Veterinary Parasitology* 186 (1-2):79-92.
- FAZZIO LE, SÁNCHEZ RO, STREITENBERGER N, GALVAN, WR, GIUDICI CJ,

GIMENO EJ. 2014. The effect of anthelmintic resistance on the productivity in feedlot cattle. *Veterinary Parasitology* 206, 240-245.

FAZZIO LE, STREITENBERGER N, GALVAN WR, SÁNCHEZ RO, GIMENO EJ, SANABRIA RE. 2016. Efficacy and productive performance of moxidectin in feedlot calves infected with nematodes resistant to ivermectin. *(223)*: 26-29.

FAZZIO LE, YACACHURY N, GALVAN WR, PERUZZO E, SANCHEZ RO, GIMENO EJ. 2012. Impact of ivermectin-resistant gastrointestinal nematodes in feedlot cattle in Argentina. *Pesquisa Veterinaria Brasileira* 32(5): 419-423.

FIEL C, GUZMÁN M, STEFFAN P, RIVA E, RODRÍGUEZ E. 2011. Cattle worms resistance to Ivermectin treatments: effects on production. *23ed World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology congress Buenos Aires, Argentina.* Sección L. Pag. 263.

FIEL CA, SAUMELL C, STEFFAN P, RODRIGUEZ E. 2001. Resistance of *Cooperia* to ivermectin treatments in grazing cattle of the humid pampa, Argentina. *Veterinary Parasitology* 97 (3) 213-221.

GALVAN WR, YACACHURY N, STREITENBERGER N, QUIROGA A, FAZZIO LE. 2014. Lesiones anatomopatológicas de bovinos en engorde a corral de un establecimiento en la Provincia de Buenos Aires. *Revista del Colegio de Veterinarios de la Provincia de Buenos Aires.*

GASBARRE LC. 2014. Anthelmintic resistance in cattle nematodes in the US. *Veterinary Parasitology* 204 (1-2): 3-11.

GOPAL RM, WEST DM, POMROY WE. 2001. The difference in efficacy of ivermectin oral, moxidectin oral and moxidectin injectable formulations against an ivermectin-resistant strain of *Trichostrongylus colubriformis* in sheep. *New Zealand Veterinary Journal* 49(4):133- 137.

JACKSON R, RHODES AP, POMROY WE, LEATHWICK DM, WEST DM, WAGHORN TS, MOFFAT JR. 2006. Anthelmintic resistance and management of nematode parasites on beef cattle-rearing farms in the North Island of New Zealand. *New Zealand Veterinary Journal* 54 (6): 289-296.

KANOBANA K, VERVELDE L, van DER VEER M, EYSKER M, PLOGER HW. 2001. Characterization of host responder types after a single *Cooperia oncophora* infection: kinetics of the systemic immune response *Parasite Immunology* (23): 641-653.

KAPLAN RM, VIDYASHANKAR AN. 2012. An inconvenient truth: global warming and anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology* 6 (186): 70- 78.

LANUSSE C, ALVAREZ L, LIFSCHITZ A. 2014. Pharmacological knowledge and sustainable anthelmintic therapy in ruminants. *Veterinary Parasitology* 204 (1-2): 18-33.

LANUSSE C, ALVAREZ L., LIFSCHITZ A. SUAREZ G. Bases farmacológicas de la terapia antihelmíntica. En Fiel ? Nari. 2013. Enfermedades Parasitarias de importancia clínica y productiva en rumiantes.

LANUSSE C, PRICHARD R. 1993. Relationship between pharmacological properties and clinical efficacy of ruminant anthelmintics. *Veterinary Parasitology* 49: 123-158.

LEATHWICK DM, MILLER CM. 2013. Efficacy of oral, injectable and pour-on formulations of moxidectin against gastrointestinal nematodes in cattle in New Zealand. *Veterinary Parasitology* 191: 293-300.

LIFSCHITZ A, ENTROCASSO C, ALVAREZ L, LLOBERAS M, BALLENT M, MANAZZA G, VIRKEL G, BORDA B, LANUSSE C. 2010. Interference with P-glycoprotein improves ivermectin activity against adult resistant nematodes in sheep. *Veterinary parasitology* 172 (3): 291-298.

LOUVANDINI H, RODRIGUES RR, GENNARI SM, MCMANUS CM, VITTI DM. 2009. Phosphorus kinetics in calves experimentally submitted to a trickle infection with *Cooperia punctata*. *Veterinary Parasitology* 163(1-2): 47-51.

LLOBERAS M, ALVAREZ L, ENTROCASSO C, BALLENT M, VIRKEL G, LUQUE S, LANUSSE C, LIFSCHITZ A. 2015. Comparative pharmacokinetic and pharmacodynamic response of single and double intraruminal doses of ivermectin and moxidectin in nematode-infected lambs. *New Zealand Veterinary Journal* 63(4): 227-234.

LLOBERAS M, ALVAREZ L, ENTROCASSO C, VIRKEL G, BALLENT M, MATE L, LANUSSE C, LIFSCHITZ A. 2012. Comparative tissue pharmacokinetics and efficacy of moxidectin, abamectin and ivermectin in lambs infected with resistant nematodes: Impact of drug treatments on parasite P-glycoprotein expression. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance* 3 (3): 20- 27.

LLOBERAS M, ALVAREZ L, ENTROCASSO C, VIRKEL G, LANUSSE C, LIFSCHITZ A. 2012. Measurement of ivermectin concentrations in target worms and host gastrointestinal tissues: Influence of the route of administration on the activity against resistant *Haemonchus contortus* in lambs. *Experimental Parasitology* 131, 304-309.

OSORIO DE OLIVEIRA R. 2001. Estudo da inter-relação parasito hospedeiro em bovinos infectados com *Cooperia punctata*. Efeito da suplementação protéica sobre as alterações fisiopatológicas em bezerros com infecção única. Dissertação de Mestrado ? Universidade de São Paulo (USP). Instituto de Ciências Biomédicas São Paulo.

POMROY WE, WEST DM, SCOTT I, ADLINGTON BA. 2004. The differential efficacy of moxidectin and ivermectin given by different routes against ivermectin-resistant *Cooperia* in cattle. In: *Proceeding 34th Seminar, The Soc. of Sheep and Beef Cattle Veterinary New Zealand Veterinary Association*. Pag. 63-66.

ROBERTS FHS, O' SULLIVAN PJ. 1949. Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infesting the gastrointestinal tract of cattle. *Australian Journal of Agricultural Research* 24: 947-953.

- STROMBERG BE, GASBARRE LC, WAITE A, BECHTOL DT, BROWN MS, ROBINSON NA, OLSON EJ, NEWCOMB H. 2012. *Cooperia punctata*: effect on cattle productivity?. *Veterinary Parasitology* 183 (3-4): 284-291.
- SUAREZ VH, CRISTEL SL. 2007. Anthelmintic resistance in cattle nematode in the western Pampeana Region of Argentina. *Veterinary Parasitology* 144(1-2): 111-7.
- SUAREZ VH, CRISTEL SL. 2014. Risk factors for anthelmintic resistance development in cattle gastrointestinal nematodes in Argentina. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinaria*. 23 (2): 129-135.
- SUTHERLAND IA, LEATHWICK DM. 2011. Anthelmintic resistance in nematode parasites of cattle: a global issue? *Trends Parasitology* 27, 176-181.
- van WYK JA, MAYHEW E. 2013. Morphological identification of parasitic nematode infective larvae of small ruminants and cattle: A practical laboratory guide. *Onderstepoort Journal of Veterinary Research* 80 (1): 1- 14.
-