

## EL IMIDOCARB (4A65) COMO PREVENTIVO CONTRA LA BABESIOSIS BOVINA\*

Otoniel Vizcaíno Gerds  
Radmilo A. Todorovic  
Eduardo F. González  
L.G. Adams\*\*

### 1. INTRODUCCION

Los derivados quinurónicos tienen cierto efecto profiláctico contra *Babesia divergens* (15); *Babesia argentina* (4, 11) y contra infecciones concomitantes de *Babesia bigemina* y *Babesia argentina* (5). También los derivados diamidínicos en dosis de 5 mg/kg de peso, durante el período de incubación de *Babesia berbera*, disminuyen la severidad de la infección (12).

Un nuevo compuesto conocido con los nombres de "Imidocarb" (2) o "4A65" y que fue estudiado en 1969 por Beveridge, tuvo un mejor efecto babesicida y una mayor protección de los derivados quinurónicos, diamidínicos y amicarbalídicos contra *Babesia rodhaini* en ratas y ratones. En el mismo año de 1969, Schmidt *et al* seleccionaron la droga "Imidocarb" de una serie de compuestos carbanilídicos mediante pruebas selectivas (16). Luego, en posteriores investigaciones se observó que el efecto profiláctico o terapéutico del Imidocarb contra babesiosis bovina ocasionada por *Babesia argentina*, *Babesia bigemina* y por *Babesia divergens*, dependía de la dosis (3,4,5,18) o del período de aplicación de la droga en relación con el grado de infección (14). Hart *et al* (7) comprobaron que el Imidocarb protegía al ganado de infecciones naturales producidas por *Babesia argentina* durante 44 días, pero la protección contra *Babesia bigemina* no fue demostrada claramente.

Sobre la base de las anteriores observaciones, se realizó un trabajo que describe los resultados de ex-

perimentos realizados en Colombia para evaluar el efecto de dosis profilácticas y terapéuticas, vía de aplicación y toxicidad del "Imidocarb", administrado al ganado bovino previamente a la infección y durante la infección de *Babesia bigemina* y *Babesia argentina*.

### 2. MATERIALES Y METODOS

#### 2.1. ANIMALES EXPERIMENTALES

29 terneros Holstein de 3 a 4 meses de edad, libres de hemoparásitos (Tabla 1), se infectaron en Bogotá (2.550 m.s.n.m.) y en Palmira (1.000 m.s.n.m.) en forma artificial o natural y se trataron con Imidocarb para evaluar la acción quimioprofiláctica y quimioterapéutica de esta droga contra *Babesia* sp.

#### 2.2. DROGA EXPERIMENTAL

El compuesto "Imidocarb" (3-3<sup>1</sup>bis - (imidazolin 2-y1) carbanilide dehidrocloride) de la Compañía Burroughs Wellcome, se utilizó en 5 experimentos en solución al 10% en agua destilada estéril por vía intravenosa (iv), intramuscular (im) y subcutánea (sc), en dosis de 1 mg, 2 mg y 3 mg/kg de peso, antes de la infección natural o artificial de *Babesia* sp. (quimioprofilaxis) y durante la infección aguda de Babesias (quimioterapia).

\* Colaboración del Programa de Parasitología y Entomología Veterinaria (División de Ciencias Veterinarias) Instituto Colombiano Agropecuario (ICA); Centro Internacional de Agricultura Tropical (CIAT) y del Institute of Tropical Veterinary Medicine, College of Veterinary Medicine, Texas A. & M. University.

\*\* Respectivamente: Médico Veterinario, M.S. ICA Apartado Aéreo 29743, Bogotá.  
Médico Veterinario, Ph.D. Texas A & M. University, College Station, Texas, 77843.  
Médico Veterinario, M.S., Agrovet, Apartado Aéreo 277 Palmira.  
Médico Veterinario, Ph.D., Texas A. & M. University, College Station, Texas, 77843.

TABLA 1. Tratamiento profiláctico o terapéutico de la Babesiosis bovina con "Imidocarb" utilizando diferentes dosis y vías de aplicación.

Experimento	Número de terneros Edad y peso	Infección Post-días de aplicación del "Imidocarb"	"Imidocarb"	
			Dosis	Vía de aplicación
I	3 de 4 meses; 85 ± 8 kg	Infección artificial con <i>Babesia bigemina</i> 21 días después de "Imidocarb"	3 mg/kg	iv (1 ternero no tratado)
II	5 de 4 meses; 90 ± 4 kg	Infección artificial con <i>Babesia bigemina</i> <i>Babesia argentina</i> y <i>Anaplasma marginale</i> 46 días después de "Imidocarb"	2 mg/kg	im (1 ternero no tratado)
III	4 de 3 meses	Infección artificial con <i>Babesia bigemina</i> y <i>Babesia argentina</i> 21 días después de "Imidocarb"	2 mg/kg	iv (1 ternero no tratado)
IV	8 de 4 meses; 80 ± 6 kg	Infección natural con <i>Babesia microplus</i> 21 días después de "Imidocarb"	3 mg/kg	iv (1 ternero no tratado)
V	9 de 4 meses; 89 ± 4 kg	Infección artificial. Aplicación del "Imidocarb" durante la infección aguda.	1 mg/kg 2 mg/kg 1 mg/kg	im (3 terneros) sc (2 terneros) sc (1 ternero) (3 terneros no tratados).

### 2.2.1. Efecto Profiláctico.

#### Experimento I

En Bogotá se evaluó el efecto quimioprofiláctico de la droga "Imidocarb", por vía iv a la dosis de 3 mg/kg de peso en terneros Holstein de 4 meses de edad (Tabla 1). A 2 terneros se les aplicó la droga 21 días antes de la inoculación de 100 ml de sangre infectada por *Babesia bigemina*. 1 ternero que no se le aplicó la droga, sirvió de control.

#### Experimento II

En Bogotá, 4 terneros recibieron la droga por vía im a la dosis de 2 mg/kg de peso, 46 días antes de la inoculación de 100 ml de sangre con infección mixta de *Babesia bigemina*, *Babesia argentina* y *Anaplasma marginale*. 1 ternero al cual no se le aplicó la droga, sirvió como control (Tabla 1).

#### Experimento III

En Palmira, se evaluó el efecto quimioprofiláctico de la droga "Imidocarb" por vía iv en la dosis de 2 mg/kg de peso, en terneros de 3 meses de edad (Tabla 1). A 3 terneros se les administró la droga 21 días antes de la inoculación de 100 ml de sangre infectada con *Babesia bigemina* y con *Babesia argentina*. 1 ternero que no se le administró la droga, sirvió como control.

#### Experimento IV

En Palmira, 21 días antes de la exposición natural con *Boophilus microplus*, se aplicó la droga "Imidocarb" en dosis de 3 mg/kg de peso por vía iv, a 7 terneros Holstein de 4 meses de edad para evaluar el efecto quimioprofiláctico. 1 ternero que no se le aplicó la droga, sirvió como control (Tabla 1).

### 2.2.2. Efecto Terapéutico.

#### Experimento V

Se evaluó, en Bogotá, el efecto quimioterapéutico de la droga "Imidocarb" por vía im y sc durante el período agudo de la infección por *Babesia* sp. en 9 terneros Holstein esplenectomizados de aproximadamente 4 meses de edad.

A tres terneros se les aplicó la droga por vía im en dosis de 1 mg/kg de peso; a otros 2 terneros se les administró la droga por vía sc en dosis de 2 mg/kg de peso y un ternero recibió 1 mg/kg de peso por vía sc. 3 terneros que no se les aplicó la droga, sirvieron como controles (Tabla 1).

### 2.3. DETERMINACION DE LA EFICACIA Y DE LA TOXICIDAD DE LA DROGA

El efecto profiláctico del "Imidocarb" se determinó por la resistencia de los terneros tratados previamente con la droga a la infección natural o artificial

con *Babesia bigemina* y/o *Babesia argentina*. El efecto terapéutico se estimó por la recuperación de los terneros a la infección aguda después de la administración de la droga y el efecto tóxico, por las reacciones clínicas.

#### 2.4. PARAMETROS

Antes o después del tratamiento con "Imidocarb", se determinó diariamente la temperatura rectal; cada 3 días el hematocrito y la parasitemia y semanalmente el título de anticuerpos fijados del complemento (17). Se realizaron también observaciones sobre mortalidad de terneros y sobre reacciones clínicas debidas a la toxicidad de la droga en el mismo momento de administrarla y durante todo el experimento.

### 3. RESULTADOS

El "Imidocarb" a la dosis de 3 mg/kg de peso por vía iv produjo, pocos minutos después de la administración en 2 terneros del Experimento I, reacciones tóxicas agudas manifestadas por tos, lagrimeo, salivación, disnea, defecación, micción, temblores musculares y secreciones sanguinolentas en orificios nasales. 12 horas después de estos signos tóxicos, los terneros que recibieron la droga presentaron prurito y se mostraron inapetentes. 4 días después de inoculados con *Babesia bigemina* (25 días post-aplicación del "Imidocarb") sólo el ternero control presentó una parasitemia de 0,5% de *Babesia bigemina* y murió con síntomas típicos de una babesiosis aguda. Los 13 terneros previamente tratados con "Imidocarb" no tuvieron parasitemia y los valores del hematocrito permanecieron normales. Los anticuerpos fijados del complemento para *Babesia bigemina* se detectaron a partir de la primera semana post-infección y durante todo el experimento.

En los 4 terneros del experimento II a los cuales se les administró en Bogotá "Imidocarb" a la dosis de 2 mg/kg de peso por vía im, tuvieron reacciones tóxicas similares a los terneros del Experimento I, pero estas reacciones fueron menos marcadas. 2 semanas después de la inoculación de la sangre infectada con infección mixta de *Babesia bigemina*, *Babesia argentina* y *Anaplasma marginale* (59 días post-aplicación del "Imidocarb"), los terneros tratados presentaron una parasitemia promedio de 15% de *Anaplasma marginale* y no se observó infección por ninguna especie de babesias. El ternero control no tratado con Imidocarb murió 17 días después de la inoculación de la sangre con síntomas agudos de babesiosis y anaplasmosis. Se observaron títulos de anticuerpos fijadores del complemento para babesias y anaplasmas una semana post-infección y durante el tiempo del experimento.

En Palmira, los 3 terneros del Experimento III que recibieron "Imidocarb" a la dosis de 2 mg/kg de peso por vía iv, presentaron signos de toxicidad inmediatamente después de su aplicación. Estas reacciones tóxi-

cas fueron iguales y comparables en su intensidad a las reacciones que se presentaron en los terneros del Experimento I. 4 días después de la inoculación de la sangre infectada por *Babesia bigemina* y por *Babesia argentina* (25 días post-inoculación del "Imidocarb") se encontró *Babesia bigemina* en frotis sanguíneos del ternero control. Este animal murió luego por babesiosis aguda. En los terneros tratados no se detectó parasitemia. Se observaron títulos de anticuerpos fijadores del complemento para *Babesia bigemina* y *Babesia argentina* una semana post-infección y durante el tiempo que duró la investigación.

El "Imidocarb" en terneros del Experimento IV, inoculados en Palmira a la dosis de 3 mg/kg de peso por vía iv, ocasionó en los 7 terneros que se les aplicó la droga, severos signos tóxicos iguales y comparables a los terneros del Experimento I. 3 de estos terneros murieron inmediatamente después de la administración de la droga. 4 terneros que se recuperaron de la toxicidad de la droga estuvieron inapetentes durante 24 horas. No se observaron babesias en los terneros tratados mientras que en el ternero control se observó *Babesia bigemina* y *Babesia argentina* 25 días después de la exposición natural con *Babesia microplus* (46 días post-administración del "Imidocarb" en los otros terneros). 10 semanas después de esta exposición a garrapatas, se observó en frotis sanguíneos *Anaplasma marginale* en todos los terneros. El ternero control murió 17 semanas después de la exposición a garrapatas con síntomas agudos de babesiosis y anaplasmosis. A partir de la quinta semana post-exposición a *Babesia microplus* se observaron títulos de anticuerpos fijadores del complemento, los cuales persistieron durante el período de la investigación.

De los 9 terneros esplenectomizados del Experimento V, e inoculados en Bogotá con sangre infectada con *Babesia* sp., para evaluar la acción quimioterapéutica de la droga, murieron los 3 terneros controles por babesiosis aguda producida por *Babesia bigemina* y *Babesia argentina*. En 3 terneros tratados con "Imidocarb" por vía im a la dosis de 1 mg/kg de peso no se presentaron reacciones tóxicas. Cuando se administró la droga en 2 terneros por vía sc, a la dosis de 2 mg/kg de peso, hubo efecto sobre *Babesia bigemina* y sobre *Babesia argentina* ya que todos los terneros tratados con esta dosis se recuperaron. Estos terneros presentaron síntomas tóxicos poco marcados, manifestados por la ligera salivación, lagrimeo, disnea y temblores musculares. 1 ternero tratado por vía sc con "Imidocarb" a dosis de 1 mg/kg de peso, se recuperó de la infección aguda y no presentó signos tóxicos. Una semana post-infección de babesia se detectaron anticuerpos fijadores del complemento los cuales persistieron todo el tiempo que duró el estudio.

### 4. DISCUSION

El mecanismo de acción de la mayoría de las drogas quimioterapéuticas contra babesias no ha sido suficientemente estudiado y su acción no es bien conocida (8). Lo mismo se puede decir del nuevo com-

puesto experimental "Imidocarb", el cual ha demostrado tener propiedades quimioterapéuticas y quimioproliféricas. De acuerdo con varios autores (3, 5, 18), el "Imidocarb", como también se observó en nuestro trabajo, fue altamente efectivo contra infecciones agudas ocasionadas por *Babesia bigemina* y *Babesia argentina*. Según estos autores el "Imidocarb" como droga quimioterapéutica actúa aparentemente contra las babesias causando disminución en el número, tamaño, vacuolización y cambios de la morfología del núcleo y citoplasma. Estos cambios en el parásito aparentemente ocurren debido a los procesos metabólicos y enzimáticos que generalmente terminan con la muerte del organismo. Simultáneamente la droga causa cambios en la reactividad tisular, estimula el sistema reticuloendotelial, aumenta la fagocitosis o el número de macrófagos, ayuda a producir sustancias de defensa y aumenta las propiedades inmunológicas del huésped.

La acción quimioproliférica del "Imidocarb" observada en los resultados obtenidos aquí puede estar relacionada con la prolongada acción residual, por acumulación de la droga en los tejidos encontrada por Wood en 1971 (18). De acuerdo con esta acción residual, la administración de drogas babesicidas antes de que las garrapatas infecten el ganado, es lo más deseable en casos cuando la quimioprolifaxis puede ser practicada para proteger el ganado susceptible. Hay varios compuestos de conocida utilidad para el tratamiento de la babesiosis bovina; sin embargo, hasta ahora no se conoce ninguna droga que tenga propiedades profilácticas. En relación con esta acción, Callow y MacGregor reportaron en Australia, que ganado tratado con 2 mg/kg de peso con "Imidocarb", era resistente a la infección con *Babesia bigemina* y *Babesia argentina* varias semanas después del tratamiento (5). Los resultados del trabajo en Colombia, confirman las anteriores observaciones.

Antes de que se observara la acción quimioproliférica del "Imidocarb", varios autores hicieron intentos con varios compuestos a fin de encontrar una droga que tuviera propiedades profilácticas. Dentro de los muchos compuestos a los cuales se les estudió su toxicidad a diferentes dosis y vías de inoculación se encuentran entre otros el Aceturato de Diminaceno contra *Babesia berbera* (12); sales solubles de derivados quinurónicos contra *Babesia divergens* en ratas (15) y varios otros compuestos (Amicarbalide; Homidium bromide; isothionate de Phenamidine; Acaprina y el mismo aceturato de Diminaceno estudiados por Barnett contra *Babesia bigemina* en terneros esplenectomizados (\*). Entre las muchas drogas probadas contra babesiosis se observó que la actividad profiláctica del "Imidocarb" y del Amicarbalide fue inaparente, excepto cuando fueron administrados dentro de la primera semana post-inoculación y en este caso el "Imidocarb" tuvo mejor efecto (2).

De acuerdo con Hart *et al* (7) y con Roy - Smith (14) el "Imidocarb" protegió mejor al ganado contra *Babesia argentina* hasta por 44 días; sin embargo, la protección contra *Babesia bigemina* no fue claramente demostrada. Se ha implicado además que la *Babesia* sp. pierde virulencia y resistencia a los agentes quimioproliféricos cuando es mantenida por varios pases en animales (10).

En cuanto a anticuerpos fijadores del complemento, en este experimento también se detectaron títulos como los obtenidos por Roy - Smith (14) en animales tratados con "Imidocarb" aún sin que se observara parásitos en la sangre. Esto puede indicar que en la acción quimioproliférica del "Imidocarb" se inhibe la multiplicación de los parásitos y no se interrumpe el proceso inmune.

Los resultados de los experimentos hechos bajo condiciones de campo en Palmira, confirmaron los hallazgos de laboratorio obtenidos en Bogotá en relación con el efecto profiláctico del "Imidocarb" contra *Babesia bigemina* y *Babesia argentina*. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos por Roy - Smith en 1971 (14) según los cuales la *Babesia bigemina* es en alguna forma resistente al "Imidocarb". Por otra parte los resultados reportados en este trabajo corroboraron los obtenidos por otros autores (3, 5, 18) sobre la eficacia del "Imidocarb" contra infecciones agudas por *Babesia bigemina*.

En la experimentación expuesta, por otra parte se observaron fuertes reacciones de tipo tóxico que no han sido reportados en otros trabajos en cuanto a la dosis de la droga se refiere. En este estudio, la dosis de 3 mg/kg de peso por vía iv ocasionaron la muerte de tres terneros y a la dosis de 2 mg/kg de peso por vía sc o por vía im produjeron severas reacciones pero sin ocasionar mortalidad. Estos resultados difieren de los obtenidos por Callow y McGregor quienes usando dosis de 10 a 20 mg/kg de peso por vía iv observaron fuertes reacciones en los animales, pero éstos se recuperaron y no hubo mortalidad (5). Estos autores solo reportaron mortalidad a dosis de 50 mg/kg de peso por vía iv ampliamente mayor que la dosis de 3 mg/kg de peso que ocasionó muertes en los animales de experimentación del presente trabajo. En cuanto a la toxicidad Brown y Berger encontraron que el "Imidocarb" utilizado a la dosis de 10 mg/kg de peso por vía im podía ser tóxica (3). Estos autores observaron que uno de cada doce animales, moría cuando se utilizaba dicho tratamiento con síntomas agudos de toxicidad tales como salivación, sudoración y lagrimeo. Estos mismos síntomas tóxicos además de tos, micción, defecación, disnea, temblores musculares y secreción sanguinolenta en orificios nasales fueron observados en los animales utilizados en este trabajo. Algunos de estos síntomas también fueron observados por Kuttler en 1971 (9) cuando la droga se administró por vía sc o por vía im. La toxicidad de la droga puede minimizarse de acuerdo con la

\* N. del E. el Aceturato del Diminaceno, es la sustancia básica de los productos comerciales registrados como BERENIL y GANASUY. Esta anotación no indica que estos productos sean evaluados por los autores del trabajo ni por las Directivas del Instituto Colombiano Agropecuario ICA.

sugerencia de Carbrey *et al* (6), dividiendo en dos partes la dosis y administrándola a intervalos de 3 a 6 horas.

En relación con inflamaciones que se presentaron en algunos animales en el sitio de la inoculación, parece que esto puede ser debido a la alta acidez de la solución acuosa del "Imidocarb". Sin embargo, otra forma del "Imidocarb", la sal de dipropionato no produce irritación local.

El uso potencial del "Imidocarb" como una droga profiláctica, es indicada en varias circunstancias:

- Para proteger ganado susceptible cuando se moviliza de áreas libres de *Babesia* sp. hacia áreas infectadas.
- Para reemplazar procedimientos de vacunación con cepas virulentas de Babesias, y
- Para proteger al ganado en exposiciones de campo.

Finalmente con base en los resultados descritos, el "Imidocarb" probó tener un buen efecto profilático y ser altamente efectivo en el tratamiento de babesiosis aguda ocasionada por cepas de *Babesia bigemina* y *Babesia argentina* de Colombia. Teniendo en cuenta la toxicidad de la droga de 3 mg/kg de peso por vía iv, de acuerdo a los resultados obtenidos en este experimento, el "Imidocarb" se podría usar sin mayores riesgos a la dosis de 1 a 2 mg/kg de peso por vía im o sc; sin embargo, sus reacciones tóxicas y por otra parte la incógnita sobre los efectos que podría tener para la salud pública por la prolongada acumulación a nivel de tejidos (18), pueden limitar un poco su aplicación mientras se determinan los niveles permisibles para el hombre.

## 5. RESUMEN

### El "Imidocarb" (4A65) como preventivo contra la Babesiosis bovina.

29 terneros Holstein de 3 a 4 meses de edad libres de hemoparásitos, se utilizaron para evaluar el efecto profilático y terapéutico del compuesto "Imidocarb" (4A65) (3,3'-bis-(2-imidazolin-2-yl)-carbanilide-dihidrocloride) contra la babesiosis bovina. Este compuesto demostró tener propiedades profilácticas y terapéuticas para proteger terneros infectados natural o artificialmente contra cepas colombianas de *Babesia bigemina* y *Babesia argentina*, pero no protegió contra infección natural o artificial de *Anaplasma marginale*. Cuando se aplicó el "Imidocarb" intramuscularmente a dosis de 2 mg/kg de peso, inhibió la multiplicación de *Babesia* sp., previno la presentación de babesiosis aguda en terneros tratados 46 días antes y expuestos más tarde a dosis letales de *Babesia* sp. Terneros tratados por vía endovenosa con "Imidocarb" a dosis de 3 mg/kg de peso, 21 días antes de

la exposición natural a garrapatas *Boophilus microplus*, mostraron protección contra infecciones de babesias. Esta protección fue evidente durante 15 semanas de exposición en el campo, demostrados por los valores hematológicos normales de los animales tratados con "Imidocarb" comparados con la presentación de infección y mortalidad debido a babesiosis aguda en terneros controles no tratados con "Imidocarb". Esta droga por vía intramuscular o por vía subcutánea a una dosis de 1 mg/kg de peso, controló rápidamente infecciones agudas ocasionadas por *Babesia bigemina* y/o *Babesia argentina*.

Se observaron signos de toxicidad aguda cuando se aplicó "Imidocarb" por vía endovenosa a dosis de 3 mg/kg y 2 mg/kg de peso. 3 terneros murieron por toxicidad, observándose signos de dificultad respiratoria, respiración bucal, excesiva salivación, temblores musculares, micción, defecación y postración. Los signos de toxicidad fueron más leves cuando se aplicó "Imidocarb" por vía intramuscular o por vía subcutánea.

## 6. SUMMARY

### The prophylactic Effect of Imidocarb (4A65) against bovine Babesiosis.

Twenty nine calves were used for evaluation of the quimioprophylactic and chemotherapeutic effect of a new babesiacidal compound, "Imidocarb" Or 4A65 (3,3'-bis-(2-imidazolin-2-yl)-carbanilide dihydrochloride).

The compound was found to have both prophylactic and therapeutic properties in calves artificially or naturally infected with *Babesia bigemina* and *Babesia argentina* of Colombian (South American) origin but failed to protect against *Anaplasma marginale* infection when administered intramuscularly at a level of 2 mg/kg, "Imidocarb" suppressed multiplication of *Babesia* sp. parasites and the development of acute babesiosis in calves treated 46 days previously and later exposed to a lethal dose of *Babesia* sp. infected blood.

Calves intravenously treated 21 days previously with 3 mg/kg "Imidocarb" resisted tick-borne challenge of *Boophilus microplus*. This resistance was evidenced for 15 weeks of field exposure by negative blood examinations and the mortality of non-treated calves from acute babesiosis. "Imidocarb" readily controlled very severe acute infections with *Babesia bigemina* and *Babesia argentina* at dose rates of 1 mg to 2 mg/kg by both intramuscular or subcutaneous routes. Signs of toxicity were acute following intravenous injections of 3 mg/kg of "Imidocarb". Three calves died following the injections with symptoms of embarrassed respiration, breathing through the mouth, excessive salivation, muscle twitching, urination, defecation, incoordination and prostration. Toxic signs, were milder for intramuscularly or subcutaneous injections "Imidocarb".

## 7. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. BARNETT, S.F. The Chemotherapy of *Babesia bigemina* infection in cattle. *Resviw Veterinary Science* 6:397-415, 1965.
2. REVERIDGE, E. Babesicidal effect of basically sustituted Carbanilides. II. "Imidocarb" in rats and mice, toxicity and activity against *Babesia rodhaini*. *Rev. Vet. Sci.* 10:543-537, 1969.
3. BROW, C.G.D., and BERGER, J. Chemotherapy of Experimental *Babesia bigemina* infection with "Imidocarb" Dihydrochloride. *Tropical Animal Health & Prod.* 2:196-203, 1970.
4. CALLOW, L.L. and MCGREGOR, W. Vaccination Against *Babesia argentina* Infection in Cattle During Chemoprophylaxis with Quinuronium Compound. *Austria Veterinary Journal.* 45:408-410, 1969.
5. CALLOW, L.L. and MCGREGOR, W. The effect of "Imidocarb" Against *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* Infections of cattle. *Austria Veterinary Journal.* 46:195-200, 1970.
6. CARBREY, E.A.; AVERY KNOWLES, R.C. and SACH, S.C. Chemotherapy of Equine babesiosis *Journal American Veterinary Medical American* 159:1538-1545, 1971.
7. HART, C.B.; ROY SMITH, F.; BERGER, J.; SIMPSON, R.M. and MCHARDY, N. "Imidocarb" for control of Babesiosis and Anaplasmosis. *Proc. XIX. World Veterinary Congress, Mexico City.* 2:616, 1971.
8. JOYNER, L.P.; DAVIS, S.F.M. and KENDALL, S.B. Chemotherapy of babesiosis, III and IV Experimental. *Chemotherapy.* 1:603-624, 1966.
9. KUTTLER, K.L. Promising Therapeutic Agents for the elimination of *Anaplasma marginale* in the Carrier Animal. *Proc. 75th. Ann. Mtg. U.S. Animal Health Association.* 92-98, 1971.
10. NEITZ. Wo Observation on the Duration of Premunity Following Administration of the Bivalent Redwater Vaccine *Journal Science African V. M.A.* 40:419-420, 1969.
11. NEWTON, L.G. and O'SULLIVAN, P.J. Chemoprophylaxis in *Babesia argentina* Infection in Cattle. *Austria Veterinary Journal.* 45:404-407, 1960.
12. PIPANO, F. The treatment of Experimental *Babesiella berbera* and *Theileria annulata* Infections with Berenil *Refuah Veterinaria.* 21:181-183, 1964.
13. ROBY, T.O. and MAZOLA, V. Elimination of the carrier State of Bovine Anaplasmosis with "Imidocarb". *American Journal Veterinay Resview.* 33:1031-1033, 1972.
14. ROY-SMITH, F. The prophylactic Effects of "Imidocarb" Against *Babesia argentina* and *Babesia bigemina* Infection in Cattle. *Austria Veterinary Journal.* 47:418-420, 1972.
15. RYLEY, J.F. A. Chemoprophylaxis Approach to Babesiosis *Resview Veterinary Sciences.* 5:411-418, 1964.
16. SCHMIDT, HIRT, G.R. and FISCHER. Babesicidal Effect of Basically Substituted Carbanilides I. Activity Against *Babesia rodhaini* in Mice *Resview Veterinary Sciences.* 10:530-533, 1969.
17. TODOROVIC, R.A.; VIZCAINO, O.G. and ADAMS, L.G. Determinación de anticuerpos de *Babesia* por la Técnica de fijación del complemento. *Review Instituto Colombiano Agropecuario, ICA.* 6:213-233, 1971.
18. WOOD, J.C. The Activity of "Imidocarb" Against *Babesia* Infections of Cattle. *Irish Veterinary Journal.* 25:254-257, 1971.