

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



“Eficacia clínica del closantel frente a la infección crónica por *Fasciola hepatica* en ovinos de Cajamarca”

T E S I S

PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO VETERINARIO

PRESENTADO POR EL BACHILLER
DAVID JOSÉ CABRERA OBANDO

ASESORES:
DR. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES
DR. MARCELINO ADOLFO IRAZÁBAL LÉCTOR

CAJAMARCA - PERÚ

2021



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Cajamarca, siendo las once de la mañana del 30 de julio del dos mil veintiuno, se reunieron virtualmente los integrantes del Jurado Calificador, designados por el Consejo de Facultad, con el objeto de evaluar la sustentación de Tesis Titulada: **“EFICACIA CLÍNICA DEL CLOSANTEL FRENTE A LA INFECCIÓN CRÓNICA POR *Fasciola hepatica* EN OVINOS DE CAJAMARCA”**, asesorada por los docentes Doctores: Marcelino Adolfo Irazábal Lécator y Teófilo Severino Torrel Pajares, y presentada por el Bachiller en Medicina Veterinaria: **DAVID JOSÉ CABRERA OBANDO**.

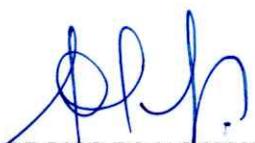
Acto seguido el Presidente del Jurado procedió a dar por iniciada la sustentación virtual y para los efectos del caso se invitó al sustentante a exponer su trabajo.

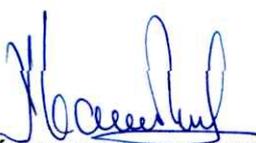
Concluida la exposición de la Tesis, los miembros del Jurado Calificador formularon las preguntas que consideraron convenientes, relacionadas con el trabajo presentado.

Después de realizar la calificación de acuerdo a las Pautas de Evaluación señaladas en el Reglamento de Tesis, el Jurado Calificador acordó: **APROBAR** la sustentación de Tesis para optar el Título Profesional de **MÉDICO VETERINARIO**, con el Calificativo Final obtenido de **TRECE(13)**

Siendo las doce con veinte minutos del mismo día, el Presidente del Jurado Calificador dio por concluido el proceso de sustentación.


Dr. ABEL MELCHOR GARCÍA BAZÁN
PRESIDENTE


Dr. JUAN DE DIOS ROJAS MONCADA
SECRETARIO


Dra. MARÍA MANUELA CABRERA NÚÑEZ
VOCAL


Dr. MARCELINO ADOLFO IRAZÁBAL LÉCTOR
ASESOR


Dr. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES
ASESOR

DEDICATORIA

Esta Tesis la dedico a mi esposa, e hijo, porque ha sabido comprenderme y a la vez formarme con buenos sentimientos, hábitos y valores, así como me inspiró ser mejor en esta vida, ahora puedo decir que esta tesis lleva mucho de ustedes.

EL AUTOR

AGRADECIMIENTO

Quiero manifestar mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Cajamarca por haber sido mi ALMA MATER. Al Dr. Teófilo Severino Torrel Pajares y al Dr. Marcelino Adolfo Irazábal Léctor, quienes con su conocimiento y apoyo me guiaron a través de cada una de las etapas de esta tesis.

También, quiero agradecer al personal administrativo de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad de Cajamarca, que, con su gentileza, amabilidad y entrega en su labor incondicional, no hubiese sido posible toda esta tesis.

EL AUTOR

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se llevó a cabo en la ciudad de Cajamarca, tuvo como objetivo determinar la eficacia clínica del fasciolicida Closantel 10% en el control de *Fasciola hepatica* adulta en ovinos, mediante la Prueba coprológica o Test de Reducción del Conteo de Huevos (TRCH), para lo cual se emplearon 10 ovinos, cinco en el grupo control y cinco en el tratado. La Prueba coprológica se realizó mediante la técnica de Sedimentación Natural Modificada por Rojas y Torrel. Todas las ovejas fueron infectadas experimentalmente con doscientas metacercarias cada una. La conformación de los grupos control y tratado se realizó a los 77 días pos infección, después de que se llevó a cabo un conteo de huevos por gramo de heces en todos los animales. La sumatoria de huevos de *Fasciola hepatica* fue similar para cada grupo, solo los ovinos del grupo tratado recibieron una dosis de Closantel 10% de 10 mg/kg pv por vía oral. A los 16 días pos tratamiento se efectuó un nuevo recuento de huevos en ambos grupos, hallándose una sumatoria en el grupo control de 151 huevos y en el grupo tratado de 02, lo que correspondió a un ovino. Después de desarrollar la fórmula correspondiente, se llegó a la conclusión que en la presente investigación se encontró una eficacia del Closantel 10% en ovinos en relación al Test de conteo de huevos de *Fasciola hepatica* del 98.7%.

Palabras clave: Closantel, *Fasciola hepatica*, Test de Reducción del Conteo de Huevos.

ABSTRACT

The present research work was carried out in the city of Cajamarca, its objective was to determine the clinical efficacy of the fasciolicide Closantel 10% in the control of adult *Fasciola hepatica* in sheep, through the Stool Test or the Egg (FECRT) Count Reduction Test, for which 10 sheep were used, five in the control group and five in the treated group. The stool test was performed using the Modified Natural Sedimentation technique by Rojas and Torrel. All sheep were experimentally infected with two hundred metacercariae each. The conformation of the control and treated groups was carried out 77 days after infection, after a count of eggs per gram of feces was carried out in all the animals. The sum of *Fasciola hepatica* eggs was similar for each group, only the sheep in the treated group received a dose of Closantel 10% of 10 mg / kg bw orally. At 16 days posttreatment, a new egg count was made in both groups, finding a sum of 151 eggs in the control group and 02 in the treated group, which corresponded to one sheep. After developing the corresponding formula, it was concluded that in the present investigation an efficacy of Closantel 10% in sheep was found in relation to the *Fasciola Hepatic Egg Count Test* was 98.7%.

Key words: Closantel, *Fasciola hepatica*, Egg Count Reduction Test

INDICE

	Pagina
CONTENIDO	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO	
RESUMEN	
ABSTRACT	
CAPITULO I INTRODUCCIÓN	1
1.1. OBJETIVOS	2
1.1.1. Objetivo	2
CAPITULO II	3
MARCO TEÓRICO	3
2.1. Antecedentes	3
2.2. Fasciolosis hepática	5
2.2.1. Etiología y Localización	6
2.2.2. Ciclo de vida	6
2.2.3. Transmisión	7
2.2.4. Formas de presentación de la fasciolosis	8
2.2.5. Cuadro Clínico	8
2.2.6. Diagnóstico	9
2.2.7. Tratamiento	9
2.3. Closantel	10
2.3.1. Farmacodinamia	10
2.3.2. Farmacocinética	10
2.3.3. Indicaciones	11
2.3.4. Dosis	11
2.3.5. Sobredosificación	11
2.3.6. Toxicidad	11
2.3.7. Tiempo de retiro	12
2.4. Pruebas de diagnóstico para evaluar eficacia de <i>Fasciola hepatica</i> en ovinos	12
2.4.1. Coprológica mediante hpg	12
2.4.2. Necropsia	12
CAPÍTULO III	13
3.1. Localización del trabajo de investigación	13
3.2. Materiales y equipos	14
3.2.1. Material Biológico	14
3.2.2. Material de Laboratorio	14

3.2.3.	Material Farmacológico	15
3.2.4.	Material de campo	15
3.3.	METODOLOGÍA	16
3.3.1.	Trabajo de campo	16
-	Obtención y preparación del material biológico	16
-	Alimentación	16
-	Obtención del peso corporal	16
-	Infección artificial	16
-	Formación de grupos experimentales	17
3.3.2.	Trabajo de laboratorio	17
-	Primera determinación de la carga parasitaria	17
-	Primer cálculo del HPG	18
3.3.3.	Determinación de la eficacia del Closantel al 10%	18
-	Dosificación con Closantel al 10%	18
-	Cálculo de la dosis terapéutica del Closantel 10%	18
-	Segunda determinación de la Carga Parasitaria	19
-	Segundo cálculo del Hpg	19
-	Cálculo del porcentaje de eficacia del Closantel al 10%. C = A – B	19
3.4.	Análisis estadístico	20
	CAPÍTULO IV	21
	CAPÍTULO V	21
	CAPÍTULO VI	24
	BIBLIOGRAFIA	25
	ANEXO	29
	ANEXO 1	29
	Infección experimental de ovinos con metacercarias obtenidas invitro a partir de huevos de cepas de <i>Fasciola hepatica</i> de bovinos del valle Cajamarca por Cristian Hobán Vergara.	29
	ANEXO 2	32
	Análisis estadístico	32

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

Actualmente la campiña de Cajamarca está considerada como una zona endémica a la fasciolosis, por el cual, el uso de antihelmínticos se encuentra ampliamente difundido y utilizado por los criadores de vacunos y ovinos, con la finalidad de controlar y eliminar esta parasitosis, 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, de esta forma limitar el contacto entre el parásito y su huésped definitivo (Olaechea, 2004). Para la elección del fármaco antiparasitario, se debe tener en cuenta la eficacia del antihelmíntico a usarse (Kassai, 2002; Olaechea, 2004).

Dada las referencias de los Médicos Veterinarios de campo mencionan que algunos antiparasitarios tienen poco efecto contra esta parasitosis; lo cual podría deberse al fenómeno de la resistencia antihelmíntica (Rojas *et al.*, 2013).

Por lo que se hace necesario realizar estudios que nos permitan investigar la eficacia de fasciolicidas comúnmente utilizados en el campo dentro de la Campiña de Cajamarca. Actualmente, el Closantel, es considerado como un antiparasitario que muy poco es utilizado en rumiante menores, por lo que resulta necesario realizar estudios de eficacia en esta especie animal.

Para confirmar la eficacia clínica del Closantel en ovinos infectados con *F. hepatica*, se requiere la utilización del Test de Reducción del Conteo de Huevos (TRCH o FECRT), siendo una técnica sensible para verificar la ocurrencia de resistencia de *F. hepatica* a este antiparasitario.

OBJETIVOS

1.1.1. Objetivo

Determinar la eficacia clínica del Closantel al 10% suministrada por vía oral en el control de la *Fasciola hepatica* en ovinos de la provincia de Cajamarca, mediante el Test de Reducción del Conteo de Huevos(TRCH).

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes

En el suroeste de Suecia, en tres rebaños de ganado vacuno de carne infectados naturalmente con *F. hepatica*, mediante las pruebas de reducción de recuento de huevos fecales (FEC) y exámenes de ELISA coproantígenos se evaluó a un antihelmíntico combinado Closantel e Ivermectina (Closamectin Pour On) con una dosis mínima de 10 mg/kg de peso corporal. Los resultados fueron el 72%, 97% y 157%; en los rebaños A, B y C respectivamente. Del mismo modo se encontró coproantígenos en los animales de los tres rebaños. El fracaso del tratamiento con Closantel fue confirmada en dos de las granjas, es decir la presencia de resistencia antihelmíntica en los rebaños donde la eficacia resultó el 72% y -157% (Novobilsky y Hóglund, 2015) (Citado por Rojas, 2018).

En Argentina, en un rebaño de bovinos en la provincia de Neuquén, en el año 2010, se llevó a cabo un ensayo controlado para confirmar y definir el grado de resistencia de *F. hepatica* al Triclabendazol. En un ensayo clínico, la producción de huevos se controló en los días 14 y 21 pos dosificación y en el suero enzimas gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) y transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) en los días 0 y 21 pos dosificación en 36 terneros tratados con TCBZ y Closantel. Los resultados mostraron una reducción del 100% en la producción de huevos frente al Closantel en los días 14 y 21 post dosificación, en tanto que el Triclabendazol no tuvo efecto contra fasciola, aun cuando se aplicó a doble dosis (24 mg/kg de peso corporal). Lo cual es altamente indicativo de que la resistencia de *F. hepatica* contra TCBZ está presente en el lugar de estudio. La GGT y los niveles de GOT disminuyeron en el grupo tratado con Closantel como un resultado del tratamiento a los 21 días después de la dosificación (Olaechea *et al.*, 2011) (Citado por Rojas, 2018).

En el Norte de Irlanda, en 13 explotaciones de ovinos en el año 2011, tres grupos de 20 animales de cada granja, para evaluar la eficacia de Triclabendazol, Nitroxinil y Closantel mediante el test de reducción del conteo de huevos (FECRT) y coproantígeno ELISA. En los resultados mediante el FECRT al día 21 pos dosificación indica la presencia de resistencia de *F. hepatica* al Triclabendazol y altamente significativo en la reducción de huevos por parte del Nitroxinil y Closantel. Indicando que la resistencia del trematodo avanza (Hanna *et al.*, 2015). (Citado por Rojas, 2018).

En otros estudios en cuatro distritos de Cajamarca, mediante el test de reducción del conteo de huevos por gramo de heces (FECRT), se determinó porcentajes de eficacia de 3% y 75% en el predio “Tartar-distrito Baños del Inca”, 77% y 25% en “Santa Elvira-distrito San Juan”, 6% y 0%

en “San Luis-distrito Gregorio Pita”, 81% y 85% en “Quebrada Honda- distrito Tumbadén”; para Triclabendazol y Closantel; respectivamente. En tanto, indican que Nitroxinil y Clorsulón en los cuatro distritos investigados alcanzaron altos porcentajes de eficacia de 100% y 98% en el predio “Tartar-distrito Baños del Inca”, 100% y 100% en “Santa Elvira- distrito San Juan”; 100% y 100% en el predio “San Luis-distrito Gregorio Pita”, 97% y 98% en “Quebrada Honda-distrito Tumbadén”; respectivamente (Rojas *et al.*, 2013).

Del mismo modo, en un estudio realizado mediante la prueba de reducción del conteo de huevos en heces en un grupo de 11 bovinos en Cajamarca, se evaluó al Triclabendazol 10% a una dosis de 12mg/kg de peso corporal, se obtuvo una eficacia de 31,05% y 13,63%; al día 14 y 30 post dosificación, respectivamente. Luego, este fenómeno de resistencia fue confirmado en ovinos mediante la prueba controlada que se llevó a cabo en Argentina, para lo cual se utilizó 11 ovinos infectados artificialmente con 200 metacercarias obtenidas *in vitro* procedentes de un bovino que tuvo un hpg más elevado de *F. hepatica* resistente del grupo experimental evaluado. Al día 106 pos infección, aleatoriamente se formó dos grupos, uno de 5 ovinos (grupo control que no fueron dosificados) y un grupo de 6 ovinos que fueron dosificados con

Triclabendazol 10% en dosis de 10 mg/kg de peso corporal; el día 14 pos dosificación fueron sacrificados y necropsiados encontrando fasciolas adultas en hígados de los animales del grupo control y grupo tratado; dando como resultado una eficacia de 25,2% (Ortiz *et al.*, 2013) (Citado por Rojas, 2018).

Se estudió el efecto de Closantel y algunas variables biológicas y productivas en ovinos bajo una exposición continua a *F. hepatica* en Chile. Se seleccionaron treinta ovejas Merino Precoz de cuatro meses sin fasciolosis. Los animales se mantuvieron durante nueve meses en pastos naturales infectados con metacercarias. Los ovinos se dividieron en dos grupos de 15 animales cada uno: el grupo experimental fue tratado con Closantel en dosis del 5 mg/kg cada tres meses por 3 veces y el grupo control no fue tratado. Al examen pos morten del hígado de los animales del grupo tratado se encontró cinco parásitos adultos en una oveja, correspondiendo al 7,1% de los animales tratados, es decir la efectividad de Closantel contra formas maduras en esta dosificación fue del 92,9% (Montes, *et al.* 1987).

En Korea, se obtuvo una eficacia del 100 % en cabras infectadas de manera experimental con metacercarias de *Fasciola hepatica* y tratadas a las 18 semanas después de la infección (Lee, *et al.*, 1996)

En un estudio realizado en 60 bovinos del valle de Cajamarca entre mayo del 2016 y noviembre del 2017, con el objetivo de determinar la eficacia del Closantel al 10% a la dosis de 10 mg/kg pc en el control de la infección natural por *F. hepatica*, mediante el test de reducción del conteo de huevos (FECRT), se determinó que la eficacia fue del 99.4% en promedio (Rojas, 2017).

2.2. Fasciolosis hepática

La fasciolosis es una enfermedad ampliamente distribuida en el mundo. Su frecuencia varía de una región a otra y entre los animales de un mismo rebaño según la edad (Quiroz, 2011). En el Perú abarca todos los pisos altitudinales, siendo más frecuente en la región quechua (Rojas, 1990).

2.2.1. Etiología y Localización

La Fasciolosis es una enfermedad parasitaria que es ocasionada por la presencia y acción de *F. hepatica* en el parénquima y conductos biliares de bovinos, ovinos, caprinos, cerdos, equinos, conejos, venados, hombre y otros animales silvestres. Es un proceso crónico que ocasiona trastornos digestivos y de la nutrición (Cordero *et al.*, 1999; Adams, 2003; Quiroz, 2011).

La sensibilidad de los hospedadores definitivos es variable, clasificándose éstos en tres grupos: En el primer grupo se encuentran los más resistentes como el cerdo, jabalí, perro, gato; estos reaccionan rápidamente frente al parásito, evitando su desarrollo; en el segundo grupo están los bovinos, los équidos y el hombre que reaccionan con retraso ante el proceso ya implantado en el hígado; y en el tercer grupo se encuentran los mamíferos más débiles como los ovinos, caprinos y logomorfos, en los que existe alta productividad parasitaria y una marcada patogenicidad (Cordero *et al.*, 1999).

2.2.2. Ciclo de vida

Las fasciolas adultas producen los huevos que pasan al duodeno con la bilis y salen del huésped con las heces. Es necesario un medio hídrico para continuar su desarrollo, como charcos potrereros inundables, canales de curso lento; etc. y preferentemente estar fuera de las heces (Urquhart *et al.*, 2001; Cordero *et al.*, 1999). El tiempo de desarrollo y nacimiento del miracidio depende en gran parte de la temperatura, a 26°C eclosionan en nueve días, abandona el huevo por el opérculo, para su posterior desarrollo es necesario un huésped intermediario ya que no 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 hasta que llega a un caracol del género *limnea* (Quiroz, 2011). Los huevos inhiben su desarrollo por debajo de 10°C y por encima de 30°C y mueren cuando su humedad superficial desaparece (Nari y Fiel, 2001).

Los miracidios pierden los cilios cuando se introducen en el molusco y se transforman en esporocistos. Estos constituyen el primer estado larvario de *F. hepatica* y se encuentran en la región periesofágica del caracol. A los 15 días ya existe una generación de redias (segundo estadio larvario intramolusco), se alimentan de los tejidos del hepatopáncreas. Las redias dan lugar a las cercarías generalmente entre 8 a 10 semanas. Las cercarías se enquistan sobre hierbas y plantas acuáticas o también en el agua, pierden la cola y se rodean de una cubierta resistente, dando lugar a la metacercaria, que es la forma infectante para los hospederos definitivos (Cordero et al, 1999).

2.2.3. Transmisión

Los rumiantes se infectan durante el pastoreo, siendo posible también en estabulación, mediante el agua de bebida o por la ingesta de heno o ensilados mal procesados. El desenquistamiento de la metacercaria ocurre en dos fases. La primera fase 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 se desarrolla 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 fasciolas jóvenes atraviesan la pared intestinal, pasan a la cavidad peritoneal y desde allí alcanzan el hígado. A las 90 horas comienzan la penetración de la cápsula de Glisson, en este momento, miden de 1-2 mm. Luego emigran por el parénquima hepático asentándose finalmente en los conductos biliares a partir de los 40 días, donde alcanzan la madurez sexual. Los primeros huevos aparecen en las heces del hospedador a partir de 55 días post infección (Cordero et al., 1999).

2.2.4. Formas de presentación de la fasciolosis

La Fasciolosis hepática aguda y crónica es producida por diferentes estadios de *Fasciola hepatica* en el hígado. La forma aguda se puede presentar a las 5-6 semanas pos infección por la ingesta de gran cantidad de metacercarias ocurriendo una invasión rápida de fasciolas jóvenes en el hígado; lo cual causa una destrucción del parénquima hepático que da lugar a una insuficiencia hepática aguda, hepatitis traumática hemorrágica aguda, 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 anemia durante las 4 a 5 semanas de infestación.

La Fasciolosis crónica se desarrolla lentamente debida a la actividad de las fasciolas adultas en los conductos biliares, estas producen colangitis hiperplásica, obstrucción biliar, destrucción del tejido hepático, fibrosis hepática y anemia (Quiroz, 2011).

2.2.5. Cuadro Clínico

El síndrome clínico más frecuente es la forma crónica, y afecta principalmente a los animales jóvenes. Los signos clínicos más frecuentes son pérdida de peso, anorexia y palidez de las mucosas (Cordero *et al.*, 1999). 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 a veces letárgicos, el edema submandibular y la ascitis no son características constantes (Cordero *et al.*, 1999).

2.2.6. Diagnóstico

El diagnóstico se puede realizar por observación de la signología, la utilización de técnicas específicas (biopatológicas, parasitológicas e inmunológicas) y los hallazgos de necropsia (Cordero *et al.*, 1999) (Citado por Rojas, 2018). La técnica más utilizada es la parasitológica, utilizando el método de sedimentación, haciendo el recuento de huevos en la materia fecal (Nari y Fiel, 2001; Kassai, 2002) (Citado por Rojas, 2018). Los métodos de sedimentación se basan en la mayor densidad de los huevos de los trematodos que los detritus que se hallan en las heces, lo que permite concentrarlos en el sedimento tras repetidos lavados. La adición de un colorante de contraste al sedimento permite destacar el color amarillo dorado de los huevos (Cordero *et al.*, 1999) (Citado por Rojas, 2018).

La técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel tiene sensibilidad de 93%, especificidad de 91% (Rojas *et al.*, 2013).

2.2.7. Tratamiento

El tratamiento para la Fasciolosis tiene el objetivo de destruir a las fasciolas inmaduras en migración y a las fasciolas adultas que se localizan en los conductos biliares. Para este fin hay distintos productos como Clorsulón, Closantel, Nitroxinil, Triclabendazol,

Rafoxanide entre otros (Merck y CO, 1988) (Citado por Rojas, 2018). La elección del fármaco debe basarse en el conocimiento de su eficacia frente a las diferentes fases del desarrollo de *F. hepatica*; y la epidemiología local, que nos permite conocer cuándo es mayor el riesgo de infección (Cordero *et al.*, 1999) (Citado por Rojas, 2018).

2.3. Closantel

Antiparasitario interno contra *Fasciola hepatica* y algunos nemátodos de bovinos y ovinos, cuya estructura química es derivada de la salicilanilida (Sumano y Ocampo, 2006).

2.3.1. Farmacodinamia

Bloquea las rutas energéticas en especial el de desacoplar la fosforilación oxidativa por aumentar la permeabilidad de las mitocondrias (Adams, 2003) (Citado por Rojas, 2018), causando graves trastornos en el metabolismo del parásito, que 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. El fármaco daña el tegumento, causando erosiones en las fasciolas adultas. Con una sola dosis de 10 mg/kg, vía oral, su eficacia es de 100% contra *Fasciola hepaticay F. magna* maduras, y de 85% contra inmaduras; es ineficaz contra *Paramphistomum sp* (Sumano y Ocampo, 1997; Basso *et al.*, 1987; Adams, 2003) (Citado por Rojas, 2018).

2.3.2. Farmacocinética

El Closantel se une a las proteínas del plasma, principalmente a la albúmina, y tiene una prolongada vida media terminal de 14,5 días. Aumenta la eficacia contra *F. hepatica* cuando las formas recién maduras entran en el conducto biliar. Es excretado por las heces en un 80% y menos del 0,5% en la orina (Adams, 2003) (Citado por Rojas, 2018). Tiene una vida media de dos a tres semanas. Se detecta en plasma hasta 90 días pos administración (Sumano y Ocampo, 1997). El periodo mínimo de retiro es de 30 días tanto para ordeño o sacrificio de los animales para consumo humano (Sumano, 1996) (Citado por Rojas, 2018)

2.3.3. Indicaciones

Es eficaz contra larvas de más de 6 semanas y adultos de *F. hepatica*, algunos nemátodos tales como: *Bunostomum*, *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Strongyloides*, y *Trichostrongylus*. No es eficaz contra duelas del rumen: *Paramphistomum spp* (Basso *et al.*, 1987).

2.3.4. Dosis

En bovinos y ovinos la dosis terapéutica es de 10 a 15 mg/kg, vía oral (Sumano y Ocampo, 2006; Basso *et al.*, 1987; Adams, 2003) (Citado por Rojas, 2018). No afecta los parámetros reproductivos (Sumano y Ocampo, 1997).

Con una dosis 5 veces mayor que la terapéutica se observan signos de toxicidad.

2.3.5. Sobredosificación

Los síntomas de sobredosificación pueden incluir pérdida de apetito, visión reducida, diarrea y aumento de la frecuencia de defecación. Dosis elevadas pueden causar ceguera, hiperventilación, debilidad general, incoordinación, hipertermia, convulsiones, taquicardia y en casos extremos muerte. El tratamiento de la sobredosificación es sintomático, no hay antídoto identificado para la sobredosificación (Basso *et al.*, 1987).

2.3.6. Toxicidad

No se debe de emplear en hembras gestantes, especialmente durante el último trimestre de la gestación (Basso *et al.*, 1987).

2.3.7. Tiempo de retiro

En carne, su periodo es de 28 días

El closantel no está autorizado para emplearse en ganado vacuno de leche para consumo humano incluso durante el secado (Basso *et al.*, 1987).

2.4. Pruebas de diagnóstico para evaluar eficacia de *Fasciola hepatica* en ovinos

2.4.1. Coprológica mediante hpg

Se realiza mediante el conteo de huevos del parásito por gramo de heces (hpg), y determinados por el análisis coproparasitológico denominado *método de sedimentación*. Esta prueba puede realizarse siete días antes o también el mismo día de la administración del antiparasitario y realizar el HPG. Luego de cuatro o cinco semanas pos dosificación hacer un nuevo hpg. Teniendo los dos conteos de hpg se evalúa de manera comparativa el hpg encontrados en las heces de los animales, antes de la aplicación antihelmíntica y después de dicha dosificación (Ueno y Gonçalves, 1998).

2.4.2. Necropsia

Esta técnica es más segura, pero debe tenerse en cuenta una infección artificial alta en el animal, dicha infección se realiza con metacercarias de fasciolas en igual número hacia los animales con edades semejantes. Los animales deben colocarse en una zona que certifique la no contaminación con el tremátodo. Después de 60 días pos infección, comienzan aparecer los huevos de adultos. Luego, siete a diez días después, se aplica el antiparasitario a los animales del grupo a tratar. Se deben registrar el HPG pre y posdosificación (Ueno y Gonçalves, 1998).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Localización del trabajo de investigación

La investigación se realizó en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la ciudad Universidad; y en el Laboratorio de Parasitología Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca. Presenta las siguientes características geográficas y climatológicas (*).

Altitud	: 2 536 msnm
Latitud Sur	: 7° 10'
Longitud Oeste	: 78° 30'
Clima	: Templado seco
Temperatura mínima promedio anual	: 8,4°
Temperatura máxima promedio anual	: 20,0° C
Temperatura promedio anual	: 15,2° C
Precipitación pluvial anual	: 629 mm
Humedad relativa promedio anual	: 62,58%
Presión barométrica	: 740,5 milibares

(*) Fuente: Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología SENAHI, Cajamarca. 2018

3.2. Materiales y equipos

3.2.1. Material Biológico:

Se utilizó 10 ovinos criollos de lana procedentes de la provincia de Cajamarca positivos a *F. hepatica* mediante infección artificial, en condiciones similares de manejo y alimentación.

3.2.2. Material de Laboratorio

- 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.
- Placas Petri de 10 centímetros de diámetro, con líneas paralelas de 1 centímetro de separación.
- Estereoscopio con luz incorporada.
- Agitador eléctrico (batidora de mano).
- Estilete (aguja N° 22 x ½ pulg.).
- Mortero de madera
- Batidora eléctrica de uso doméstico de marca Philip
- Baguetas
- Cucharitas de metal

- Plumón de tinta indeleble
- Guantes estériles 71/2
- Mandil blanco
- Papel toalla secante.
- Lugol parasitológico fuerte (5 g yodo metálico + 10 g yoduro de potasio; en 100 mL de agua).
- Alcohol de 96

3.2.3. Material Farmacológico

- Closantel 10%, suspensión vía oral

3.2.4. Material de campo

- Mandil.
- Bolsas de polietileno transparente.
- Jabón blanco.
- Papel A4 para registro de datos.
- Bolígrafos.
- Cámara fotográfica.
- Lapiceros de tinta china.
- Botas de jebe

3.3. METODOLOGÍA

El trabajo de investigación se realizó en campo y laboratorio.

3.3.1. Trabajo de campo

Actividades que se realizó:

- Obtención y preparación del material biológico

Fueron seleccionados 10 ovinos criollos de lana procedente de la provincia de Cajamarca, los cuales fueron identificados con arete. Luego se les acondicionó en las instalaciones de la Facultad de Ciencias Veterinarias.

- Alimentación

Durante el periodo de experimentación, los ovinos fueron alimentados exclusivamente con heno de alfalfa, con la finalidad de evitar la reinfección.

- Obtención del peso corporal

El pesaje de los ovinos se realizó con ayuda de una balanza eléctrica digital, luego fueron registrados dichos pesos en el cuaderno de campo.

- Infección artificial

Después del acondicionamiento de los animales, se procedió a realizar la infección artificial de los 10 ovinos, con 200 metacercarias obtenidas del Laboratorio de Inmunología, del Grupo de Investigación en Trematodes, de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca. Luego, se esperó 77 días con la finalidad de que todas las fases larvianas de la *F. hepatica* llegaran a su adultez.

- Formación de grupos experimentales

A las 11 semanas post infección se formaron los grupos experimentales: 05 ovinos para el grupo control, y 05 ovinos para el grupo tratamiento. Para la formación de estos dos grupos, primero se llevó a cabo un recuento de huevos por gramo de heces (HPG) a cada ovino, de modo que cada grupo tuviera una sumatoria de huevos similares y pudieran ser homogéneos. Así, el grupo control tuvo una sumatoria de 45 huevos de *F. hepatica* y el grupo tratado de 47 (Cuadro No. 1 y 2 del Anexo).

3.3.2. Trabajo de laboratorio

Actividades que se realizó:

- Primera determinación de la carga parasitaria

A los 77 días de permanencia de los ovinos se llevó a cabo un HPG (Recuento de huevos) a cada uno de los ovinos. La carga parasitaria se determinó mediante la técnica de Sedimentación Natural Modificada por Rojas y Torrel, que tiene una sensibilidad en ovinos del 79% y una especificidad del 83% (Rojas *et al.*, 2013). Se llevó a cabo mediante el siguiente protocolo:

- La muestra total de heces de 50g de cada animal, se trituró en un mortero de madera y luego se pesó 1 g de heces, lo que es llevado a un vaso de plástico de 400 mL de capacidad.
- Luego se agregó aproximadamente 200 mL de agua, se homogenizó la muestra con un agitador eléctrico (batidora de mano), por un tiempo aproximado de 10 segundos.
- Se pasó 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.
- Luego se dejó reposar por 5 minutos.
- Luego se decantó el sobrenadante dejando aproximadamente 15 mL de sedimento en el vaso.

- Luego se trasladó el sedimento a una placa petri con rayas paralelas a 10 mm de distancia entre ellas.
- Luego se colocó 3 gotas de lugol fuerte, y se esperó 5 minutos para colorear los huevos.
- Por último, se observó el sedimento en el esteroscopio a 16 aumentos. Es necesario separar las fibras vegetales con un estilete (aguja N° 22 x ½ pulgada) para su mejor observación.

- Primer cálculo del HPG

Para la determinación del número de huevos por gramo de heces (Hpg), de cada animal se contó el número total de huevos encontrados en toda el área de la placa Petri y se multiplicó por 1.

3.3.3. Determinación de la eficacia del Closantel al 10%

Para determinar la eficacia antihelmíntica del closantel se aplicó el test de reducción del contenido de huevos (T.R.C.H), cuyo protocolo a seguir fue el referido por (Ueno y Gonqalves, 1998).

- Dosificación con Closantel al 10%

Se efectuó al día siguiente de haberse realizado el primer hpgy solo para el grupo tratamiento.

- Cálculo de la dosis terapéutica del Closantel 10%

Se obtuvo multiplicando el peso vivo del animal por la dosis de 10 mg/kg de peso corporal y el resultado se dividió entre la concentración del fasciolicida, teniendo en consideración que un mL del producto comercial contenía 100 mg de Closantel. El antiparasitario para su dosificación se administró en mL por vía oral.

- Segunda determinación de la Carga Parasitaria

Se llevó a cabo el día 16 pos dosificación para cada ovino de ambos grupos de experimentación. La carga parasitaria se determinó mediante la Técnica de Sedimentación Natural Modificada por Rojas y Torrel, similar como se realizó en la primera determinación de la carga parasitaria.

- Segundo cálculo del Hpg

El segundo cálculo del hpg, se realizó del mismo modo que para el primer cálculo del hpg. Se contó el número total de huevos encontrados en el área de la placa Petri multiplicándose por 1.

- Cálculo del porcentaje de eficacia del Closantel al 10%.

Los datos obtenidos de hpg grupo control y grupo dosificado con Closantel al 10% fueron sometidos al análisis mediante la aplicación de la fórmula señalado por (Ueno y Gonçalves, 1998), según como lo especifica:

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

$$C = A - B$$

Dónde

% E : Es el porcentaje de eficacia.

C : Es la diferencia de A – B

A : Número de huevos encontrados en el grupo control

B : Número de huevos encontrados en el grupo tratado al día 16 pos dosificación

3.4. Análisis estadístico

Los datos obtenidos fueron procesados mediante la prueba de z de proporciones.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 1. Eficacia del Closantel en el Control de *Fasciola hepatica* en ovinos evaluada mediante la técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel en el día 16 pos dosificación. Cajamarca 2018.

No. Animales	Grupo Control HPG día 16 p.d.	Grupo tratado HPG día 16 p.d.
1	30	00
2	02	00
3	14	02
4	92	00
5	13	00
Total	151	02
Eficacia		98,7%

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Los resultados encontrados en el presente trabajo de investigación demuestran que la eficacia del Closantel 10% en el control de *Fasciola hepatica* en ovinos encontrado mediante la aplicación de la técnica de Sedimentación Naturalmodificada por Rojas y Torrel fue del 98.7% (Tabla 1). Como se aprecia en la tabla 1, de los 05 ovinos que conformaron el grupo tratado con Closantel 10% uno resultó positivo (ovino No. 3) a la presencia de huevos (2 hpg) en el día 16 pos tratamiento, este hallazgo de huevos nos inclina a pensar que en el futuro debería seguirse la recomendación de (Ueno y Gonçalves, 1998), quienes recomiendan que un nuevo Hpg debería realizarse a las cuatro o cinco semanaspos dosificación. Nuestro resultado es similar a lo obtenido por Lee *et al.* (1996), quienes, utilizando la misma dosis en cabras, encontró 97.8 % de eficacia al examen fecal a la tercera semana postratamiento. Sin embargo, el resultado encontrado en el presente trabajo de investigación es superior al 92.95 hallado en Chile en ovejas infectadas artificialmente a *Fasciola hepatica* y dosificadas con Closantel (Montes, et al. 1987), lo cual pudo deberse a que en el estudio mencionado la dosis empleada de Closantel fue de 5 mg/ Kg, es decir la mitad de la dosis empleada por nosotros, cabe mencionar que la determinación de la eficacia del antiparasitario fue a través del examen posmortem.

Asimismo, la alta eficacia del Closantel mostrada en ovinos infectados experimentalmente en el presente trabajo de investigación, podría deberse a que el Closantel administrado por vía oral, se une fuertemente a la albúmina en la sangre y no se metaboliza, por lo tanto, la concentración del antiparasitario al que nos referimos, sigue siendo alta en comparación con la de los benzamidazoles (Michiels *et al.*, 1987). En consecuencia, la exposición de los tremátodos al Closantel se prolonga, debido a su larga vida media y esto proporciona actividad contra los tremátodos inmaduros en desarrollo,

aunque el fármaco actúa principalmente sobre tremátodos hepáticos maduros (Cromie *et al.*, 2006).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Se concluye:

La eficacia obtenida con Closantel 10% en dosis de 10 mg/kpv vía oral en el control de *Fasciola hepatica* en ovinos del valle de Cajamarca medida mediante el Test de reducción de conteo de huevos (T.R.C.H.) fue del 98.7%

BIBLIOGRAFÍA

Adams, H., 2003. Farmacología y Terapéutica Veterinaria.

Segunda edición.

Editorial Acribia, S.A., Zaragoza-España. pp1055-1060.

Basso, N.; Calzetta, E.; Dughetti, R.; Giménez, R.; Pérez, G.; Rosa, A.;

Welch.E.,1987. Fundamentos de Parasitología Veterinaria. Primera edición.

Editorial Hemisferio Sur S.A., Buenos Aires-Argentina. pp53-61.

Cordero, M.; Rojo, F.; Martínez, A.; Sánchez, M. j Hernández, S.; Navarrete,

I.; Diez, P.; Quiroz, H.; Carvalho, M., 1999. Parasitología Veterinaria. Primera

edición. Editorial McGraw-Hill. Interamericana, Madrid-España. pp260-271.

Cromie, L., Ferry, M., Couper, A., Fields, C., Taylor, S.M., 2006.

Pharmacokinetics of a novel closantel/ivermectin injection in cattle. J. Vet.

Pharmacol. Ther. 29, 205 e 211.

Hanna, R.; McMahon, C.; Edison, S.; Edgar, H.; Kajugu, P.; Gordon, A.; Irwin,

A.;Barley, J.; Malone, F.; Brennan, G.; Fairweather, I., 2015. *Fasciolahepática*:

A comparative survey of adult fluke resistance to triclabendazole, nitroxynil

and closantel on selected upland and lowland sheep farms in Northern Ireland

using faecal egg counting, coproantigenELISA testing and fluke histology.

Veterinary Parasitology, 207(1- 2),pp.34-43. Availableat:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S03044017140Q6153>.

Kassai, T., 2002. Helmintología Veterinaria. Primera edición. Editorial

Acibia,S.A, Zaragoza- España. pp155-161.31

Lee, C.; Cho, S.; Kim, J.; Lee, Y., 1996. Efficacy of closantel against *Fasciola*

hepática in Korean native goats Veterinary Parasitology 65 (1996) 307- 311.

Merck; CO., 1988. El manual de Merck de Veterinaria. Tercera edición, Editorial Centrum, Madrid-España. pp244-246.

Michiels, M., Meuldermans, W., Heykants, J., 1987. The metabolism and fate of closantel (Flukiver) in sheep and cattle. *Drug Metab. Rev.* 235 e 251.

Montes, G.; González, H.; Schmidt, R.; Pérez, P. 1987. *Fasciola hepatica* in sheep: effects of treatment with closantel on some biological and productives variables. *Avances en Ciencias Veterinarias - Vol. 2, N 2: 110-115, 1987*

Nari, A.; Fiel, C., 2001. Enfermedades Parasitarias de Importancia Económica en Bovinos: Bases epidemiológicas para su prevención y control. Editorial Hemisferio Sur, S.A., Montevideo- Uruguay. p232-252.

Novobilsky, A.; Hóglund, J., 2015. First report of closantel treatment failure against *Fasciola hepatica* in cattle. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, 5(3), pp. 172-177. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2211320715300075>.

Olaechea, F.; Lovera, V.; Larroza, M.; Raffo, F.; Cabrera, R., .2011. Resistance of *Fasciola hepatica* against triclabendazole in cattle in Patagonia (Argentina). *Veterinary Parasitology*, 178(3-4), pp.364-366. Available at: <http://linkinahub.elsevier.com/retheve/pii/S0304401711000161>.

Olaechea, F., 2004. Comunicación Técnica N° 449. Área producción animal - *Fasciola hepatica*; Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, argentina 2004. www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/81-hidatidosis.Pdf

Ortiz, P.; Scarcella, S.; Cerna, C.; Rosales, C.; Cabrera, M.; Guzmán, M.;

Lamenza, P.; Solana, H., 2013. Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Perú): A clinical trial and an in vivo efficacy test in sheep. *Veterinary Parasitology*, 195(1-2), pp.118-121. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304401713000149>.

Quiroz, H., 2011. *Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos*. Editorial LIMUSA, S.A., México. pp232-251.

Rojas, J. 2018. Eficacia antihelmíntica del Closantel en el control de *Fasciola hepática* en bovinos del valle de Cajamarca. Tesis para optar el Grado de Doctor en Ciencias Veterinarias, Escuela de posgrado de la Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca-Perú p 115.

Rojas, J., Palomino, G., Calderón, T.; Terán, J., 2013. Diagnóstico de resistencia antihelmíntica de *Fasciola hepática* a los antiparasitarios de uso más común en bovinos de cuatro distritos de Cajamarca, Perú. [http://www.produccionbovina.com.ar/sanidad/intoxicaciones/metabolicos/parasitarias/parasitarias bovinos/74-Resistencia Antihelmíntica de Fasciola.pdf](http://www.produccionbovina.com.ar/sanidad/intoxicaciones/metabolicos/parasitarias/parasitarias%20bovinos/74-Resistencia%20Antihelmintica%20de%20Fasciola.pdf)

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, M., 1990. *Parasitismo de los Rumiantes Domésticos: Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje*. Primera edición. Editorial MAIJOSA, Lima-Perú. pp112-130.

Sumano, H., 1996. Farmacología Clínica en Bovinos. Primera edición. Editorial Trillas, México. pp124-148.

Sumano, H.; Ocampo, L., 1997. Farmacología Veterinaria. Segunda edición. Editorial McGraw-Hill Interamericana, México. 291-300.

Sumano, H.; Ocampo, L., 2006. Farmacología Veterinaria. Tercera edición.

Editorial McGraw-Hill. Interamericana, México. 489-498.

Ueno, H.; Goncalves, P., 1998. Manual para Diagnóstico de las Helminosis de Rumiantes. Cuarta edición. Editorial. Japan International Cooperation Agency (JICA), Tokyo, Japan. pp127-143.

Ueno, H.; Gonçalves, P., 1998. Manual para Diagnóstico de las Helminosis de Rumiantes. Cuarta edición. Editorial Japan International Cooperation Agency (JICA). Tokyo Japan pp 127 – 235.

Urquhart, G.; Armour, J.; Duncan, J.; Dunn, A.; Jennings, F., 2001. Parasitología Veterinaria. Segunda edición. Editorial Acriba S.A., Zaragoza-España. pp117-127.

ANEXO

ANEXO 1

Infección experimental de ovinos con metacercarias obtenidas invitro a partir de huevos de cepas de *Fasciola hepatica* de bovinos del valle Cajamarca por Cristian Hobán Vergara.

Materiales:

- Cápsulas de gelatina
 - Estereoscopio
 - Guantes
 - Pinzas
 - Plascas Petri rayadas
 - Bisturí
- Protocolo:

1. Las metacercarias enquistadas en bolsas de polipropileno y guardadas en agua destilada en refrigeración son trasladadas a placas de Petri plásticas y llevadas a observación bajo estereoscopio.
2. Se posicionan de tal manera que las líneas de la placa nos sirvan para poderlas contar.
3. Una vez obteniendo el número de metacercarias se presiona con la pinza la bolsa, de modo que no se mueva y con el bisturí se procede a realizar un corte evitando tocar las metacercarias siempre con empleo del estereoscopio.
4. Con ayuda de una pinza se sostiene el retazo de plástico cortado conteniendo las metacercarias y este es colocado en una cápsula de gelatina.
5. Las cápsulas son trasladadas al lugar en donde se encuentra los ovinos. Utilizando una pinza mayo se sostiene con cuidado la cápsula, se sujete al animal, se le abre la boca con cuidado y se coloca la cápsula sobre la lengua,

al fondo de la boca y se deja deglutir, inmediatamente se le proporciona agua con una jeringa de 60 ml. Finalmente se confirma que la cápsula haya sido tragada por el ovino.

Cuadro 1. Recuento de huevos de Fasciola hepatica en ovinos del grupo control en la pre y pos dosificación

No. Animales	Identificación	H.P.G.	
		Día 0Pre dosificación	Día 16Pos dosificación
1	111	13	30
2	103	02	02
3	05	03	14
4	107	24	92
5	112	03	13
Total		45	151

Cuadro 2. Recuento de huevos de Fasciola hepatica en ovinos del grupo tratado en la pre y pos dosificación con Closantel 10%.

No. Animales	Identificación	H.P.G.	
		Día 0Pre dosificación	Día 16Pos dosificación
1	083	09	00
2	04	03	00
3	06	04	02
4	01	16	00
5	03	12	00
Total		47	00

ANEXO 2

Análisis estadístico

Prueba de Z

Análisis 1: Eficacia del Closantel 10% frente a la *Fasciola hepatica* en ovinos

Hipótesis Nula: La eficacia del Closantel 10% frente a *Fasciola hepatica* en ovinos es menor al 90%

Hipótesis alternativa: La eficacia del Closantel 10% frente a *Fasciola hepatica* en ovinos es igual o mayor al 90%

Ho: <90 Ha: ≥90

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

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

Reemplazando:

$$Z = \frac{\frac{149}{151} - 0.90}{\sqrt{\frac{0.90(1-0.90)}{151}}} = 3.55$$

$$Z = 3,55$$

El valor de 3,55 es mayor a 1,96, entonces Acepto la hipótesis nula y concluyo la eficacia del Closantel 10% vía oral frente a Fasciola hepatica en ovinos es mayoro igual al 90%.