

Resistencia de *Trichostrongylus colubriformes* a oxfendazole primera comunicación en Uruguay

Nari, A.*; Herrmann, F.P.**; Lorenzelli, E.**; Rizzo, E.***; Machi, M.I.**.

RESUMEN

Se analiza la susceptibilidad antihelmíntica de un aislamiento de nematodos gastrointestinales, provenientes de una majada de 1146 corderos Merino Australiano.

Un primer ensayo fue diseñado para determinar en condiciones controladas de campo, el antihelmíntico(s) involucrado en la falla de eficacia. Un total de 80 corderos fue dividido al azar en cuatro grupos (n=20) y tratados a las dosis comercialmente recomendadas en Uruguay de oxfendazole (2,5 mg/kg); albendazole (3,8 mg/kg) y levamisole (5,0 mg/kg). Un grupo fue mantenido como control sin tratar. Los resultados expresados en medias geométricas para los días "0" y "10" posttratamiento, determinaron una reducción de los contajes de huevos (RCH) de 0%, 59,9% y 99,2% respectivamente para oxfendazole, albendazole y levamisole.

Un segundo experimento fue destinado a infestar experimentalmente ovinos y realizar una prueba controlada de eficacia con el antihelmíntico con mas bajos valores de RCH.

Un total de 12 ovinos de 7-12 meses de edad, fueron infestados experimentalmente con 23000 larvas/animal y asignados a tres diferentes tratamientos (n=4) 34 días post-infestación. Dos grupos fueron dosificados con 5,0 mg/kg y 10 mg/kg de oxfendazole. Un tercer grupo fue mantenido como control sin tratar. Todos los ovinos fueron necropsiados 6 días postdosificación. A niveles de dosis de 5 mg/kg oxfendazole logró un control del 0,0% sobre *Trichostrongylus colubriformis* mientras que a 10 mg/kg lo hizo en un 11,0%. Se discute la implicancia del fenómeno resistencia a nivel del establecimiento agropecuario, así como los riesgos de la utilización futura de drogas del grupo benzimidazole.

PalabrasClave: OVINOS, OXFENDAZOLE, TRICHOSTRONGYLUS COLUBRIFORMIS, RESISTENCIA A LA DROGA

SUMMARY

The anthelmintic susceptibility of gastrointestinal nematodes isolated from a herd of 1146 Merino lambs is analyzed.

A first assay was designed to establish, under field controlled conditions, the anthelmintic involved in the failure of efficacy.

A total of 80 lambs was randomly divided into four groups (n=20) and treated with the dose commercially recommended in Uruguay for oxfendazole (2,5mg/kg), albendazole (3,8mg/kg) and levamisole (5,0mg/kg). A group was kept as control, without treatment.

Results expressed in geometric means for days "0" and "10" post treatment, showed a reduction in egg counts (REC) of 0%, 59,9% and 99,2% respectively, for oxfendazole, albendazole and levamisole.

The purpose of the second assay was to experimentally infect lambs to carry out under controlled conditions, an efficacy trial with the anthelmintic of lower REC values.

A total of 12 sheep, 7 to 12 months old, was experimentally infected with 23.000 larvae per animal and was exposed to different treatments (n=4), 34 days post infection. Two groups received 5 mg/kg and 10mg/kg of oxfendazole respectively. A third group was kept untreated, as control. The necropsy of all animals was performed six days after infection. With 5mg/kg dose, oxfendazole had no control on *Trichostrongylus colubriformis*, (0.0%), while with a 10mg/kg dose, it had 11.0% control.

The involvement of the resistance phenomenon at farm level is discussed, as well as the risks of future use of drugs from the group benzimidazole.

Key Words: SHEEP, OXFENDAZOLE, TRICHOSTRONGYLUS COLUBRIFORMIS, DRUG RESISTANCE

INTRODUCCION

A partir de la primera comunicación de resistencia a la feniacina en la década de los cincuenta, una profusa información ha surgido desde aquellos países en donde coexisten animales susceptibles y especies de nematodos patógenos. (7)(14)(16)

En ovinos la resistencia antihelmíntica ha sido comunicada especialmente para *Haemonchus contortus* y en un menor grado para nematodos de los géneros *Trichostrongylus*, *Ostertagia*, *Cooperia* y *Nematodirus* spp. (16)

Dichos géneros de nematodos, potencialmente pueden desarrollar distintos grados de resistencia (colateral, cruzada, múltiple) a prácticamente todos los específicos y grupos químicos actualmente disponibles. (18)

Esta situación epidemiológica ha sido extensamente analizada para Uruguay, país que cuenta con 26 millones de ovinos, las especies de nematodos más prevalentes y patógenas, una utilización indiscriminada de antihelmínticos y un deficiente seguimiento de la casuística de campo. (11)

En este estudio se han realizado dos experimentos tendientes a detectar el específico(s) involucrado en la fa-

* DMV; BSc. MSc. Departamento de Parasitología, CIVET "Miguel C. Rubino", cc 6577, Montevideo, Uruguay.

** DMV; Profesión Liberal, W. Beltrán 78, Salto, Uruguay.

*** Per. Agr. Dpto. de Parasitología, CIVET "Miguel C. Rubino"

lla de eficacia antihelmíntica y la diferente susceptibilidad del aislamiento de campo a oxfendazole.

MATERIALES Y MÉTODOS

Antecedentes: La falla en la eficacia antihelmíntica, se produjo en una majada de 1146 corderos Merino Australiano del establecimiento "San Ramón" ubicado en 16a. Sección Policial del departamento de Salto (31°7' Lat. S; 57°0' Long. O).

Los corderos fueron destetados en octubre de 1988, a los cuatro meses de edad, siendo dosificados en esa oportunidad con oxfendazole (OFZ) a la dosis de 5 mg/kg.

A partir del destete fueron mantenidos hasta el mes de diciembre en un potrero de avena y movidos previa dosificación de closantel (CLT) a niveles de dosis de 10 mg/kg a un potrero de pasturas naturales. En el mes de enero de 1989 se realizó una segunda dosificación de CLT a los mismos niveles de dosis y otra dosificación con OFZ a la dosis de 7,5 mg/kg.

El motivo de consulta fue la aparente ineficacia de las dosificaciones de CLT y OFZ realizadas durante el período diciembre 1988 a enero 1989. La primera dosificación de CLT presentó valores promedios en la eliminación de huevos (21 días post tratamiento) equivalentes a 1240 h.p.g., la segunda dosificación de CLT presentó valores de 635 h.p.g. (7 días post tratamiento) y la tercera dosificación de OFZ valores de 445 h.p.g. tomadas 9 días post tratamiento.

La intensa sequía reinante y valores mayores de 90% de *Trichostrongylus* spp en un cultivo de larvas realizado entre la primera y segunda dosificación, orientaron la prueba de campo. Las poblaciones de *H. contortus* no eran mayoritarias en la majada problema, haciendo irrelevante la utilización de una droga que -como el CLT- no tiene eficacia contra *Trichostrongylus* spp.

Prueba de Campo: Fue realizada para decidir un eventual aislamiento de especies de nematodos involucradas en la falla de control. (11)

El 22.02.89 (día 0) se tizaron al azar 80 corderos de la majada problema, de manera de formar 4 grupos de 20 corderos cada uno. Simultáneamente, cada animal fue muestreado coprológicamente.

Uno de los grupos (Grupo 1) fue mantenido como control sin dosificar y los restantes fueron dosificados con las dosis recomendadas en Uruguay de OFZ a 2,5 mg/kg (*) (Grupo 2); albendazole (ABZ) 3,8 mg/kg (**) (Grupo 3) y levamisole (LEV) inyectable 5 mg/kg (***) (Grupo 4).

Diez días posteriores al día 0, se realizó un nuevo muestreo individual del total de corderos. Los resultados son expresados en porcentajes de reducción de los contajes de huevos (R.C.H.) Fórmula $RCH \% = 100 \{ 1 - (C1.T2) / (C2.T1) \}$ donde los valores C y T son las medias geométricas para los grupos "Control" y "Tratado"; y los números 1 y 2 identifican los contajes de huevos realizados durante los días 0 y 10 post tratamiento.

(*) *Synanthic*. INTERIFA S.A.

(**) *Microparas*. Microsules, Uruguay S.A.

(***) *Ripercol*, L. inyectable. IVU, S.A.

Aislamiento de las cepas: El aislamiento del Pool de campo se realizó a partir de los 20 corderos del Grupo 1 (Control). Las materias fecales fueron obtenidas a través de la aplicación de bolsas de recolección o por la extracción directa del recto.

El material así obtenido, fue mezclado con aserrín estéril y cultivado durante 10 días a 27°. La composición final del cultivo fue 12% *Haemonchus* spp., 82% *Trichostrongylus* spp; 5% *Ostertagia* spp. y 1% *Oesophagostomum* spp (promedio de 5 contajes).

Prueba controlada de eficacia: Se utilizaron 12 borregos de 7-12 meses de edad de tres razas diferentes (Merino, Corriedale, Ideal), los cuales fueron mantenidos durante toda la experiencia en boxes de piso de cemento y alimentados con alfalfa libre de nematodos gastrointestinales. Al comienzo de la preparación, todos los ovinos fueron dosificados (día -54 y -50) con 7,5 mg/kg de LEV.

Previo a la infestación artificial, se realizaron dos análisis coproparasitarios que resultaron negativos.

Diseño Experimental: El día -34 todos los ovinos fueron infestados experimentalmente per os con 23000 larvas infestantes/animal, provenientes del Pool de campo y muestreadas coprológicamente a partir del día -12. El 26.07.89 (día 0), los borregos fueron pesados individualmente y distribuidos a través de un azar restringido (similar distribución de razas-pesos y h.p.g.) en tres grupos (n=4). El mismo día los tres grupos fueron sorteados y asignados a:

GRUPO A OFZ 5 mg/kg (h.p.g. \bar{X} 2050)
GRUPO B OFZ 10 mg/kg (h.p.g. \bar{X} 1950)
GRUPO C Control sin tratar (h.p.g. \bar{X} 2100)

Todos los ovinos fueron dosificados en forma oral, de acuerdo a sus pesos vivos individuales y necropsiados 144 horas posteriores al tratamiento.

TECNICAS PARASITOLÓGICAS

En la determinación de la cantidad de huevos eliminados, se utilizó la técnica de Mc Master con una sensibilidad de 100 h.p.g. (5) Para la obtención de larvas infestantes, se utilizó la técnica de Corticelli-Lai. (2)

La recuperación de nematodos se realizó de acuerdo a la técnica descrita por Sckerman & Hillar para abomasum e intestino delgado. (15) Se incluyó además la digestión péptica de abomasum como complemento a la recuperación de nematodos adultos. (6)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Prueba de campo: Para las dos fechas de muestreo, se realizó un análisis de varianza de los resultados a un nivel de significación del 1%. Los datos fueron transformados ($\sqrt{\bar{X} + 0,5}$) para estabilizar la distribución de la variable. (8)

Posteriormente para el día +10 se aplicó el test de Dunnett a un nivel de significación del 1%, para identificar el grupo responsable de la significación. (3)

Prueba controlada de eficacia: Los resultados de los contajes de nematodos (*H. contortus*, *O. circumcincta*, *T. colubriformis*) fueron analizados a través de un análisis

T. colubriformis) fueron analizados a través de un análisis de varianza. Para comparar todos los tratamientos entre sí, se utilizó el test de Turkey a niveles de significación del 5 y 10%. (17)

RESULTADOS

Prueba de campo: El cuadro 1 muestra el efecto de las tres drogas utilizadas (OFZ, ABZ, LVM) sobre los valores de RCH.

En dicho cuadro, se incluyen las medias geométricas de la eliminación de huevos durante el pre tratamiento (día 0) y el post tratamiento (día 10).

El máximo control sobre la eliminación de huevos, se obtuvo en el Grupo 4 (LVM) con un porcentaje de reducción del 99,2%.

En el Grupo 3 (ABZ) el valor RCH fue del 59,9% mientras que la droga utilizada en el Grupo 2 (OFZ) no tuvo

efecto sobre la eliminación de huevos.

La Figura 1 muestra la media aritmética de los contejes de huevos transformados ($\sqrt{X + 0,5}$) para los días 0 y +10 del tratamiento.

Del análisis de estos valores surge que la única diferencia significativa ($P \leq 0,01$) por acción de las drogas, fue la correspondiente al Grupo 4 (LVM).

Prueba controlada de eficacia: En el cuadro 2 se detallan los contejes de nematodos adultos discriminados por animal necropsiado, órgano del tracto gastrointestinal y especie de nematode.

Los porcentajes de control de OFZ en los Grupos A y B, tratados a niveles de dosis de 5 mg/kg y 10 mg/kg respectivamente, son presentados en el cuadro 3.

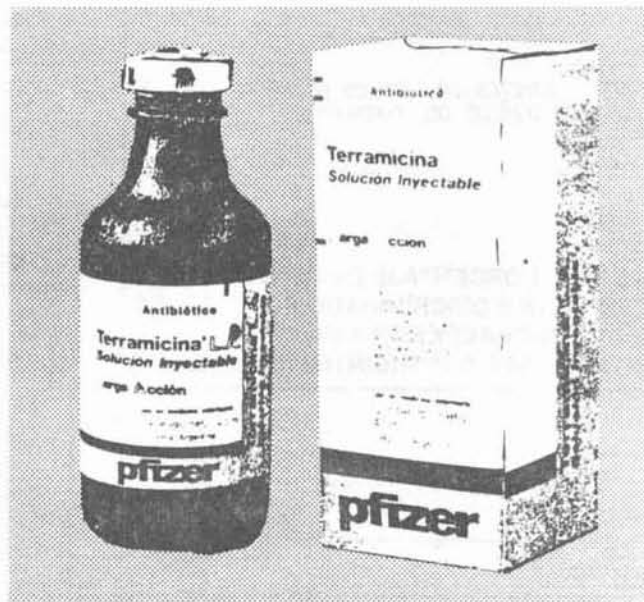
En dicho cuadro se muestra el efecto global de la droga sobre nematodos de cada órgano del tracto gastrointestinal. Para ambos niveles de dosis, el menor efecto se ob-

CUADRO 1. PRUEBA DE CAMPO. PORCENTAJE DE REDUCCION Y MEDIAS GEOMETRICAS (mg) DE CONTAJES DE HUEVOS

GRUPO	Número ovinos	Dosis mg/kg	Principio activo	mg - Día 0	mg- Día 10	Porcentaje (%) de reducción
1	20	-	control	299	405	-
2	20	2,5	OFZ	335	494	0
3	20	3,8	ABZ	216	117	59,9
4	20	5,0	LVM	712	7	99,2

Ahora le anunciamos
la formulación ideal en
antibióticos de Larga
Acción

Terramicina^{*} L.A.
Solución Inyectable



PRIMER Y UNICO ANTIBIOTICO DE AMPLIO ESPECTRO Y LARGA ACCION

* Marca de fábrica de la oxitetraciclina

pfizer

Distribuidor en el Uruguay:

ciencia

AV. LUIS A. DE HERRERA 4011
TELS.: 29 69 11 - 20 86 74 - MONTEVIDEO

CUADRO 2. CONTAJE DE NEMATODOS ADULTOS EN BORREGOS DOSIFICADOS CON OXFENDAZOLE A DOS NIVELES DE DOSIS

GRUPO A (OFZ 5 mg/kg)						GRUPO B (OFZ 10 mg/kg)						GRUPO C CONTROL					
IDEN.	ABOMASUM			INT. DELG.		IDEN.	ABOMASUM			INT. DELG.		IDEN.	ABOMASUM			INT. DELEG.	
	Haem.	Ost.	Trich.	Trich.	Nem.		Haem.	Ost.	Trich.	Trich.	Nem.		Haem.	Ost.	Trich.	Trich.	Nem.
182	70	70	0	1300	0	181	100	10	0	630	0	179	120	100	220	580	30
176	110	40	0	650	0	180	120	20	0	1190	0	178	810	80	10	1180	0
184	40	0	0	790	0	183	50	60	0	950	0	177	130	130	100	1056	10
186	220	20	0	1480	0	187	70	50	0	990	0	185	420	130	0	1410	0
Σ	440	130	0	4220	0	Σ	340	40	0	3760	0	Σ	1480	440	330	4226	40
\bar{X}	110	32.5	-	1055	-	\bar{X}	85	35	-	940	-	\bar{X}	370	110	82.5	1056.6	10

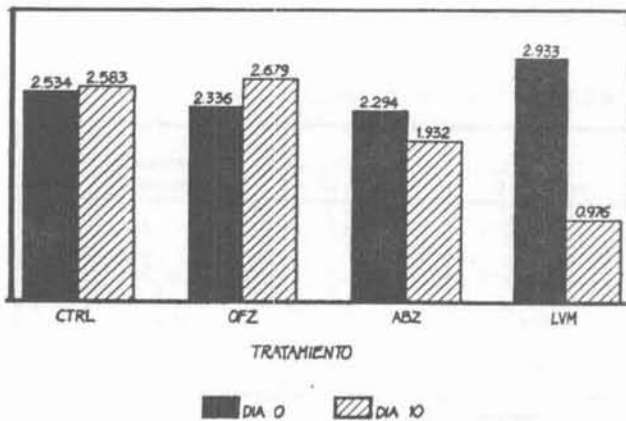


Fig. 1- MEDIA ARITMETICA DE CONTAJES DE HUEVOS ($\sqrt{x+0.5}$) SEGUN DROGA Y MOMENTO DEL TRATAMIENTO.

CUADRO 3: PORCENTAJE DE CONTROL DE OXFENDAZOLE DISCRIMINADO POR ORGANOS (EFECTO GLOBAL) Y POR ESPECIE DE NEMATODOS GASTROINTESTINALES.

	Grupo A 5 mg/kg	Grupo B 10 mg/kg
ABOMASO	75,0*	83,1*
<u>H. contortus</u>	70,1	77,0
<u>O. circumcincta</u>	70,5	68,2
<u>T. axei</u>	100,0	100,0
INTEST. DELGADO	1,1*	11,8*
<u>T. colubriformis</u>	0,0	11,0
<u>N. spathiger</u>	100,0	100,0

* Efecto global

servó en intestino delgado con un 1,1 y 11,8% para 5 mg/kg y un 11,0% a 10 mg/kg.

El análisis de los resultados obtenidos de aquellas especies con fallas en el control, muestra que para *H. contortus*, no existió una influencia significativa ($P \leq 0,01$) del aumento de dosis. Algo similar ocurrió con *O. circumcincta* para la cual no se observó una influencia ($P \leq 0,05$) del aumento de dosificación.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Publicaciones anteriores realizadas en Uruguay, han alertado sobre riesgos del desarrollo de resistencia antihelmíntica en especies de nematodos patógenos y de mayor prevalencia en ovinos. (11)

El caso que ocupa este estudio se ha presentado fundamentalmente en *T. colubriformis*, especie de nematode que junto a *H. contortus* presenta la mayor prevalencia en todas las categorías ovinas del país. (12)

Dentro de los antecedentes de presentación del fenómeno resistencia en el establecimiento "San Ramón", cabe señalar que éste se encuentra en un área de basalto superficial y de campos con poca capacidad natural para retener humedad. Este hecho aunado al más grave período de sequía que se haya registrado en el país, seguramente ha sido la causa de la baja prevalencia de *H. contortus* en la primavera-verano 1988, la mayor selección antihelmíntica sobre *T. colubriformis* y la aparente falla del CLT en enero de 1989.

La prueba de campo realizada en base a la RCH demostró ser eficiente para detectar el problema en el establecimiento, tomar medidas correctivas de manejo y fundamentar hacia que grupo químico estaba dirigida la resistencia. El elevado valor de RCH para LEV (99,2%) determinó el cambio inmediato de las dosificaciones hacia ese grupo químico. (1) El comportamiento a campo de LEV ha venido siendo monitoreado a través de muestreos coprológicos periódicos los cuales han indicado un buen control de la droga (E. Lorenzelli com. per. 1990).

Los resultados obtenidos con OFZ (RCH =0%) y ABZ (RCH =59,9%) son una fuerte indicación de resistencia colateral entre drogas del grupo benzimidazole. Debido a los costos que implica la necropsia de ovinos y las dificultades para obtener suficiente material infestante, la prueba controlada de eficacia se llevó a cabo en una primera instancia

en aquella droga que había presentado los valores más bajos de RCH. En estos momentos se está obteniendo suficiente material infestante para realizar la misma prueba con ABZ que es la droga que cuenta con mayores antecedentes de utilización en el establecimiento.

A pesar que los cultivos de larvas siempre presentaron una predominancia casi absoluta de *T. colubriformis* debido a la acción combinada de la sequía y las dosificaciones del CLT sobre las poblaciones en refugio, el material infestante fue obtenido del grupo control a los efectos de visualizar el efecto global de OFZ sobre las principales especies de nematodos en refugio.

Los resultados de la prueba controlada de eficacia realizada con este material infestante, comprueba por primera vez en el país la resistencia de *T. colubriformis* a una droga del grupo bencimidazole. La droga fue ineficiente en controlar dicha cepa a 5 mg/kg (Control =0%) y a 10 mg/kg (11,0%).

En este sentido es sabido que OFZ es eficiente contra cepas sensibles de *T. colubriformis* y otras importantes especies de nematodos a dosis de 2,5 mg/kg. (4)(13)

Es posible que la utilización indiscriminada de otras drogas del grupo bencimidazole, combinada con errores en la dosificación de OFZ, hayan potenciado la selección de poblaciones resistentes. Actualmente existen fuertes evidencias sobre la aparición de resistencia colateral dentro del grupo bencimidazole, incluso en poblaciones de nematodos que no tengan antecedentes de exposición previa. (9) (16) Las dosis de 2,5 mg/kg, comúnmente utilizadas en el país, seguramente permiten un mayor margen de error (sub-dosificación) que niveles de dosis de 4,65 - 5 mg/kg, las cuales también han desarrollado resistencia a nematodos en otras partes del mundo. (10)(18)(19)

A pesar que el número de *H. contortus* y *O. circumcincta* obtenidos en la autopsia (cuadro 2) no permiten sacar conclusiones definitivas sobre la eficacia de OFZ, es evidente que la droga presentó problemas de eficacia con estas especies.

En el caso de *H. contortus*, el control del 70,1% a 5 mg/kg, no fue significativamente superado ($P = 0,01$) por el 77,0% obtenido a dosis cuatro veces mayores de las recomendadas en el país. Para *O. circumcincta* tampoco existieron diferencias ($P = 0,05$) en los niveles de eficacia obtenidos.

Estos resultados abren un margen de duda sobre el pronóstico de la futura utilización de OFZ y de otras drogas del grupo bencimidazole en el establecimiento.

El desarrollo de resistencia colateral a una droga es un fenómeno cada vez más común en el mundo y es un buen ejemplo de la necesidad existente de utilizar el arsenal terapéutico a los mayores niveles de eficacia posible, a baja frecuencia y basados en el conocimiento epidemiológico local. (16)

Agradecimientos: Los autores agradecen a los propietarios de "Las Cañas" S.G., "La Atalaya" y "Las Tordillas", por el suministro de ovinos para la realización de la prueba controlada de eficacia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Coles, G.C.; Briscoe, M.G. and Simpkin, K.G. The

- activity of Levamisole against benzimidazole resistant *Haemonchus contortus* and *Trichostrongylus colubriformis*. *Vet.Rec.*105:470, 1979.
2. Corticelli, B. y Lai, M. Ricerche sulla tecnica di coltura delle larve infestive degli strongili gastrointestinali del bovino. *Acta Med. Vet.* 5-6:30, 1963.
3. Dunnett, C.W. A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control. *J.Am. Statist.Assoc.* 50:1096-1121, 1955.
4. Gonzalez, J.; Plaza, J.; Aguirre, F. Actividad antihelmíntica de Oxfendazole en el parasitismo gastrointestinal de ovinos. *Bol.Chil. Parasitol.* 34:72-75, 1979.
5. Gordon, Mc L.H. and Whitlock, H.V. A new technique for counting nematode egg in sheep faeces. *J. Council Sci. Res.* 12:50-54, 1929.
6. Herlich, H.A. A digestion method for postmortem recovery of nematodes from ruminants. *Proc. Helminth Soc. Washington.* 23:102-103, 1956.
7. Kelly, J.D. and Hall, C.A. Anthelmintic resistance in nematodes: I History, present status in Australia. Genetic background and methods for field diagnosis. *New South Wales Vet.Proc.* 1-13, 1979.
8. Kempthorne, O. The validity of analyses of randomized experiments. In: *The design and analysis of experiments.* New York. Willey and Sons 1952 p.135-161
9. Martin, P.J. Nematode control schemes and anthelmintic resistance. In: Anderson, N. and Waller, P.J. eds. Resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization. Australia, pp.1985.p.29-40
10. Middelberg, A. and Mc Kenna, P.B. Oxfendazole resistance in *Nematodirus spathiger*. *New Zeland Vet.J.*31:65-66,1983.
11. Nari, A. Enfoque epidemiológico sobre el diagnóstico y control de resistencia a antihelmínticos en ovinos. *Montevideo Hemisferio Sur.* 1987. p.60.
12. ----- y Cardozo, H. Enfermedades causadas por parásitos internos. 1. Nematodos gastrointestinales. In: Bonino, J.; Durán del Campo, A. y Mari, J.J. eds. Enfermedades de los lanares. *Montevideo Hemisferio Sur. Uruguay.* 1987. pp. 1-57.
13. Niec, R. et al. Acción antihelmíntica del Oxfendazole en ovinos a dosis de 2,5 mg/kg, 3,5 mg/kg y 4,5 mg/kg. *Rev. Med. Vet. (B.A.).* 61(3): 249-255,1980.
14. Prichard, R.K. The problem of anthelmintic resistance in nematodes. *Austr. Vet.J.* 56:239-251, 1980.
15. Skerman, K.D. and Hillard, A. A hand book for studies of helminth parasites of ruminants. Near East Animal Health Institute. Iran. Unit. FAO. 1966 p.
16. Taylor, M.A. and Hunt, K.R. Anthelmintic drug resistance in the UK. *Vet.Rec.* 125:143-147, 1989.
17. Tukey, J.K. The problem of multiple comparisons, dittoed MSc. Princeton University. New Jersey, 1959, 396 p.
18. Waller, P.J. Resistance to anthelmintics and their implications for animal production. In: Anderson, N. and Waller, P.J. eds. Resistance in nematodes to anthelmintic drugs. Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization. Austr.1985 p. 1-11.
19. Webb, R.F. and Mc Cully, C.H. Resistance of *Haemonchus contortus* to Oxfendazole. *Austr.Vet.J.* 55:347-348.1979