

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



**EFICACIA DE CUATRO PRINCIPIOS ACTIVOS EN EL CONTROL
DE *Fasciola hepatica* EN BOVINOS DEL FUNDO “TURBA”,
CASERÍO RÍO SECO, PROVINCIA SAN MARCOS, 2017**

TESIS

Para optar el Título Profesional de
MÉDICO VETERINARIO

Presentada por la Bachiller
ROXANA VERGARA HUAMÁN

Asesores
M.Cs. M.V. Juan de Dios Rojas Moncada
M.V. Róger Arístides Bueno Cabrera

CAJAMARCA - PERÚ

2017

DEDICATORIA

Esta tesis se la dedico a mi madre, quien siempre está a mi lado y a mi padre, allá en el cielo...

A mi familia, quienes me apoyaron siempre de manera incondicional, ayudándome a cumplir mis sueños, a subir peldaños, a ser mejor cada día, a esforzarme por lo que quiero y por animarme a continuar en esta dedicada y hermosa carrera...

ROXANA

AGRADECIMIENTO

Gracias de corazón a Dios, por su bendición y por permitirme llegar hasta aquí.

Al M.V. Roberto Alcalde Poma, por su apoyo en todo este tiempo. A mi asesor M.Cs. M.V. Juan de Dios Rojas Moncada y Co-asesor M.V. M.Cs Róger Bueno Cabrera, a mi hermano el Ing. Luis Enrique Vergara; a todos ellos, infinitas gracias por toda su colaboración y cariño.

ROXANA

RESUMEN

La investigación se realizó entre los meses de abril y mayo del año dos mil diecisiete, con el objetivo de determinar la eficacia de cuatro principios activos en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo "Turba" ubicado en el caserío Río Seco, provincia San Marcos. Se utilizó 60 bovinos hembras Holstein positivas a *F. hepatica* de diferente edad, crianza extensiva. Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos de 15 animales cada uno, sin medicación antiparasitaria por tres meses, homogenizados por HPG. La dosis terapéutica fue de Triclabendazol 12 mg/kg pv vía oral, Closantel 10 mg/kg pv vía oral, Nitroxinil 10 mg/kg pv vía subcutánea y Clorsulón 2mg/kg pv vía subcutánea. Las heces fueron obtenidas directamente del recto aproximadamente 100 g en el día cero (pre dosificación) y el día 28 post dosificación, el peso vivo fue calculado con la cinta bovinométrica para raza Holstein. Para determinar la eficacia de los antihelmínticos se utilizó el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.) haciendo uso de la técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel. La Resistencia Antihelmíntica (RA) se declaró cuando la eficacia fue menor al 95%. Los datos obtenidos fueron procesados aplicando la fórmula $Eficacia = \frac{(\text{Número de huevos encontrados antes de la dosificación} - \text{número de huevos encontrados al día 28 post dosificación})}{(\text{número de huevos encontrados antes de la dosificación})} \times 100$. Los resultados fueron: Triclabendazol 50 %, Closantel 100%, Nitroxinil 94% y Clorsulón 100%. Se concluye que *F. hepatica* es resistente al Triclabendazol y aún hay indicio de resistencia al Nitroxinil.

Palabras clave: Antihelmínticos, bovinos, eficacia, *Fasciola*, resistencia.

ABSTRACT

The research was carried out between April and May of the year two thousand and seventeen, with the objective of determining the efficacy of four active principles in the control of *Fasciola hepatica* in cattle of the "Turba" bottom located in the hamlet Río Seco, San Marcos. Sixty Holstein females positive for *F. hepatica* of different age, extensive breeding were used. The animals were distributed in four groups of 15 animals each, without antiparasitic medication for three months, homogenized by HPG. The therapeutic dose was Triclabendazole 12 mg / kg pv oral, Closantel 10 mg / kg pv oral, Nitroxinil 10 mg / kg pv subcutaneous route and Clorsulon 2 mg / kg pv subcutaneous route. The feces were obtained directly from the rectum approximately 100 g on day zero (pre-dosing) and on day 28 post-dosing, live weight was calculated with bovine Holstein strain. To determine the efficacy of anthelmintics, the egg count reduction test (T.R.C.H.) was used using the natural sedimentation technique modified by Rojas and Torrel. The anthelmintic resistance (AR) was declared when the efficacy was less than 95%. The data obtained were processed using the formula $Efficacy = [(Number\ of\ eggs\ found\ before\ dosing - number\ of\ eggs\ found\ at\ day\ 28\ post\ dosing) / (number\ of\ eggs\ found\ before\ dosing)] \times 100$. The results were: 50% Triclabendazole, 100% Closantel, 94% Nitroxinil and 100% Clorsulon. It is concluded that *F. hepatica* is resistant to Triclabendazole and there is still evidence of resistance to Nitroxinil.

Key words: Anthelmintics, bovine, efficacy, *Fasciola*, resistance.

ÍNDICE

	Pág.
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPÍTULO I	
INTRODUCCIÓN	1
1. Objetivos.....	3
...	
CAPÍTULO II	
MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes de la investigación	4
2.2. Base teórica	5
2.2.1. Fasciolosis	5
2.2.2. Antihelmínticos fasciolicidas	12
Triclabendazol	13
Closantel.....	15
Nitroxinil	16

Clorsulón.....	
2.2.3. Resistencia a los antihelmínticos.....	24
2.2.4. Protocolo para determinar la eficacia de un antihelmíntico fasciolicida u otros trematodes	24
CAPÍTULO III	
MATERIALES Y MÉTODOS	26
3.1. Localización del trabajo de investigación.....	26
3.2. Materiales y equipos	27
3.2.1. Material biológico	27
3.2.2. Material farmacológico.....	27
3.2.3. Material de trabajo de campo	27
3.2.4. Material y equipo de laboratorio	28
3.3. Metodología	28
3.3.1. Trabajo de campo	29
3.3.2. Trabajo de laboratorio	30
3.3.3. Interpretación de resultados	31
3.3.4. Cálculo del porcentaje de eficacia de los antihelmínticos ...	31
3.3.5. Registro de datos	31
3.4. Estadística	31
CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	32
CAPÍTULO V	

DISCUSIÓN	36
 CAPÍTULO VI	
CONCLUSIONES.....	39
 CAPÍTULO VII	
BIBLIOGRAFÍA	40
 ANEXO	44
 Anexo 1. Figura que registran localización del trabajo de tesis y la metodología utilizada.....	44
Figura 1. Localización del trabajo de tesis.....	44
Figura 2. Material biológico.....	44
Figura 3. Pesando a los bovinos con cinta bovinométrica ...	45
Figura 4. Extrayendo muestra de heces del recto.....	45
Figura 5. Dosificando vía oral	45
 Anexo 2. Técnica Sedimentación Natural modificada por Rojas y Torrel.....	46
Figura 6. Codificando las muestras de heces.....	46
Figura 7. Pesando 1 g de heces	46
Figura 8. Batiendo la muestra de heces.....	46
Figura 9. Filtrando la muestra de heces	46
Figura 10. Sedimentación de las muestras.....	47

Figura 11. Decantando las muestras	47
Figura 12. Colocando lugol fuerte.....	47
Figura 13. Realizando el diagnóstico.....	47
Anexo 3. Registro de datos: Identificación, carga parasitaria (HPG) antes de la dosificación y pos dosificación, peso vivo, dosis terapéutica de cada antiparasitario.	48
Tabla 1. Grupo Triclabendazol	48
Tabla 2. Grupo Closantel	49
Tabla 3. Grupo Nitroxinil	50
Tabla 4. Grupo Clorsulón	51
Anexo 4. Interpretación de los resultados.....	52
Tabla 5. Interpretación de la eficacia de cuatro principios activos en relación a resistencia de <i>Fasciola hepatica</i> en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos. 2017.....	52
Anexo 5. Análisis estadístico: Prueba de “Z” de proporciones aplicado a los resultados de eficacia de los antihelmínticos en relación al planteamiento de hipótesis.....	53
5.1. Eficacia del Triclabendazol	53
5.2. Eficacia del Closantel	54
5.3. Eficacia del Nitroxinil	55
5.4. Eficacia del Clorsulón	56

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

La Fasciolosis causada por *Fasciola hepatica*, es una enfermedad parasitaria que afecta a una amplia gama de especies animales herbívoros y omnívoros y ocasionalmente al hombre (Olaechea, 2004). Es la enfermedad más frecuente e importante desde el punto de vista económico de los animales domésticos de todo el mundo, principalmente el ganado vacuno (Adams, 2003).

En Cajamarca, la Fasciolosis es considerada como un gran problema en la sanidad para el desarrollo de la actividad ganadera; estimándose un $43 \pm 5\%$ de prevalencia en el valle de Cajamarca, determinada mediante el diagnóstico coproparasitológico (Torrel *et al.*, 2015). Y una frecuencia de 77,5% en bovinos beneficiados en el camal municipal provincial de Cajamarca, con una pérdida económica anual estimada en 133 mil dólares por decomisos de hígados (Rojas *et al.*, 2016).

En el control de la Fasciolosis en un área endémica, el uso de antihelmínticos es la práctica común utilizada por el productor. El objetivo es, eliminar al parásito e interrumpir la excreción de los huevos con la materia fecal, para así prevenir la infección de los caracoles y la contaminación de las pasturas (Olaechea, 2004). Sin embargo, el inadecuado uso de los fasciolicidas en nuestra zona ganadera ha generado la presentación de resistencia de *Fasciola hepatica* al Triclabendazol y probablemente a otros principios activos, según indican los estudios realizados por (Rojas *et al.*, 2013).

El fenómeno de la resistencia a los fármacos es esencialmente un cambio en la frecuencia de genes de una población de helmintos producida por la selección de un fármaco, debido al cual la dosis mínima recomendada para destruir un porcentaje determinado de la población, por ejemplo el 95% deja de ser eficaz (Kassai, 2002).

En el fundo “Turba”, caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos, en los cinco últimos años los bovinos han sido dosificados con Triclabendazol, Nitroxinil y últimamente con Clorsulón, con una frecuencia de tres meses entre dosificaciones, pero, sin conocer su eficacia con pruebas de laboratorio; lo cual motivó realizar la presente investigación.

1. OBJETIVOS

1.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia de Triclabendazol, Closantel, Nitroxinil y Clorsulón, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, mediante el test de reducción del conteo de huevos.

1.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Determinar la eficacia del Triclabendazol 12% en dosis de 12 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.
- ✓ Determinar la eficacia del Closantel 10% en dosis de 10 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.
- ✓ Determinar la eficacia del Nitroxinil 34% en dosis de 10 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.
- ✓ Determinar la eficacia del Clorsulón 10% en dosis de 2 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En la provincia de Jauja-Junín, distrito de Huertas, en el año 2009 evaluaron la eficacia de Triclabendazol y Albendazol en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos mediante el Test de reducción del conteo de huevos (FECRT) al día 28 post dosificación. Se trabajó con n= 387 bovinos, distribuidos en 30 establos, utilizando entre 5 y 40 animales por establo; en los resultados se encontró eficacias de 34,9% para el Triclabendazol y 0% para Albendazol, llegando a la conclusión que se trataría de resistencia antihelmíntica del trematodo a los principios activos antes indicados; fenómeno que tiene relación a que los ganaderos de la zona vienen utilizan frecuentemente drogas comerciales, sin aplicar un tratamiento estratégico y guiándose muchas veces por la sintomatología manifestada por el animal (diarrea, enflaquecimiento, etc.) y los costos de las drogas comerciales (Chávez *et al.*, 2012).

En Cajamarca, se reporta por primera vez resistencia de *Fasciola hepatica* al Triclabendazol en un grupo de 10 bovinos del fundo El Cortijo-valle de Cajamarca, detectado mediante el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.), con una eficacia de 3,1% (Rojas, 2007). En otros estudios con la misma prueba diagnóstica en grupos de 15 bovinos en el día 28 pos dosificación, se determinó eficacias de 77% y 25% en Santa Elvira-distrito San Juan, 6% y 0% en San Luis-distrito Gregorio Pita y de 81% y 85% en Quebrada Honda–distrito Tumbadén;

para Triclabendazol y Closantel, respectivamente. En tanto, indican que Nitroxinil y Clorsulón en todos los predios investigados la eficacia fue de 100% y 100% en Santa Elvira-distrito San Juan; 100% y 100% en el predio San Luis-distrito Gregorio Pita y de 97% y 98% en Quebrada Honda–distrito Tumbadén, respectivamente (Rojas *et al.*, 2013).

2.2. BASE TEÓRICA

2.2.1. FASCIOSIS

- **Generalidades.** Es una de las parasitosis más difundidas e importantes del ganado (Cordero *et al.*, 1999). Es una enfermedad parasitaria que se debe a la presencia y acción del trematodo *Fasciola hepatica* en el parénquima hepático y conductos biliares de bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, equinos, conejos, venados, hombre, y otros animales silvestres. La enfermedad conlleva a un proceso crónico que produce trastornos digestivos y de la nutrición (Quiroz, 2011).
- **Sinonimia.** Distomatosis hepática, Palomilla o Conchuela del hígado picado, hígado podrido, mal de botella (Quiroz, 2011). En Perú se reporta que a la fasciolosis también se la llama con el nombre de alicuya, gusano del hígado, duela del hígado, jallo jallo, ccallutaca, distoma, saguaype, babosa y languasa (Leguía, 1991).
- **Etiología.** *Fasciola hepatica* se encuentra en los conductos biliares y vesícula biliar; puede encontrarse en forma errática en pulmones y tejido subcutáneo, principalmente en bovinos, equinos y el hombre (Quiroz, 2011).
- **Taxonomía.** Referido por (Soulsby, 1982).

Phylum: Platyhelminthes,
Clase: Trematoda,
Sub clase: Digenea,
Sub Orden: Prosostomata
Familia: Fasciolidae,
Género: *Fasciola*,
Especies: *hepatica*, *gigantica*

- **Morfología.** La *Fasciola hepatica* adulta tiene una longitud de 2-3 cm por una anchura de 1cm, forma foliácea, gris oscuro, extremo anterior cónico, hombros y lados que convergen caudalmente (Kassai, 2002). El tegumento está cubierto por espinas orientadas hacia caudal (Urquhart *et al.*, 2001); posee dos ventosas muy próximas y un proceso cónico en su extremo anterior donde se encuentra la boca. El aparato digestivo y reproductor son ramificados, especialmente los ciegos, que son largos y con numerosos divertículos laterales. Los dos testículos ocupan la parte media corporal. El ovario y el útero están localizados anteriormente a los testículos (Cordero *et al.*, 1999). Los huevos son ovalados, operculados, amarillos claros y grandes; miden de 130 a 150 por 63 a 90 micras; su cáscara es relativamente delgada, lleno de gránulos finos y su núcleo descentralizado (Ueno y Gonçalves, 1998; Urquhart *et al.*, 2001).
- **Ciclo biológico:** *Fasciola hepatica* tiene un ciclo biológico indirecto, necesita de un hospedero intermediario que es un caracol donde se desarrollan y multiplican las etapas asexuadas. Los trematodos adultos producen los huevos que pasan al duodeno con la bilis y salen del huésped con las heces.

Una *Fasciola hepatica* adulta pone entre 20 mil a 50 mil huevos/día. Es necesario un medio hídrico para continuar su desarrollo, como charcos potreros inundables, canales de curso lento, etc. y preferentemente estar fuera de las heces. El tiempo de desarrollo y nacimiento del miracidio depende prioritariamente de la temperatura, a 26°C eclosionan en nueve días, pero a 10°C no se desarrollan, sin embargo, permanecen viables por un largo periodo; es ciliado y mide 150 x 40 micras, abandona el huevo por el opérculo, para su posterior desarrollo es necesario un huésped intermediario ya que puede sobrevivir más de 24 horas en vida libre. La acción fototrópica pasiva de la mancha ocular atrae al miracidio a la superficie del agua; nada de un lado a otro hasta que llega a un caracol del género *Lymnaea* (Quiroz, 2011).

El miracidio mediante su espolón cefálico y sustancias líticas originan un agujero en la superficie de la cabeza o pie del caracol a través del cual inyecta un conjunto de células blásticas que se encuentran en el interior del miracidio, quedando la capa ciliada como deshecho en el medio ambiente. Las células blásticas se organizan en los tejidos del caracol, originando una cavidad que constituye la segunda forma larvaria, el esporocisto, en cuya pared interior se efectúa una primera reproducción asexual, dando lugar a 5 - 8 redias. Estas redias rompen el esporocisto y migran a otros tejidos como el hepatopáncreas, riñones, etc., donde desarrollan y a su vez en su interior se realiza una segunda reproducción asexual llegando a formar 15-20 cercarias por cada redia. Estas cercarias rompen la redia, abandonan el caracol y mediante un flagelo nadan en busca de una superficie de adherencia, que generalmente son las hojas de las hierbas. El desarrollo en el caracol es de alrededor de 6 a 7 semanas, una vez ubicado el lugar de adherencia, las glándulas citógenas se

encargaran de producir una sustancia que recubre a la larva, que para entonces ha perdido el flagelo, formando de esta manera la metacercaria, que requiere de 2 a 3 días para consolidar la resistencia protectora de la membrana quística, después del cual adquiere la capacidad infectiva (Rojas, 1990).

La infección tiene lugar durante el pastoreo, aún es posible que ocurra en estabulación, mediante el agua de bebida o al administrar henos o ensilados mal realizados; en vacunos se ha descrito casos de transmisión placentaria. El desenquistamiento de la metacercaria tiene lugar en dos fases. La primera o de activación se da en el rumen y es activada por una alta concentración de dióxido de carbono, ambiente reductor y temperatura de 39°C; la segunda fase o emergencia ocurre en el intestino delgado, por debajo de la desembocadura del conducto colédoco y es desencadenada por la bilis y el propio parásito. Tras el desenquistamiento las jóvenes duelas atraviesan la pared intestinal, pasan a la cavidad peritoneal desde allí alcanzan el hígado. A las 90 horas comienzan la penetración de la cápsula de Glisson, en este momento, las fasciolas tienen forma lanceolada y miden de 1-2 mm. El parásito emigra por el parénquima hepático asentándose definitivamente en los conductos biliares a partir de los 40 días aproximadamente, donde alcanzan la madurez sexual. El periodo prepatente es a partir de 55-56 días (Cordero *et al.*, 1999).

- **Epidemiología:** *Fasciola hepatica*, es el trematodo más importante para los rumiantes domésticos, causa más común de enfermedades hepáticas en áreas templadas del mundo. En EE.UU. es endémica a lo largo del golfo de México, la costa occidental, la región de las Montañas Rocosas; se encuentra

presente en el este de Canadá, Columbia Británica y sur América, Australia y Nueva Zelanda (Merck *et al.*, 1988).

En el Perú abarca todos los pisos altitudinales, pero con menor frecuencia la selva baja. Siendo más frecuente en la región quechua, en la que se encuentra Cajamarca (Rojas, 1990).

Hay tres factores que condicionan la producción de un gran número de metacercarias, necesario para producir los brotes de Fasciolosis; éstos son:

- ✓ **Disponibilidad de hábitat adecuado para los caracoles.** Su hábitat permanente está constituido por las riberas de riachuelos, arroyos, acequias o canales de curso lento al igual que acumulaciones permanentes o temporales como pantanos, puquios, enarcadas, ojos de agua, pastizales húmedos, charcos de la lluvia, etc. Un pH del medio ligeramente ácido favorece su establecimiento (Urquhart *et al.*, 2001).
- ✓ **Temperatura.** Una temperatura media igual o superior a 10°C es necesario tanto para la reproducción de los caracoles como para el desarrollo de *Fasciola hepatica* dentro del caracol (Urquhart y col., 2001). Las márgenes de la temperatura ambiental óptima para el desarrollo del huevo está entre 10 - 30° C; menor o mayor a estas temperaturas su desarrollo es inhibido (Nari y Fiel, 1995).
- ✓ **Humedad.** Las condiciones óptimas de humedad para la reproducción de los caracoles y el desarrollo de *Fasciola hepatica* en su interior se producen cuando las precipitaciones superan a la transpiración. Estas condiciones también son esenciales para el desarrollo de los huevos, para la dispersión de los miracidios en busca de

caracoles, para la salida y dispersión de las cercarías (Urquhart *et al.*, 2001).

- **Patogenia.** La Fasciolosis hepática aguda y crónica está causada por diferentes estadios de *Fasciola hepatica* en el hígado:

La Fasciolosis aguda se puede presentar de 5-6 semanas de haberse producido una ingesta de gran cantidad de metacercarias desencadenando una invasión rápida de fasciolas jóvenes en el hígado; esto causa una destrucción del parénquima hepático dando lugar a una insuficiencia hepática aguda, hepatitis traumática hemorrágica aguda, a los que hay que añadir los efectos de la hemorragia de la cavidad peritoneal, presencia de exudado serofibrinoso y disminución en la síntesis de albúmina. Las fasciolas inmaduras se alimentan de tejido hepático pero accidentalmente pueden ingerir una pequeña cantidad de sangre lo que produce una discreta anemia durante las 4 a 5 semanas de infección.

La Fasciolosis crónica se desarrolla lentamente debida a la actividad de las fasciolas adultas en los conductos biliares, estas producen colangitis hiperplástica, obstrucción biliar, destrucción del tejido hepático, fibrosis hepática y anemia (Quiroz, 2011). Diariamente se puede perder más de 0,5mL de sangre/día por cada *Fasciola* adulta, además de las pérdidas de proteínas plasmáticas a través de la mucosa biliar hiperplasiada (Urquhart *et al.*, 2001).

- **Síntomas clínicos.** Dependiente de la cantidad y frecuencia de ingestión de metacercarias, siendo los síntomas más frecuentes inapetencia, anemia, pérdida de peso, menores índices productivos (Rojas, 1990). Aparición de varios animales jóvenes muertos en el rebaño en posición de cubito

pectoral, los ollares apoyados sobre el suelo. Dolor a la palpación del hipocondrio derecho, distensión abdominal, problemas digestivos de tipo indigestión, algunas veces con diarrea; ictericia, atonía ruminal, diarrea, estreñimiento con apetito variable, disminución de la producción de leche, reducción del proceso reproductivo (Quiroz, 2011). Los animales afectados se muestran poco vivaces e incluso, letárgicos, el edema submandibular y la ascitis no son características constantes (Cordero *et al.*, 1999).

- **Diagnóstico.** El diagnóstico de Fasciolosis se puede realizar por observación de la sintomatología, la utilización de técnicas específicas (biopatológicas, parasitológicas e inmunológicas) y los hallazgos de necropsia (Cordero *et al.*, 1999). El método más difundido es el recuento de huevos en la materia fecal mediante la prueba de sedimentación (Nari y Fiel, 1995; Kassai, 2002). La técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel tiene una sensibilidad de 93% (Rojas, *et al.*, 2013). El hallazgo de 100 a 200 huevos por gramo de heces en vacuno, indican una infección probablemente patógena, que requiere la aplicación de un fasciolicida (Cordero *et al.*, 1999).
- **Tratamiento.** El tratamiento para la Fasciolosis hepática va encaminado a destruir la migración de las fasciolas inmaduras y las adultas que se sitúan en los conductos biliares, para tal fin existen productos como Clorsulón, Closantel, Nitroxinil, Triclabendazol, Rafoxanide; entre otros (Merck *et al.*, 1988).
- **Control.** La erradicación de *Fasciola hepatica* de un establecimiento es inalcanzable. Pero sí es posible lograr un control de las poblaciones de parásitos. Los programas de control además de la utilización de drogas antihelmínticas, está basado en el manejo como medidas complementarias,

destinadas a prever o limitar el contacto entre el parásito y su huésped definitivo o intermediario. Una estrategia integral de control debe tender a reducir el número de *Fasciola hepatica* en el huésped definitivo, para disminuir la contaminación de los caracoles y evitar la coincidencia huésped-parásito utilizando medidas de manejo (Nari y Fiel, 1995).

La forma más importante y generalizada de profilaxis en todo el mundo es la aplicación estratégica de fasciolicidas que eliminan los parásitos de los animales infectados y que también contribuye a la reducción de la contaminación de los pastos. El drenaje de las zonas encharcadas donde existen caracoles *Lymnaea* puede ser el método más eficaz a largo plazo. La construcción de bebederos adecuados alejaría a los animales de las zonas húmedas. La rotación de pastos o de hospedadores con el fin de reducir el riesgo de infección (Cordero *et al.*, 1999).

2.2.2. ANTIHELMÍNTICOS FASCIOLICIDAS

Una revolución en el tratamiento del parasitismo por nematodos comenzó con el descubrimiento de Tiabendazol a inicios de los años 1960. Este éxito estimuló investigaciones activas, y desde entonces se han hecho grandes adelantos en el descubrimiento de antihelmínticos que poseen potencia y actividad de amplio espectro cada vez mayores (Merck *et al.*, 1988). Un fármaco antihelmíntico se clasifica como muy eficaz cuando su eficacia es superior al 98%, es eficaz cuando su eficacia está entre 90-98%, es moderadamente eficaz o todavía un grado aceptable de eficacia cuando su eficacia está entre 80-89% y es insuficientemente activo cuando su eficacia es menor del 80% (Kassai, 2002).

TRICLABENDAZOL

- **Descripción.** Es de la familia química de los benzimidazoles; su nombre químico es 5-cloro-6-(2,3-diclorofenoxil)-2-metiltio-1H-benzimidazol (Adams, 2003).
- **Farmacodinamia.** El sitio más usual de metabolismo es el hígado, donde comúnmente ocurren reacciones de oxidación y separación. Su acción es producida por un derivado metabólico: Sulfóxido de Triclabendazol el cual después de ejercer su acción a nivel de parénquima hepático y conductos biliares, es eliminado conjuntamente con la bilis.

Todos los benzimidazoles actúan sobre los parásitos interfiriendo su metabolismo generador de energía, la gran mayoría inhibiendo la enzima fumarato reductasa. El bloqueo del paso de la fumarato reductasa inhibe la generación de la energía mitocondrial en la forma de adenosin trifosfato (ATP). Además, de bloquear la fumarato reductasa, también se fija a la tubulina de los parásitos, lo que impide la unión de las subunidades de proteínas alfa y beta de la tubulina y altera la función y estructura de los microtúbulos de las células de los parásitos. Los microtúbulos son estructuras intracelulares con varias funciones relacionadas con el movimiento de los cromosomas durante la división celular, la absorción de nutrientes, la motilidad y el soporte estructural de la célula, el movimiento de partículas intracelulares, la exocitosis y la comunicación intracelular (Márquez, 2003).

De acuerdo con esto, el efecto antiparasitario de Triclabendazol es un proceso letal, pero relativamente lento (Merck *et al.*, 1988).

- **Farmacocinética.** Después de que se administra por vía oral se absorbe bien. Se metaboliza hasta 95% de la dosis administrada y los principales metabolitos encontrados en plasma son sulfóxido y el Triclabendazol sulfona. Se elimina principalmente en heces, el resto en orina y leche (Sumano, 1996).
- **Dosis.** 12 mg/kg en el ganado vacuno (Adams, 2003).
- **Eficacia.** Alcanza el 100% contra fasciolas adultas de más de seis semanas y con otras formas inmaduras de hasta una semana de edad su eficacia es hasta de 99% (Adams, 2003). Al parecer el efecto más importante en este producto sea el residual, ya que después de una sola aplicación no existen huevos de *Fasciola* hasta por 11 semanas, lo que permite desarrollar un plan para erradicar al parásito en la granja. Con solo cuatro aplicaciones/año es factible eliminar la metacercaria de la pastura (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Toxicidad.** La dosis máxima tolerada es de 200 mg/kg por lo cual los animales pueden presentar incoordinación hasta por 3 días. Se informa que después de la aplicación del Triclabendazol se puede presentar reacciones en piel por fotosensibilidad, la cual se manifiesta por inflamación de la piel y de la ubre; esto se considera un efecto de toxicidad, del cual no está bien definida la causa (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Tiempo de retiro.** El tiempo de retiro para carne de bovino es de 28-42 días, y para leche es de 7 días (Sumano y Ocampo, 1997).

CLOSANTEL

- **Descripción.** El Closantel, es una salicilanilida. Tiene la fórmula química: $N-(5\text{-cloro-4-}((4\text{-clorofenil})\text{-cianometil})\text{-2-metilfenil})\text{-2-hicoxi-3,5-diyodobenzamidina}$ (Adams, 2003).
- **Farmacodinámica.** El fármaco daña el tegumento del parásito, causando erosiones en las fasciolas adultas (Sumano y Ocampo, 1997). A nivel funcional de la *Fasciola*, bloquea las rutas energéticas en especial por desacoplar la fosforilación oxidativa por aumentar la permeabilidad de las mitocondrias de los parásitos (Adams, 2003), causando graves trastornos en el metabolismo del parásito, éste muere en uno o dos días. En las fasciolas sobrevivientes maduras o inmaduras produce un efecto atrófico que imposibilita sus funciones de crecimiento y reproducción (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Farmacocinética.** El Closantel se une en gran proporción (mayor a 99%) a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina, y tiene una prolongada vida media terminal de 14,5 días. Este perfil de persistencia se cree que aumenta la eficacia contra *F. hepatica* cuando las formas recién maduras entran en el conducto biliar.

El fármaco es excretado principalmente 80% en las heces y menos del 0,5% en la orina (Adams, 2003). Tiene vida media de dos a tres semanas. El fármaco se detecta en plasma hasta 90 días post administración (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Dosificación:** Bovinos: 10 mg/kg por vía oral. Ovinos: 7,5 mg/kg por vía oral (evita la eliminación de huevos de *Fasciola hepatica* hasta por 13 semanas (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Eficacia.** El Closantel es principalmente un trematocida para las ovejas y el ganado vacuno. Su eficacia en ambos

hospedadores es de más del 92,8% contra las formas adultas de *F. hepatica* y de 70-77% de eficacia para las fasciolas de seis semanas que migran en el hígado (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Toxicidad.** Con una dosis de cinco veces mayor que la terapéutica se observan signos de toxicosis. No afecta los parámetros reproductivos (Sumano y Ocampo, 1997). Puede administrarse a hembras en cualquier etapa de gestación y animales muy debilitados (Sumano, 1996).
- **Periodo de retiro.** El periodo mínimo de retiro es de 30 días entre la última administración y el momento del ordeño o sacrificio de los animales para consumo humano (Sumano, 1996).

NITROXINIL

- **Descripción.** El Nitroxinil pertenece a la familia química de los fenoles halogenados; tiene el nombre químico de 4 -hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzonitrilo (Adams, 2003). Tiene dos sales: d-N-metilglucamina y N- etilglucamina. Se encuentra en forma de cristales amarillos. Es hidrosoluble y tiene un pH neutro (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Farmacodinámica.** Actúa inhibiendo la fosforilación oxidativa. Es posible comprobar sus efectos sobre *Fasciola gigantica* en condiciones de laboratorio, al agregar 20 mg/mL in vitro, con lo cual se induce el cese inmediato de las contracciones musculares asiendo suponer que actúa como bloqueador neuromuscular, por lo que el parásito muere paralizado y con deficiencia de energía (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Farmacocinética.** La absorción de estos fármacos por vía oral es errática por lo que se prefiere la administración parenteral por vía subcutánea. Se fijan a la albúmina sobre todo y poco a otros tejidos; se eliminan lentamente por orina y heces, permaneciendo en el organismo hasta por 30 días (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Efectividad.** Es seis veces más eficaz por vía parenteral que por vía oral. Actúa principalmente contra formas maduras y menos contra formas inmaduras, a menos de que se aumente la dosis (Sumano, 1996).
- **Dosificación.** La vía de elección es la sub cutánea o intra muscular, en todas las especies. En bovinos, en dosis de 10 mg/kg por vía subcutánea tiene actividad contra *Fasciola hepatica*, *F. gigantica*, *Haemonchus sp.*, *Oesophagostomum sp* y *Bunostomum sp* (Booth y McDonald, 1987; Sumano y Ocampo, 1997).
- **Toxicidad.** La cantidad máxima tolerada en ovejas y vacas es de 40 mg/kg; con esta dosis se presenta taquicardia y taquipnea. Dosis de 50 mg/kg induce la muerte en 75% de los animales, al parecer por una acción hepatotóxica directa (Booth y McDonald, 1987; Sumano y Ocampo, 1997).
- **Tiempo de Retiro.** Se recomienda un tiempo de retiro de 60 días para carne de bovino y ovino. En la leche de bovino se detecta por 10 días, por lo que se debe retirar esa leche del consumo humano cuando menos 30 días, sin olvidar que los tiempos de iluminación total pueden variar entre 30 y 57 días. En la mayoría de los tejidos se detecta Nitroxinil sin cambios (Sumano y Ocampo, 1997).

CLORSULÓN

- **Descripción.** El Clorsulón es una bencenosulfonamida con fórmula química: 4-amino-6-tricloroetenil-1, 3-bencenodisulfonamida (Adams, 2003).
- **Farmacodinámica.** Inhibe las enzimas 3-fosfogliceratocinasa y fosfogliceromutasa, las cuales participan en procesos metabólicos para la obtención de energía (Sumano y Ocampo, 1997; Adams, 2003). Esta inhibición enzimática bloquea de modo eficaz la vía glicolítica y de este modo priva al parásito de su principal fuente de energía metabólica (Adams, 2003).
- **Farmacocinética.** Después de aplicar el fármaco por vía subcutánea en rumiantes, alcanza su pico más alto en plasma en 20 horas. Cuando se aplica por vía oral prolonga la duración del efecto, con una vida media de 30 horas en promedio. Alrededor del 75% del fármaco se encuentra unido a proteínas plasmáticas y el resto a los eritrocitos. A las 8-12 horas se encuentra unido al parásito (Sumano y Ocampo, 1997; Adams, 2003). Su distribución es buena como la de todas sulfonamidas. Se elimina por la orina, y por la leche hasta por cuatro días (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Dosificación.** La dosis recomendada en el ganado vacuno y ovino es de 7 mg/kg mediante solución oral. En la asociación comercial con la ivermectina, el Clorsulón se administra por vía subcutánea al ganado vacuno a razón de 2 mg/kg y la Ivermectina a razón de 0,2 mg/kg (Adams, 2003).
- **Eficacia.** La administración oral de 2 mg de Clorsulón tiene una eficacia mayor a 90% en fasciolas adultas, mayores a 12 semanas de edad en vacunos (Kassai, 2002).

- **Toxicidad.** En el ganado vacuno dosis orales únicas de 7,70 y 175 mg/kg no han influido desfavorablemente. Se ha utilizado en ratones a dosis de 100 a 400 mg/kg por vía oral sin manifestación de daño. Se considera inocuo para uso en animales reproductores y en las hembras gestantes (Adams, 2003).
- **Tiempo de Retiro.** La leche obtenida de las hembras tratadas no se debe de utilizar para el consumo humano en las 72 horas siguientes al tratamiento, los animales de carne o se deben de sacrificar hasta tanto no transcurran ocho días después del tratamiento (Adams, 2003).

2.2.3. RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

La resistencia a los compuestos antihelmínticos es un problema de preocupación mundial, que se da en la ganadería en crianza en sistemas de pastoreo (Steffan *et al.*, 2014).

Los helmintos poseen mecanismos de detoxificación que se basan en procesos oxidativos generados por enzimas de Fase I como la Flavin monooxigenasa (FMO) y Citocromo P₄₅₀, no descartándose de la participación de otras enzimas de Fase I y II y/o proteínas de membrana tales como la Glicoproteína P (Gp P). La sobreexpresión de algunos de estos sistemas podría explicar la manifestación de resistencia. Al respecto, se realizaron estudios de investigación que demuestran que en *Fasciola hepatica* la resistencia al Triclabendazol es debido a una respuesta multienzimática con sobreexpresión de varias enzimas detoxificativas tales como FMO (Fase I) y Glutación S-Transferasa, GST (Fase II). Pero, aún estos resultados no son concluyentes (Solana, 2012).

La resistencia a los antihelmínticos se define como un aumento significativo en la capacidad que tiene una fracción de una población de vermes para tolerar dosis tóxicas de sustancias químicas que son letales para otras poblaciones de la misma especie como por ejemplo menor al 95% de efectividad (Márquez, 2003); siendo la heredabilidad de la resistencia la característica más importante de este fenómeno (Kassai, 2002).

La resistencia puede ser intrínseca ó adquirida. Un parásito que es naturalmente o innatamente insensible al efecto de una droga es intrínsecamente resistente. Este fenómeno puede deberse a la falta del receptor o a que la droga no puede entrar a la célula y así llegar a su sitio de acción. Por ejemplo, los trematodes y cestodes son intrínsecamente resistentes a la acción de los fármacos endectocidas. La resistencia adquirida se da cuando poblaciones que son inicialmente susceptibles a la acción de un fármaco, dejan de serlo tras la ocurrencia de cambios genéticos heredables de generación en generación. Es percibida cuando una droga que es inicialmente efectiva para un fin terapéutico determinado deja de serlo (Márquez, 2003).

Los mecanismos que operan estas modificaciones genéticas en resistencia adquirida son:

a) **Mutación**, donde el ADN de una célula susceptible sufre una alteración que induce modificaciones en la producción ó función normal de un componente celular, que es crucial para que la droga produzca su efecto farmacológico; la mutación va siempre acompañada de selección hacia la población mutante o resistente, entonces las generaciones próximas serán hijas de las resistentes;

- b) **Amplificación génica**, existe una multiplicación exagerada de ciertos genes que inducen a la célula a sintetizar cantidades elevadas de un producto celular normal, de relevancia en la acción de una droga, lo que las convierte en resistentes a concentraciones de dicha droga que son altamente efectivas bajo condiciones normales;
- c) **Transferencia génica**, un organismo susceptible adquiere de otro, material genético que induce resistencia hacia el efecto de una droga o grupo de drogas.
- d) **Clasificación**. Dependiendo de si la resistencia ocurre para una o más drogas de igual o diferente modo de acción se presentan los siguientes tipos de resistencia:
- ✓ **Resistencia paralela**. Se presenta cuando los individuos de una población resistente a una sustancia química son también resistentes a otro compuesto que tiene similar mecanismo de acción.
 - ✓ **Resistencia cruzada**. Se presenta cuando involucra sustancias químicas de diferentes mecanismos de acción.
 - ✓ **Resistencia múltiple**. Se presenta cuando los parásitos son resistentes a más de dos grupos de antihelmínticos diferentes. La misma es resultado de la selección independiente para cada grupo o como resultado de resistencia cruzada (Márquez, 2003).
- **Aspectos bioquímicos de la resistencia**. Las modificaciones genéticas que confieren resistencia se traducen en diferentes modificaciones bioquímico-moleculares que determinan la disminución del efecto de un fármaco en la célula u organismo resistente. Estas alteraciones moleculares representan las

bases farmacológicas por el cual se genera el fenómeno de resistencia, y se pueden resumir tal como sigue:

- ✓ Cambios celulares estructurales y/o funcionales que modifican la captación (llegada) de una droga al sitio de acción o incrementan su metabolismo/inactivación y/o eflujo celular, afectando la capacidad de la droga para acumularse intracelularmente;
 - ✓ Alteración de sistemas enzimáticos necesarios para que se produzca el efecto farmacológico de la droga;
 - ✓ Alteración de los receptores celulares, por disminución en el número ó en su afinidad, lo cual afecta la unión del fármaco con su sitio de acción y, por lo tanto, su efecto farmacológico;
 - ✓ Variaciones en diferentes procesos celulares que compensan o contrarrestan el efecto inducido por un fármaco.
- **Desarrollo de la resistencia.** La resistencia ocurre como un fenómeno preadaptativo de los parásitos, en los cuales el gen o genes que confieren resistencia existen ya en un rango fenotípico de las especies. Así, la introducción y el continuo uso de los antihelmínticos confieren cierta ventaja de supervivencia a aquellos parásitos portadores de genes de resistencia.

El surgimiento y la velocidad de desarrollo de la resistencia es un fenómeno complejo que involucra factores internos (propios del parásito) y externos controlados por el ser humano. Dentro de los primeros se encuentran las características genéticas de los parásitos como el tipo de heredabilidad, dominancia, nivel de resistencia, habilidad biológica, potencial biótico, intervalo

entre generaciones, estado expuesto a la droga y la proporción de la población en refugio.

Los factores externos u operacionales tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas, su grado de eficacia, frecuencia de tratamientos, dosis, rotaciones y formas de manejo de los animales (Márquez, 2003).

- **Detección de la resistencia antihelmíntica.** Se sospecha que en un rebaño hay resistencia cuando la respuesta clínica después de un tratamiento es menor al 95% de efectividad; y antes de que la falla de un antihelmíntico sea detectada por los signos clínicos, la selección para resistencia ya ha ocurrido. Existen varias técnicas para detectar resistencia, pero la prueba de reducción de huevos fecales, es la más común, la cual provee una estimación de la eficacia antihelmíntica mediante la comparación de recuentos de huevos en heces de animales antes y después de los tratamientos (Márquez, 2003).

- **Control de la resistencia.** El control de la resistencia, para retardar su inicio o para disminuir su velocidad de desarrollo, está desarrollado indiscutiblemente con los métodos diseñados para el control de helmintos, los cuales están siendo enfocados cada vez más en mantener bajos los niveles de la población de parásitos que no afecten la producción de los rumiantes, y menos en eliminar los parásitos adultos de los huéspedes, siendo la adopción de medidas que reduzcan la frecuencia de los tratamientos el eje central de las recomendaciones.

A pesar de los importantes avances alcanzados en la caracterización molecular y genética poblacional de la resistencia de parásitos a la acción de drogas antihelmínticas,

tenemos aún muchas dificultades para proponer soluciones concretas, tendientes a frenar el desarrollo del fenómeno de resistencia en condiciones prácticas. En general se pueden hacer las siguientes recomendaciones: Rotación de antihelmínticos con mecanismos de acción diferentes a intervalos de uno a dos años, utilización mínima de antihelmínticos dosificación exacta de animales basada en el peso individual, tratamiento inmediato de animales recientemente adquiridos, fomentar la cría de animales que han resultado ser genéticamente resistentes, manejo del pastoreo, diagnóstico adecuado, control de calidad del fármaco, medidas de cuarentena, educar a los veterinarios de campo y ganaderos sobre la resistencia frente a los antihelmínticos y su control (Márquez, 2003).

2.2.4. PROTOCOLO PARA DETERMINAR LA EFICACIA DE UN ANTIHELMÍNTICO FASCIOLICIDA U OTROS TREMATODES

Para realizar la determinación de eficacia de antihelmínticos fasciolicidas frente a *F. hepatica* en bovinos se recomienda un número mayor de animales respecto a la prueba crítica o por necropsia. Se debe usar entre 15-20 animales de un área contaminada para la aplicación del antihelmíntico y el mismo número como grupo control. La selección de los animales debe ser aquellos que tienen mayor número de huevos por gramo de heces (HPG) determinados por los métodos de sedimentación.

Siete días antes o el mismo día de la administración del antihelmíntico, hacer un HPG tanto del grupo a tratar como al grupo control. Cuatro o cinco semanas pos dosificación, realizar un nuevo HPG.

La evaluación de la prueba coprológica es determinada por la comparación del número de huevos encontrados en las heces de los animales tratados, antes de la aplicación antihelmíntica y después de 4 ó 5 semanas de la dosificación (Ueno y Gonçalves, 1998).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. LOCALIZACIÓN

La investigación se realizó en el fundo “Turba” (Anexo 1, Fig. 1), ubicado en el caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos; al sur de la ciudad de Cajamarca. Presenta las siguientes características geográficas y climatológicas (*):

Las pruebas de diagnóstico fueron procesadas en el Laboratorio de Parasitología Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca.

Altitud	: 2 675 msnm
Clima	: Variedad climática, desde cálido–seco hasta sub–húmedo y frío.
Temperatura promedio anual	: Valles interandinos de 18°C a 30°C : Zona quechua de 15°C a 20°C : Zona jalca de 8°C a 15°C
Precipitación pluvial anual	: Varía de 600 a 800 mm
Humedad relativa promedio anual	: 60% - 70%
Época de lluvia	: Octubre a abril
Época de verano	: Mayo a septiembre

(*)Fuente:https://es.wikipedia.org/wiki/Provincia_de_San_Marcos#Clima, 2016

3.2. MATERIALES Y EQUIPOS

3.2.1. Material biológico

Se utilizó 60 bovinos hembras raza Holstein, de diferentes edades, (Anexo 1. Fig.2), positivos a *Fasciola hepatica* con un carga parasitaria igual o mayor a 2 huevos por gramo de heces (HPG). Todos los animales son criados bajo el sistema de pastoreo (crianza extensiva), tres meses sin dosificar con antiparasitarios fasciolicidas.

3.2.2. Material Farmacológico

- Triclabendazol al 12%, Suspensión, vía oral.
- Closantel al 10 %, Suspensión, vía oral.
- Clorsulón 10%, Inyectable, vía sub cutánea.
- Nitroxinil 34%, Inyectable, vía sub cutánea.

3.2.3. Material de campo

- Mameluco
- Botas de jebe
- Naricera
- Sogas
- Lápiz marcador
- Bolsas de polietileno
- Caja tecnoport
- Cinta bovinométrica
- Tablero de campo
- Bolígrafos
- Lapiceros de tinta indeleble
- Planillas para registro de datos

- Agujas hipodérmicas N° 16 x ½ pulgada
- Jeringas y cánulas dosificadoras: 30 mL, 50mL, 100mL
- Cámara fotográfica

3.2.4. Material y equipo de laboratorio

Se utilizó el Kit de la técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel, que a continuación se indica:

- Balanza de precisión.
- Vasos plásticos de 400 mL de capacidad.
- Vasos de vidrio cónico de 260 mL de capacidad.
- Embudo con malla metálica de 80 hilos /pul, 213 µm de diámetro.
- Placas Petri de 10 centímetros de diámetro, marcadas con líneas paralelas de 1 centímetro de separación.
- Estereoscopio con luz incorporada.
- Batidora eléctrica de uso doméstico.
- Estilete (aguja N° 22x ½ pulg.).
- Baguetas.
- Lugol parasitológico fuerte (10 g de yoduro de potasio + 5 g de iodo metálico).

3.3. METODOLOGÍA

La investigación tiene un diseño experimental, comparativo; la muestra de estudio fue de 60 bovinos de la raza Holstein hembras, diferentes edades, 15 animales por grupo experimental. Homogenizados con aproximación en cuanto a HPG.

Para determinar la eficacia antihelmíntica fasciolicida se aplicó el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.), cuyo protocolo a seguir fue el referido por (Ueno y Gonçalves, 1998), que a continuación se indica:

El trabajo se desarrolló en campo y en laboratorio:

3.3.1. Trabajo en campo: Se llevó a cabo tres visitas al fundo:

Primera visita. Se realizó las siguientes actividades:

- **Identificación de los animales.** Se lo obtuvo del arete.
- **Estimación del peso vivo.** Se realizó con cinta bovinométrica para raza Holstein (Anexo 1. Fig. 3).
- **Recolección de muestras de heces.** Se extrajo directamente del recto aproximadamente 100 g de heces, en primeras horas de la mañana, luego del ordeño (Anexo 1. Fig. 4).

Segunda visita. En esta visita se realizó la dosificación y fue al día 5 después de la primera visita.

- **Dosificación.** Se realizó vía oral y subcutánea según indicación del fármaco. Esta actividad fue en primeras horas de la mañana después del ordeño (Anexo 1. Fig. 5). La dosis de cada fármaco a evaluar para cada animal, se calculó en base a la dosis en mg/kg pv y el peso de cada animal. Para este cálculo se multiplicó el peso vivo por la dosis terapéutica de mg/kg pv, este resultado se dividió entre la concentración de cada fármaco.

Tercera visita. Se realizó al día 28 post dosificación. La extracción de la muestra de heces fue en primeras horas de la mañana luego del ordeño.

3.3.2. Trabajo de Laboratorio en pre y post dosificación. Para determinar la carga parasitaria se utilizó el Test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.); para lo cual se empleó la técnica de Sedimentación Natural modificada por Rojas y Torrel (Rojas *et al.*, 2013). (Anexo 2. Figs. 6-13).

Técnica:

- De la muestra total de heces, en un vaso de plástico de 400 mL de capacidad, se pesó 1 g.
- Luego se agregó aproximadamente 200 mL de agua de caño, homogenizar la muestra con una batidora eléctrica de uso doméstico, por un tiempo aproximado de 10 segundos.
- Filtrar por un embudo con malla metálica de 80 hilos por pulgada hacia otro vaso de vidrio de forma cónica de 250 mL de capacidad, agregar más agua de caño hasta llenar a 1 cm del borde del vaso.
- Dejar reposar por 5 minutos.
- Decantar el sobrenadante, dejando aproximadamente 15 mL de sedimento en el vaso.
- Trasladar el sedimento a una placa petri con rayas paralelas a 10 mm de distancia entre ellas.
- Colocar 3 gotas de lugol fuerte, esperar 5 minutos para colorear los huevos.
- Observar el sedimento en el esteroscopio a 16 aumentos. Es necesario separar las fibras vegetales con un estilete (aguja Nº 22 x ½ pulgada) para mejor observación.

Cálculo del HPG

La determinación del número de huevos por gramo de heces (HPG), se contó el número total de huevos encontrados en toda el área de la placa Petri.

El primer diagnóstico fue el día cinco pre dosificación y el segundo el día 28 post dosificación.

3.3.3. Interpretación de los resultados. La Resistencia antihelmíntica fue declarada cuando el porcentaje de eficacia del antihelmíntico fasciolicida fue menor al 95% (Anexo 4, Cuadro 5).

3.3.4. Cálculo del porcentaje de eficacia de los antihelmínticos. Se aplicó la fórmula de porcentaje de eficacia según lo señalado por Ueno y Gonçalves (1998).

$$E = \frac{C}{A} \times 100$$

$$(C = A - B)$$

Donde:

E: Es el porcentaje de eficacia.

C: Es la diferencia de huevos que resultan de la pre dosificación y post dosificación.

A: Es el número de huevos encontrados antes de la aplicación del antihelmíntico.

B: Es el número de huevos encontrados post dosificación.

3.3.5. Registro de datos. Los datos a registrar fueron: identificación de los animales, peso vivo, huevos por gramo de heces (HPG) antes y después de dosificar, dosis terapéutica (Anexo 3, Tabla 1-4).

3.4. Estadística

Se aplicó z de proporciones (Anexo 5).

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Cuadro 1. Eficacia de Triclabendazol 12% a dosis de 12 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, San Marcos, 2017.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 Pre dosificación	HPG Día 28 post dosificación
1	93	24	20
2	Fabulosa	20	4
3	90	8	5
4	Traviesa	6	1
5	Fantasía	8	3
6	Flor	3	0
7	Ñusta	2	2
8	Azucena	4	0
9	Sobervia	3	0
10	Andaluza	2	1
11	Rosita	3	2
12	Guerita	2	2
13	Campera	3	2
14	Maili	2	4
15	533	2	0
Total HPG		92	46
Eficacia			50%

Cuadro 2. Eficacia de Closantel 10% a dosis de 10 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, San Marcos, 2017.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosificación	HPG Día 28 post dosificación
1	92	29	0
2	91	18	0
3	Pasajera	2	0
4	Noli	5	0
5	Cocoita	2	0
6	Alba	4	0
7	Malú	2	0
8	Tormentosa	4	0
9	Elegante	2	0
10	Deysi	2	0
11	Sami	4	0
12	Angelina	6	0
13	Angola	3	0
14	Cuta	5	0
15	Clarita	4	0
Total HPG		92	0
Eficacia		100%	

Cuadro 3. Eficacia de Nitroxinil 34% a dosis de 10 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, San Marcos, 2017.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosificación	HPG Día 28 post dosificación
1	Querendengue	16	0
2	Soraya	24	2
3	Duda	14	1
4	Decente	4	1
5	87	8	0
6	Jovita	2	0
7	Problema	2	0
8	Milonga	4	0
9	Esperanza	2	0
10	Miriam	2	1
11	Anaís	2	0
12	Angie	3	0
13	Jubilosa	4	1
14	Paquita	3	0
15	Fina	3	0
Total HPG		93	6
Eficacia		94%	

Cuadro 4. Eficacia de Clorsulón 10% a dosis de 2mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, San Marcos, 2017.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosificación	HPG Día 28 post dosificación
1	95	20	0
2	Huérfana	20	0
3	88	14	0
4	Añoranza	6	0
5	Joita	6	0
6	Anabel	2	0
7	Malta	2	0
8	Rocio	4	0
9	Iris	2	0
10	Movida	2	0
11	Sarita	2	0
12	Sombra	3	0
13	Eli	4	0
14	Cesi	2	0
15	Enana	4	0
Total HPG		93	0
Eficacia		100%	

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Un antihelmíntico es muy eficaz cuando su eficacia es superior al 98%, es eficaz cuando su eficacia está entre 90-98%, es moderadamente eficaz o todavía un grado aceptable de eficacia cuando su eficacia está entre 80-89% y es insuficientemente activo cuando su eficacia es menor del 80% (Kassai, 2002). Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran que el Triclabendazol (50% de eficacia) ha alcanzado un grado “insuficientemente activo” en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, San Marcos (Cuadro 1). En tanto que el Nitroxinil (94 % de eficacia) obtuvo el grado de “eficaz” (Cuadro 3); y el Closantel y Clorsulón con el 100% de eficacia, actuaron con un grado “muy eficaz” (Cuadro 2 y 4).

El grado de eficacia “insuficientemente activo” del Triclabendazol en el control de *Fasciola hepatica* en los bovinos del fundo Turba, se debe a que estos animales han sido dosificados con Triclabendazol por un tiempo prolongado, con una frecuencia cada tres meses; pero, sin un diagnóstico realizado en laboratorio, sino, guiándose por los signos clínicos de diarrea, disminución de la producción de leche, enflaquecimiento, clima; además, el peso corporal del animal es estimado mediante el “ojo”, de tal manera que la dosis puede ser calculada en menor o mayor cantidad a lo que indica la literatura; éstas son las causas principales posibles para que su eficacia haya disminuido, lo cual tendría una probable relación a la presentación del fenómeno de resistencia antihelmíntica, que concordaría con Márquez (2003), quien indica que la velocidad de desarrollo de la resistencia está involucrado con el mecanismo de acción de las drogas, su grado de eficacia, frecuencia de tratamientos, dosis, rotaciones de principios activos.

Los helmintos poseen mecanismos de detoxificación que se basan en procesos oxidativos generados por enzimas de Fase I como la Flavin monooxigenasa (FMO) y Citocromo P₄₅₀, no descartándose de la participación de otras enzimas de Fase I y II y/o proteínas de membrana tales como la Glicoproteína P (Gp P). Sin embargo, la sobreexpresión de algunos de estos sistemas podría explicar la manifestación de resistencia (Solana, 2012).

Se declara resistencia antihelmíntica cuando el porcentaje de reducción del conteo de huevos (eficacia) es menor al 95% (Kassai, 2002; Márquez, 2003). En este contexto, el resultado de eficacia obtenido por el Triclabendazol frente a *Fasciola hepatica* en el presente trabajo de investigación (50%) es similar con Rojas (2007), que obtiene una eficacia del 3,1% en el fundo “El Cortijo-districto Baños del Inca, así mismo con Chávez *et al.* (2012), en la provincia de Jauja-Junín, distrito de Huertas, evaluaron la eficacia de Triclabendazol en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos mediante el Test de reducción del conteo de huevos (FECRT) al día 28 pos dosificación encontrando una eficacia de 34,9%. Y también con Rojas *et al.* (2013), que habiendo utilizado el test de reducción del conteo de huevos en el día 28 pos dosificación obtienen eficacias de 77% en Santa Elvira-districto San Juan, 6% en San Luis-districto Gregorio Pita y 81% en Quebrada Honda-districto Tumbadén.

Con respecto al Nitroxinil, con la obtención del 94% de eficacia correspondería a un grado “eficaz” conforme lo indica Kassai (2002), sin embargo, podría sospecharse de un indicio posible de resistencia debido a que cinco bovinos salieron positivos al día 28 pos dosificación. Esta disminución de su eficacia podría deberse a que hace poco tiempo los animales han sido dosificados con una dosis de 6.8 mg/kg pv (1mL por cada 50 kg de peso vivo), es decir en sub dosis, causa fundamental para la presentación de resistencia antihelmíntica, según lo señala Márquez (2003).

Nuestro resultado encontrado es diferente a los obtenidos por Rojas *et al.* (2013), que utilizando el test de reducción del conteo de huevos, encontraron eficacias de 100% en el predio Santa Elvira-distrito San Juan, 100% en San Luis-distrito Gregorio Pita y 98% en Quebrada Honda–distrito Tumbadén.

En cuanto al Clorsulón, su eficacia obtenida del 100% obedece a que, aún, este principio activo no es muy antiguo, pero de continuar su uso indiscriminado puede resultar con fallas en su acción fasciolicida. En el fundo “Turba” se está utilizando en estos últimos años, alternando con el Nitroxinil, pero sin conocer su eficacia. El resultado obtenido del Clorsulón en el presente trabajo de investigación, concuerda con los reportados con Rojas *et al.* (2013), quienes obtienen altos porcentajes de eficacia en tres distritos investigados; 100% en “Santa Elvira-distrito San Juan”; 100% en el predio “San Luis-distrito Gregorio Pita” y 98% en “Quebrada Honda–distrito Tumbadén”.

En tanto que, *Fasciola hepatica* frente al Closantel, mostró ser susceptible, debido a que la eficacia fue del 100%; esto se debe, a que este principio activo en este fundo no se utiliza por muchos años. Por tanto, nuestro resultado es opuesto al referido por Rojas *et al.* (2013), que determinaron deficientes eficacias de 25% en el predio “Santa Elvira- distrito San Juan”, 0% en “San Luis-distrito Gregorio Pita”, y 85% en “Quebrada Honda–distrito Tumbadén”.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Se concluye que:

- La eficacia del Triclabendazol 10% en dosis de 12 mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo Turba es de 50%.
- La eficacia del Nitroxinil 34% en dosis de 10mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo Turba es de 94%.
- La eficacia del Clorsulón 10% en dosis de 2mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo Turba es de 100%.
- La eficacia del Closantel 10% en dosis de 10mg/kg pv, en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo Turba es de 100%.

CAPÍTULO VII

BIBLIOGRAFÍA

Adams, H. 2003. Farmacología y terapéutica veterinaria, 2ª edición, editorial Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp1055-1060.

Booth, N., McDonald, L. 1987. Farmacología y Terapéutica Veterinaria, 5a Edición. Editorial Acribia S. A., Zaragoza – España. pp203-212.

Cordero, M., Rojo, F., Martínez, A., Sánchez, M., Hernández, S., Navarrete, I., Diez, P., Quiroz, H., Carvalho, M. 1999. Parasitología Veterinaria, 1a Edición, Editorial Mcgraw-Hill-Inteamericana. Madrid, España. pp 260-271.

Chávez, A., Sánchez, L., Arana, C., Suárez, F. 2012. Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fasciolosis bovina en la ganadería lechera de Jauja, Perú. Rev Inv Vet Perú 2012; 23(1): 90-97 http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S160991172012000100011&script=sci_arttext. Consultado el 10 de diciembre 2016.

Ibarra, F., Montenegro, N., Vera, Y., Castillo, R., Hernández, A., Ochoa, P. 2002. Eficacia Comparativa de un fasicida experimental, triclabendazol y closantel en bovinos infectados en forma natural con Fasciola hepatica. Vet. Méx., 33 (3) 2002. <http://www.biblioteca.org.ar/libros/90311.pdf>. Consultado el 20 diciembre 2016.

Kassai, T. 2002. Helminología Veterinaria, 1ª Edición. Editorial Acribia S.A., Zaragoza-España. 2002. pp4-13; 147-161.

Leguía, G. 1991. Distomatosis hepática en el Perú epidemiología y control. 2ª edición. Lima. Perú. pp7-8.

Márquez, D. 2003. Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de rumiantes y estrategias para su control. Disponible en:

http://books.google.com.pe/books?id=ENxJzXBzhNQC&pg=PA44&lpg=PA44&dq=resistencia+de+fasciola+al+closantel&source=bl&ots=PUFbJgmIR-&sig=20Fqb_C9_plx1Mu4Yo9IH-vyRr4&hl=es-419&sa=X&ei=RgquU_qLloTgsASuolKIBQ&ved=0CEkQ6AEwDA#v=twopage&q&f=false. Consultado el 22 de diciembre de 2016.

Merck, C., Amstutz, H., Archibald, J., Armour, J., Blood, D., Newberne, P., Snoeyenbos, G. 1988. El Manual Merck de Veterinaria: Un manual de diagnóstico, tratamiento, prevención y control de las enfermedades, para el veterinario. 3a Edición. Editorial Centrum. Madrid-España. pp244-246; 1801.

Nari, A. y Fiel, C. 1995. Enfermedades Parasitarias de importancia económica en Bovinos: Bases epidemiológicas para su prevención y control. Edit. Hemisferio Sur, Montevideo – Uruguay. p233-252.

Olaechea, F. 2004. Comunicación Técnica N° 449 Área producción animal - *Fasciola hepatica*; Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, argentina 2004. Disponible en: www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/81-hidatidosis.pdf. Consultado el 10 de diciembre de 2016.

Quiroz, H. 2011. Parasitología y Enfermedades Parasitarias de los Animales Domésticos. Editorial Limusa S.A., México. pp 232-251.

Rojas, J. 2007. Efectividad y resistencia antihelmíntica de *Fasciola hepática* a triclabendazol en el fundo “El Cortijo”, distrito Baños del Inca, Cajamarca. Perú. 2006. <http://www.engormix.com/MA-ganaderia-carne/sanidad/articulos/Efectividad-resistencia-antihelmintica-fasciola-t1421/p0.htm>. Consultado el 15 de diciembre de 2016.

Rojas, J., Palomino, G., Calderón, E., Terán, J. 2013. Diagnóstico de resistencia de *Fasciola hepatica* a los trematocidas de uso común en bovinos lecheros de cuatro distritos de Cajamarca. Perú. <http://www.engormix.com/MA-ganaderia-carne/sanidad/articulos/diagnostico-resistencia-antihelmintica-fasciola-t4879/165-p0.htm>. Consultado el 20 de diciembre de 2016.

Rojas, J., Torrel, S., Raico, M. 2013. Validación de la técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel en el diagnóstico de fasciolosis crónica en bovinos, Cajamarca. Perú". (Resúmenes de la XXIII Reunión de la Asociación Latinoamericana de Producción Animal (ALPA) y IV Congreso Internacional de Producción Animal. La Habana- Cuba, 2013).

Rojas, J., Ruiz, J., Bazauri, J. 2016. Magnitud de comisos y pérdidas económicas por casos de helmintosis en vísceras y carcasas de animales de abasto en el matadero municipal de Cajamarca. Perú, 2014. Resúmenes del XXII Congreso Nacional de Ciencias Veterinarias. Huánuco. Perú.

Rojas, M. 1990. Parasitismo de los Rumiantes Domésticos: Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje 1a Edición. Editorial MAIJOSA. Lima - Perú. pp112-130.

Solana, H. 2012. Resistencia a antihelmínticos: La situación de los fasciolícidias Rev. Univ. Ind. Santander. Salud [online]. 2012, vol.44, n.3, pp.71-71. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S0121-08072012000300017&script=sci_arttext. Consultado el 18 de junio 2017.

Soulsby, E. 1982. Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos, 7ª edición, editorial Interamericana, México. pp3-48.

Steffan, P., Fiel, C., Saumell, C., Fusé, C., Iglesias, L. 2014. El uso de antihelmínticos en los programas de control y el riesgo potencial de resistencia. pp85–94.

Disponible en: <http://helminto.inta.gob.ar/pdf%20Resistencia/Steffan.pdf>. Consultado el 15 de junio de 2017.

Sumano, H. 1996. Farmacología Clínica en Bovinos. 1ª edición, Edit. Trillas, S. A. de C. V. México. pp139-147.

Sumano, H., Ocampo, L. 1997. Farmacología Veterinaria. 2ª edición, Edit. MC Graw-Hill Interamericana. México. pp290-300.

Torrel, T., Rojas, J., Vera, Y., Huamán, O., Plasencia, O., Oblitas, I. 2015. Prevalencia de Paranfistomidosis y Fasciolosis en ganado bovino lechero del valle de Cajamarca-Perú. Resúmenes del XXIV Congreso de la Asociación Latinoamericana de Producción Animal (ALPA) y XL Congreso de la Sociedad Chilena de Producción Animal Sochipa. A.G. Puerto Varas - Chile. p993.

Ueno, H., Goncalves, P. 1998. Manual para el diagnóstico de los helmintos de Rumintes. 4ª Edición, Edit. Japan Internacional Cooperation Agency (JICA), Tokio, Japan. 1998. pp130-131.

Urquhart, G., Armour, J., Duncan, J., Dunn, A., Jennings, F. 2001. Parasitología Veterinaria, 2ª edición, Edit. Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp117-128.

ANEXO

Anexo 1. Figuras que registran la localización del trabajo de tesis y la metodología utilizada en campo.

- Localización de la investigación



Fig. 1. Fundo "Turba" caserío Río Seco, San Marcos.

- Material biológico utilizado



Fig. 2. Bovinos Holstein utilizadas en la investigación.



Fig. 3. Pesado con cinta bovinométrica.



Fig. 4. Extracción muestra de heces



Fig. 5. Dosificación vía oral.

Anexo 2. Técnica Sedimentación Natural modificada por Rojas y Torrel.



Fig. 6. Codificando muestras de heces.



Fig. 7. Pesando 1 g de heces.

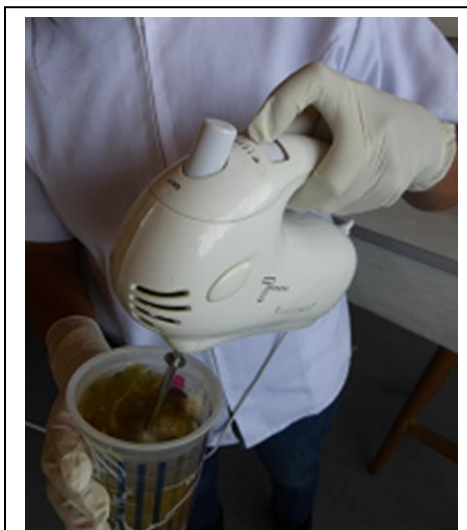


Fig. 8. Batiendo la muestra de heces.



Fig. 9. Filtrando la muestra de heces.



Fig. 10. Sedimentación de las muestras.



Fig. 11. Decantando la muestra.



Fig. 12. Colocando lugol fuerte.



Fig. 13. Realizando el diagnóstico.

Anexo 3. Registro de datos.

Tabla 1. Grupo Triclabendazol.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 Pre dosif.	HPG Día 28 post dosif.	Peso (kg)	Dosis (mL)	Edad (años)
1	93	24	20	220	22	1
2	Fabulosa	20	4	500	50	3
3	90	8	5	240	24	1
4	Traviesa	6	1	400	40	4
5	Fantasía	8	3	480	48	3
6	Flor	3	0	480	48	6
7	Ñusta	2	2	500	50	3
8	Azucena	4	0	450	45	11
9	Soberbia	3	0	550	55	13
10	Andaluza	2	1	450	45	4
11	Rosita	3	2	480	48	6
12	Güerita	2	2	400	40	7
13	Campera	3	2	450	45	5
14	Mailí	2	4	500	50	4
15	533	2	0	450	45	5
	Total HPG	92	46			

Tabla 2. Grupo Closantel.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosif.	HPG Día 28 Post dosif.	Peso (kg)	Dosis (mL)	Edad (años)
1	92	29	0	210	21	1
2	91	18	0	210	21	1
3	Pasajera	2	0	550	55	4
4	Noli	5	0	500	50	6
5	Cocoita	2	0	500	50	5
6	Alba	4	0	550	55	4
7	Malú	2	0	500	50	4
8	Tormentosa	4	0	500	50	3
9	Elegante	2	0	450	45	1
10	Deysi	2	0	600	60	7
11	Sami	4	0	500	50	6
12	Angelina	6	0	400	40	5
13	Angola	3	0	470	47	5
14	Cuta	5	0	500	50	6
15	Clarita	4	0	480	48	7
	Total HPG	92	0			

Tabla 3. Grupo Nitroxinil.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosific.	HPG Día 28 post dosific.	Peso (kg)	Dosis (mL)	Edad (años)
1	Querendenge	16	0	490	14.50	12
2	Soraya	24	2	450	13.50	3
3	Duda	14	1	450	13.50	3
4	Decente	4	1	480	14.00	3
5	87	8	0	320	09.50	2
6	Jovita	2	0	450	13.50	8
7	Problema	2	0	540	16.00	5
8	Milonga	4	0	500	15.00	3
9	Esperanza	2	0	610	18.00	10
10	Miriam	2	1	580	17.00	5
11	Anaís	2	0	480	14.00	5
12	Angie	3	0	450	13.50	4
13	Jubilosa	4	1	490	14.50	6
14	Paquita	3	0	470	14.00	5
15	Fina	3	0	430	13.00	5
	Total HPG	93	6			

Tabla 4. Grupo Clorsulón.

Nº Animales	Identificación	HPG Día 0 pre dosif.	HPG Día 28 pos dosif.	Peso (kg)	Dosis (ml)	Edad (años)
1	95	20	0	200	4	1
2	Huérfana	20	0	450	9	4
3	88	14	0	300	6	2
4	Añoranza	6	0	500	10	3
5	Joita	6	0	500	10	11
6	Anabel	2	0	500	10	3
7	Malta	2	0	550	11	9
8	Rocío	4	0	450	9	8
9	Iris	2	0	550	11	7
10	Movida	2	0	400	8	3
11	Sarita	2	0	500	10	6
12	Sombra	3	0	480	9,6	5
13	Eli	4	0	450	9	4
14	Ceci	2	0	500	10	6
15	Enana	4	0	490	9,8	6
	Total HPG	93	0			

Anexo 4. Interpretación de los resultados. Según Echevarría (2002), Márquez (2003); indican que la Resistencia Antihelmíntica se declara cuando el porcentaje de reducción del conteo de huevos es menor al 95%.

Tabla 5. Interpretación de la eficacia de cuatro principios activos, en relación a resistencia de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos. 2017.

Antihelmínticos evaluados	Sumatoria HPG Día 0 pre dosificación n	Sumatoria HPG Día 28 post dosificación n	Eficacia (%)	Interpretación de la eficacia sensible: eficacia \geq 95% resistente: eficacia $<$ 95%
Triclabendazol	92	46	50	Resistente
Closantel	92	0	100	Sensible
Nitroxinil	93	6	94	Resistente
Clorsulón	93	0	100	Sensible

Anexo 5. Análisis estadístico: Prueba de “Z” de proporciones aplicado a los resultados de eficacia de los antihelmínticos en relación al planteamiento de hipótesis.

5.1. Triclabendazol

Hipótesis alternativa. La eficacia de Triclabendazol en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es mayor al 95%.

Hipótesis nula. La eficacia de Triclabendazol en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es menor al 95%.

Resultado: Eficacia de 50% en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.950$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaiones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{0.50 - 0.95}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{92}}} = -19.80$$

-19.80 es menor que 1.96, entonces aceptamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es menor al 95%.

5.2. Closantel

Hipótesis alternativa. La eficacia de Closantel en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es mayor al 95%.

Hipótesis nula. La eficacia de Closantel en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es menor al 95%.

Resultado: Eficacia de 100% en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.950$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{1 - 0.00}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{92}}} = 2.20$$

2,20 es mayor 1.96 entonces rechazamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es mayor al 95%.

5.3. Nitroxinil

Hipótesis alternativa. La eficacia de Nitroxinil en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es mayor al 95%.

Hipótesis nula. La eficacia de Nitroxinil en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es menor al 95%.

Resultado: Eficacia de 94% en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.95$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{0.935 - 0.95}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{93}}} = -0,64$$

-0.64 es menor que 1.96 entonces aceptamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es menor al 95%.

5.4. Clorsulón

Hipótesis alternativa. La eficacia de Clorsulón en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es mayor al 95%.

Hipótesis nula. La eficacia de Clorsulón en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos, es menor al 95%.

Resultado: Eficacia de 100% en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, provincia San Marcos.

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{1 - 0.00}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{92}}} = 2.20$$

2.20 es mayor que 1.96 entonces rechazamos la hipótesis nula y concluimos que la prevalencia es mayor al 95%.