

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS

Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria



**Alteraciones histopatológicas
producidas en el hígado de los cuyes
(*Cavia porcellus*) por el uso de ivermectina**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

Presentada por

Daniel Leonardo Castope Bringas

Asesor

Mg. M.V. Crisanto Juan Villanueva de la Cruz

CAJAMARCA – PERÚ

2023

COPYRIGHT© 2023 por
DANIEL LEONARDO CASTOPE BRINGAS
Todos los derechos reservados



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
NORTE DE LA UNIVERSIDAD PERUANA
Licenciada el 13 de julio del 2018, Resolución N° 080-2018-SUNEDU/CD
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN
Av. Atahualpa 1050 – Ciudad Universitaria Edificio 2F – 205



CERTIFICADO DE ORIGINALIDAD

EL QUE SUSCRIBE DIRECTOR DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE LA FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA.

CERTIFICA:

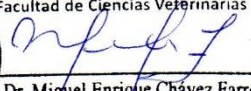
Que, la Tesis Titulada: **“ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS PRODUCIDAS EN EL HÍGADO DE LOS CUYES (*Cavia porcellus*) POR EL USO DE IVERMECTINA”**, corresponde a la Autoría del Bachiller en Medicina Veterinaria **DANIEL LEONARDO CASTOPE BRINGAS**, en base al reporte de originalidad bajo el Código D151017920, arrojando 2% de coincidencias; presentado por el Asesor Mg. Crisanto Juan Villanueva de la Cruz, al amparo del Numeral 9, inciso 9.4 de la Directiva N°01-2020-VRI-UNC “Uso del Software Antiplagio de la UNC”, aprobado con Resolución de Consejo Universitario N°0937-2020-UNC, de fecha 25 de junio del 2020.

Se expide el presente certificado; a solicitud del interesado, para los fines que considere conveniente.

Cajamarca, 30 de noviembre del 2022



Universidad Nacional de Cajamarca
Facultad de Ciencias Veterinarias


Dr. Miguel Enrique Chávez Farro
Director de la Unidad de Investigación



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
NORTE DE LA UNIVERSIDAD PERUANA
Fundada Por Ley N°14015 Del 13 De Febrero De 1962
UNIVERSIDAD LICENCIADA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
DECANATO

Av. Atahualpa 1050 – Ciudad Universitaria Edificio 2F – 205 Fono 076 365852



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

En Cajamarca, siendo las nueve horas del día siete de febrero del dos mil veintitrés, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Veterinarias “**César Bazán Vásquez**” de la Universidad Nacional de Cajamarca los integrantes del jurado calificador, designados por el Consejo de Facultad, con el objeto de evaluar la sustentación de Tesis titulada: “**ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS PRODUCIDAS EN EL HÍGADO DE LOS CUYES (*Cavia porcellus*) POR EL USO DE IVERMECTINA**” asesorada por el docente: **Mg. M.V. Crisanto Juan Villanueva de la Cruz** y presentada por el Bachiller en Medicina Veterinaria: **DANIEL LEONARDO CASTOPE BRINGAS**.

Acto seguido el presidente del jurado procedió a dar por iniciada la sustentación 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; asimismo, el presidente invitó al público asistente a formular preguntas concernientes al tema.

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 **CATORCE (14)**.

Siendo las diez horas y quince minutos del mismo día, el presidente del jurado calificador dio por concluido el proceso de sustentación.

Dr. JORGE BERNARDO GAMARRA ORTIZ
PRESIDENTE

Dr. PEDRO LUIS ORTIZ OBLITAS
SECRETARIO

Dr. JUAN DE DIOS ROJAS MONCADA
VOCAL

Mg. CRISANTO JUAN VILLANUEVA DE LA CRUZ
ASESOR

DEDICATORIA

A mis padres: Leonardo y Marleni por todo el apoyo que me dieron todo este tiempo y haberme forjado buenos valores, sin ellos no hubiera podido lograr cumplir todas mis metas.

A mi hermano, Carlos por todo su apoyo.

A todas las personas, compañeros y docentes que siempre me ayudaron a seguir adelante y terminar la carrera.

EL AUTOR

AGRADECIMIENTO

A la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca por brindarme los conocimientos necesarios para mi formación profesional.

A mi asesor Mg. M.V. Crisanto Juan Villanueva de la Cruz, por compartir sus conocimientos y apoyarme durante el desarrollo de la tesis.

EL AUTOR

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	ix
ABSTRACT.....	x
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	3
MARCO TEÓRICO	3
1.1. Antecedentes de la investigación.....	3
1.1.1. Internacionales	3
1.1.2. Nacionales	7
1.1.3. Regionales	8
1.2. Bases teóricas	9
1.2.1. Cuy (<i>Cavia porcellus</i>).....	9
1.2.2. Ivermectina.....	13
1.3. Definición de términos básicos	20
CAPÍTULO II	22
MARCO METODOLÓGICO.....	22
2.1. Ubicación geográfica.....	22
2.2. Diseño de la investigación.....	23
2.3. Métodos de la investigación	23
2.4. Población, muestra y unidad de análisis.....	24
2.4.1. Población de estudio	24
2.4.2. Muestra o tamaño muestral	24
2.4.3. Unidad de análisis	24
2.5. Técnicas e instrumentos de recopilación de información.....	24
2.5.1. Selección de animales y aplicación de IVM	24
2.5.2. Recolección y observación del hígado.....	25
2.5.3. Cortes histológicos del hígado	27
2.6. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información.....	30
2.6.1. Lectura de muestras histológicas.	30
2.6.2. Análisis de resultados.....	31
2.7. Equipos, materiales e insumos	32
CAPÍTULO III.....	34
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	34
3.1. Presentación de resultados.....	34
3.1.1. Número de lesiones	35

3.1.2.	Registro fotográfico de lesiones halladas microscópicamente.....	36
3.2.	Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	46
3.3.	Contrastación de hipótesis.....	47
CAPÍTULO IV		48
CONCLUSIONES		48
CAPÍTULO V		49
SUGERENCIAS		49
REFERENCIAS.....		50
ANEXOS		54

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Diseño y esquema de investigación.....	23
Tabla 2: Administración de IVM.....	25
Tabla 3: Proceso de deshidratación, aclaración e impregnación.	28
Tabla 4: Tiempo de coloración hematoxilina – eosina.	29
Tabla 5: Número de alteraciones microscópicas en cuyes tratados con IVM durante días.	25 34
Tabla 6: Número de lesiones según alteraciones por grupo.	35
Tabla 7: Recopilación de datos de la lectura de las muestras histológicas.	54

ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 01: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo control.....	36
Fig 02: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo control.....	36
Fig 03: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo control.....	37
Fig 04: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Congestión.....	37
Fig 05: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Congestión.....	38
Fig 06: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Congestión.....	38
Fig 07: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Hiperplasia.....	39
Fig 08: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Hiperplasia.....	39
Fig 09: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G1: Hiperplasia.....	40
Fig 10: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2. Fibrosis.	40
Fig 11: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Congestión.....	41
Fig 12: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Congestión.....	41
Fig 13: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Hiperplasia.....	42
Fig 14: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2.	42
Fig 15: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2.	43
Fig 16: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Hemorragia focal.....	43
Fig 17: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Hemorragia focal.....	44
Fig 18: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Fibrosis.	44
Fig 19: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Edema.....	45
Fig 20: Tejido hepático de hígado de cuy - Grupo G2: Edema.....	45
Fig 21: Selección de animales grupo G1.....	56
Fig 22: Selección de animales grupo G2.....	56
Fig 23: Grupo control (G0).....	56
Fig 24: Materiales para la administración de IVM.....	57
Fig 25: Inyectando IVM vía subcutánea a los grupos experimentales.....	57
Fig 26: Sacrificio de los grupos G1 y G2 (25 días después).....	57
Fig 27: Extracción de hígado.....	58
Fig 28 y 29: Observación del hígado macroscópicamente.....	58
Fig 30: Colocación de los hígados en los recipientes de plástico.....	59
Fig 31: Etiquetado y envío de muestras hacia el laboratorio.....	59
Fig 32: Análisis macroscópico.....	60
Fig 33: Las muestras obtenidas son depositadas en un cassette de plástico.....	60
Fig 34: Procesador de tejidos carrusel - (Tabla 3).....	60
Fig 35: Colocacion en el molde metálico.....	60

Fig 36: Solidificación de la parafina.....	61
Fig 37: Refrigeración para mejorar la etapa de endurecimiento.....	61
Fig 38: Cortes de parafina con micrótomo de rotación.....	61
Fig 39: Solución para hidratar el tejido.	62
Fig 40: Separación de la parafina mediante lámina portaobjetos.....	62
Fig 41: Flotador de tejidos.....	62
Fig 42: Desparafinación física mediante el uso de una estufa eléctrica.	63
Fig 43: Coloración con hematoxilina – eosina (tabla 04).....	63
Fig 44: Coloración con hematoxilina – eosina.	64
Fig 45: Lectura de láminas	64

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS USADAS

ENA: Encuesta Nacional Agropecuaria

SNC: Sistema Nervioso Central

GABA: Ácido gamma amino butírico

ELISA: Enzimoinmunoanálisis de adsorción

ALP: Fosfatasa alcalina

LDH: Lactato deshidrogenasa

AST: Aspartato transaminasa

ALT: Alanina transaminasa

LMR: Límite máximo de residuos

INIA: Instituto Nacional de Innovación Agraria

MSD: Merck Sharpe and Dome

IVM: Ivermectina

SC: Subcutáneo

HPLC-UV: Cromatografía líquida acoplada a un detector de fluorescencia.

PO: Per os – vía oral

AVMA: Asociación Americana de Medicina Veterinaria

ML: Lactonas macrocíclicas

H&E: Tinción de hematoxilina-eosina

RESUMEN

El presente trabajo de investigación se realizó en el Laboratorio de Toxicología Veterinaria de la Universidad Nacional de Cajamarca y Laboratorio de Patología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. El objetivo fue determinar las alteraciones histopatológicas producidas en el hígado de los cuyes (*Cavia porcellus*) después de aplicar ivermectina (IVM) durante 25 días consecutivamente. Se trabajó con 3 grupos de cuyes; el grupo G0 fue de control el cual no se administró ningún fármaco, el grupo G1 se administró por vía subcutánea 200 ug/kg/día (0,02 ml) de IVM, y el grupo G2 se administró vía subcutánea 400 ug/kg/día (0,04 ml) de IVM. Luego se procedió a la extracción de los hígados de los tres grupos, (grupo control y los grupos experimentales) en el Laboratorio de Toxicología Veterinaria y por último se realizó los cortes histológicos en el Laboratorio de Patología con la técnica de H&E. Los resultados muestran, en el grupo G1 lesiones de grado moderado 28,6% (2/7) y lesiones leves 71,4% (5/7); mientras que en el grupo G2 las lesiones son de grado moderado 9,1% (2/22) y leves 90,9% (20/22). Las principales lesiones halladas fueron; congestión centrolobulillar, hiperplasia canalicular, edema, fibrosis, hemorragia focal y presencia de células polimorfonucleares y mononucleares. Concluyéndose que el uso excesivo y la sobredosificación de la IVM si produce lesiones histopatológicas.

Palabras clave: Cuy, ivermenctina, hígado

ABSTRACT

This research work was carried out at the Veterinary Toxicology Laboratory of the National University of Cajamarca and the Pathology Laboratory of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca. The objective was to determine the histopathological changes produced in the liver of guinea pigs (*Cavia porcellus*) after applying ivermectina (IVM) for 25 consecutive days. We worked with 3 groups of guinea pigs; the G0 group was a control which was not administered any drug, the G1 group was administered subcutaneously 200 ug/kg/day (0.02 ml) of IVM, and the G2 group was administered subcutaneously 400 ug/kg/day (0.04 ml) of IVM. Then the livers of the three groups (control group and experimental groups) were extracted in the Veterinary Toxicology Laboratory and finally the histological sections were performed in the Pathology Laboratory with the H&E technique. The results show, in the G1 group, 28.6% (2/7) moderate grade injuries and 71.4% (5/7) mild injuries; while in group G2 the lesions are of a moderate degree 9.1% (2/22) and mild 90.9% (20/22). The main lesions found were; Centrilobular congestion, canalicular hyperplasia, edema, fibrosis, focal hemorrhage, and the presence of polymorphonuclear and mononuclear cells. Concluding that the excessive use and overdose of IVM does produce histopathological lesions.

Keywords: Guinea Pig, ivermectina, liver

INTRODUCCIÓN

El cuy (*Cavia porcellus*) es una especie nativa que ha mantenido su arraigo por la función que cumple en contribuir con la seguridad alimentaria, principalmente de las familias rurales del Perú. Su crianza, se concentra en la parte costa y sierra de nuestro país. En los últimos años, se ha logrado grandes avances en cuanto a su manejo y mejoramiento genético, lo que ha llevado a los pequeños productores tengan una diversidad de opciones para iniciar la crianza familiar y comercial.¹

Según ENA 2018, a nivel nacional hubo un incremento de 1 millón 281 mil cuyes, y un aumento del número de productores en 0,7 %. Comparado con otras actividades, la crianza de cuyes es una de las que más ha crecido durante los últimos años. Uno de los principales productores es la región de Cajamarca con un total de 3.296.776.²

Los organismos parásitos representan una grave amenaza para el bienestar de los seres humanos y los animales. Existe una especificidad huésped-parásito, lo cual hace que los parásitos obtengan sus necesidades metabólicas y fisiológicas de sus huéspedes. No solo causando enfermedades, sino que también provocan enormes pérdidas económicas en términos de reducción de la productividad y retraso en el crecimiento de sus huéspedes. Existen dos enfoques destinados al control de parásitos que incluyen el uso de moléculas sintéticas o el uso de productos naturales. De esta manera se dio el descubrimiento de las avermectinas, un grupo de lactonas macrocíclicas, que en 1976 en Japón cambió el concepto de control de parásitos.³

Las avermectinas son una clase de lactonas macrocíclicas (ML) con actividad nematocida, acaricida e insecticida. Han adquirido un valioso papel terapéutico desde la década de 1980 como fármacos antiparasitarios para animales y humanos. El primer

fármaco de avermectina fue introducido como medicamento veterinario por Merck & Colaboradores en 1981.⁴

Además del uso veterinario, las avermectinas también encuentran un papel crucial en la medicina humana. Entre la familia de las avermectinas, la ivermectina (IVM) es actualmente el único fármaco autorizado para su uso en humanos. Se usa para tratar afecciones de salud como la oncocercosis, estrogiloidiasis, filariasis linfática y sarna costrosa. En cuanto a la toxicidad en humanos, la ivermectina daña los macrófagos e interactúa con las enzimas del citocromo P450 del hígado, produciendo así inmunotoxicidad y hepatotoxicidad. Varios estudios han indicado que las avermectinas tienen efectos tóxicos en los animales.³

La IVM al tener una acción antiviral, se estuvo utilizando para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Al principio se realizaron ensayos en personas que tenían COVID-19 ya sea pacientes hospitalizados o ambulatorios. Actualmente hay evidencia que la IVM no tiene efectos beneficiosos para las personas con COVID-19.⁵

Pese a las nuevas informaciones que se han dado la población ha continuado utilizando la IVM, especialmente en zonas rurales en las que existe el arraigo hacia las creencias y uso cotidiano de la medicina tradicional preventiva.⁶

Frente a este problema el presente trabajo de investigación, pretende determinar las alteraciones histopatológicas por el uso de la ivermectina sobre el hígado (siendo el principal órgano del metabolismo de fármacos), utilizando cuyes (*Cavia porcellus*).

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Antecedentes de la investigación

1.1.1. Internacionales

En la ciudad de Bogotá, se determinó la presencia de residuos de IVM en hígado de bovinos utilizando la técnica de ELISA competitiva. Correlacionaron las variables de sexo y edad con la presencia de residuos. Se muestrearon 90 hígado de bovinos, los cuales fueron seleccionados aleatoriamente en una planta de beneficio, luego se analizaron con la técnica de ELISA y posteriormente el estudio histopatológico con la técnica de H&E. Al término detectaron la presencia de residuos de IVM con un 22% (20/90) de las muestras analizadas. No se encontró asociación entre la presencia de residuos y las variables de sexo y edad. La mayoría de los cambios histopatológicas fueron leves o moderados, sobresaliendo principalmente las alteraciones en arquitectura y cambios inflamatorios: también se encontró asociación entre la presencia de residuos y las variables alteración microcirculatoria, alteración inflamatoria y cambios similares a muerte celular.⁷

En la Sabana de Bogotá se evaluó el posible impacto de la IVM sobre las alteraciones histopatológicas del parénquima hepático en bovinos. Para la toma de muestras, este estudio hizo parte de un proyecto macro de detección de residuos de IVM con la técnica de ELISA, por lo tanto, las muestras de hígado

obtenidas de los animales fueron divididas en dos porciones. Cada muestra se recolectó en frascos con solución de formalina bufferada a 10%. Para el procesamiento de las muestras se utilizó la técnica de tinción con hematoxilina y eosina. Las principales lesiones que sobresalieron en la arquitectura del hígado fueron vacuolización, fibrosis del parénquima e hiperplasia canalicular. En los cambios a nivel microcirculatorio sobresale la congestión centrolobulillar, congestión generalizada, edema y hemorragia focal. En caso de la inflamación sobresalió la presencia de mononucleares y en el aspecto de muerte cerebral el cambio notorio fue para la variable apoptosis. A pesar de la presencia de las lesiones que se observaron, no se pudo concluir que la presencia de residuos de IVM sea el único factor que desencadena dichas lesiones.⁸

En la ciudad de Castellán, provincia de España, se investigó la hepatotoxicidad potencia de la IVM en el tratamiento de ectoparásitos en peces juveniles de la especie Dorada (*Sparus aurata*), administrando por vía oral 0,2 mg/kg por 10 días. Se utilizó la técnica de electroforesis en gel diferencial para estudiar el efecto del tratamiento en el perfil de proteína hepática de esta especie. Para los análisis histopatológicos, se utilizó la técnica de H&E. De las proteínas identificadas solo dos tuvieron cambios notables en relación con la administración de IVM. No se observaron diferencias estructurales o morfológicas entre los hígados de control y los tratados con IVM, y tampoco alteraciones patológicas en los peces tratados.⁹

En la Universidad de Llorin – Nigeria, se examinaron la evaluación de la administración repetida de IVM y albendazol por separado y en combinación de algunos índices de función hepática y renal en ratas albinas (*Rattus norvegicus*). Los animales se dividieron aleatoriamente en cuatro grupos; el primero se le administró agua destilada para el control, el segundo 0,4mg/kg de IVM, el tercer grupo 15 mg/kg de albendazol y el cuarto grupo se administró los dos fármacos simultáneamente. Para los animales del grupo 2 y 3 se tuvieron un aumento significativo de las concentraciones séricas de urea, creatinina, glucosa y colesterol, mientras que la albúmina se redujo significativamente. Algunas actividades como ALP, LDH, AST, ALT de hígado y riñón estaban alteradas levemente. Estas observaciones pudieron sugerir estructuras y funciones alteradas.¹⁰

En Santiago de Chile, se describió los parámetros farmacocinéticos de la IVM en dosis única de 400 ug/kg de peso vivo, por vía oral en perros. Utilizaron 4 caninos y se obtuvieron sangre pre y post tratamiento. La IVM fue cuantificada a partir de plasma, mediante cromatografía líquida de alto rendimiento con detección de fluorescencia. Ninguno de los individuos presentó signos de toxicidad durante el estudio. El autor sugiere que la dosis de 400 ug/kg es segura de utilizar, pero se debe analizar de forma conjunta con estudios de eficacia clínica para ser propuesta como alternativa terapéutica segura contra la demodicosis canina.¹¹

En las instalaciones del Instituto Centenario de Medicina del Cáncer y Biología en Australia, se estudió la farmacocinética y la seguridad de los polvos secos inhalados de IVM con lactosa en ratones sanos. Los ratones recibieron una

formulación de IVM por administración intratraqueal en dosis altas de 3,15 mg/kg y dosis bajas de 2,04 mg/kg. Se recogieron plasma sanguíneo, líquido de lavado broncoalveolar, pulmón riñón, hígado y bazo en distintos tiempos. A las 24 horas post dosificación, la IVM se encontraba en tejido pulmonar en 13,6% mientras que en hígado y riñón 103%. A las 48 horas la IVM se encontraba exclusivamente en el tejido hepático mostrando un 0,63% de la dosis inicial. Para el análisis histológico solo se obtuvieron muestras de pulmón, y solo se observó inflamación pulmonar afectando en 20% el epitelio.¹²

En Nigeria, se estudió la hepatotoxicidad, genotoxicidad y el estrés oxidativo frente a 3 tratamientos utilizados de manera masiva contra la malaria. Los tratamientos fueron el uso de albendazol, arteméter-lumefantrina e IVM. Se utilizaron 65 ratas distribuidas en 13 grupos, a las cuales se les administraron por vía oral. Se evaluaron células de sangre, hígado y medula ósea, así mismo se realizó bioquímica sérica e histopatología. Las ratas mostraron signos clínicos de toxicidad. La histología del hígado reveló necrosis hepatocelular, hiperplasia de células de Kupffer, múltiples focos de cambios vacuolares en los hepatocitos, adelgazamiento del cordón hepático y congestión de las sinusoides inflamatorias.¹³

En Egipto, se evaluó los efectos de la exposición subaguda y subcrónica a la formulación comercial de abamectina (Vertemic 1,8%) en ratas albinas. Se estudiaron los efectos tóxicos, se anotaron los diversos parámetros bioquímicos y los cambios histológicos. Se trabajaron con 2 grupos; el grupo T1 se le

administró por vía oral una dosis subletal de 30 mg/kg/ 3 veces por semana durante 30 días. El grupo T2 fueron expuestos a 10 mg/kg 1 vez por semana durante 120 días. Se utilizaron dos grupos de control en paralelo. Al finalizar el periodo de estudio, se recolectaron muestras de sangre para medir ALT, AST, creatinina y urea. Además, se determinó contenido de proteínas totales en tejidos de riñón e hígado. En el examen histológico se observaron cambios degenerativos de los hepatocitos, congestión, necrosis difusa del tejido hepático y fibrosis.¹⁴

1.1.2. Nacionales

En el laboratorio de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Hermilio Valdizán de Huánuco, se evaluó el efecto de la IVM y del barbasco (*Lonchocarpus nicou*) en el tratamiento de pulicosis inducida en ratones de laboratorio. Se experimentó con 20 ratones (*Mus musculus*). Los animales fueron distribuidos en 2 grupos; el primero fue tratado con barbasco topical al 10% en las lesiones, y el segundo grupo IVM 200 ug/kg por vía subcutánea. Después del tratamiento se pudieron constatar que tanto la IVM como el barbasco son efectivas y no produjeron ningún tipo de toxicidad debido a que no se observaron efectos secundarios.¹⁵

En el departamento de Arequipa, un estudio determinó la presencia de IVM en tejido hepático de alpacas sacrificadas en matadero de la provincia de Caylloma. Se recolectaron 50 muestras de hígado que fueron evaluadas mediante la técnica de ELISA competitiva. Además, se recopiló información

sobre la procedencia de las alpacas, edad, sexo y raza. Al finalizar el trabajo se encontraron 10% de hígados positivos para residuos de IVM con valores que estuvieron por encima LMR establecido por el Codex Alimentarius para tejido hepático de alpacas (15 ug/kg). Las muestras positivas contenían niveles entre 17,28 a 79,10 ug/kg de residuos de IVM.¹⁶

1.1.3. Regionales

En la Estación Experimental de Baños del Inca – INIA, se determinó la eficacia del fenbendazol, oxfendazol e IVM en el control de nematodos en cuyes (*Cavia porcellus*), se utilizaron 20 cuyes positivos a *Paraspidodera uncinata* y 20 positivos a *Trichuris sp.* La dosis para fenbendazol fue de 20 mg/kg vía oral, oxfendazol 20 mg/kg vía oral y 0,5 mg/kg de IVM vía subcutánea. La eficacia de la IVM fue mayor de 90% en el control de *Paraspidodera uncinata* y menor de 90% en el control de *Trichuris sp.*¹⁷

En el fundo de “Turba”, ubicado en el caserío de Rio Seco, provincia San Marcos – Cajamarca, entre los meses de abril y mayo del 2017, se determinó la eficacia de Fenbendazol, Levamisol e IVM en el control de Nematodos strongilídeos gastrointestinales. Los animales fueron distribuidos en tres grupos de 10 animales, en cada grupo se evaluó la eficacia de un grupo antihelmíntico. La IVM fue administrada en una dosis de 0,2 mg/kg de peso vivo, vía subcutánea. En los resultados se determinó una eficacia de 65%, concluyéndose que *Ostertagia* y *Haemonchus* es resistente frente a la IVM.¹⁸

1.2. Bases teóricas

1.2.1. Cuy (*Cavia porcellus*)

1.2.1.1. Características

El cuy (*Cavia porcellus*) es un animal típico, famoso y muy reconocido en América del Sur, en especial en Perú, Bolivia y Ecuador. Es un pequeño animal doméstico, utilizado con diversos fines, como, por ejemplo, alimento de alto valor proteico, como instrumento de curación, entre otros; aunque en países de América del Norte y Europa son utilizado como mascotas. El nombre autóctono es cuy (*Cavia sp*), aunque a través de la historia ha sido denominada con otros nombres extranjeros como conejillo de indias (español), cobaya (francés), o cerdo de guinea (inglés) debido a que se le atribuía su origen de las costas africanas de Guinea.¹⁹

Los cuyes tienen similitudes biológicas con los humanos, lo que hace que resulten útiles en muchos campos de investigación. Los conquistadores españoles llevaron cobayos a Europa desde Sudamérica, donde se habían criado en el entorno doméstico desde hace unos 400 años. Dado que la vitamina C se descubrió a través de la investigación con estos animales, han sido importantes en investigaciones nutricionales y también han sido cruciales para el desarrollo de vacunas para la difteria, tuberculosis, sustitución de válvulas cardíacas, transfusión de sangre, diálisis renal, antibióticos, anticoagulantes y medicamentos para el asma.²⁰

1.2.1.2. Anatomía del hígado del cuy

La cavidad abdominal es amplia y en su región craneal, por detrás del diafragma, se encuentra el hígado, muy voluminoso y formado por un número variable de lóbulos. El lóbulo izquierdo se divide a su vez en dos lóbulos, uno lateral de gran tamaño y otro medial, como una lengua. El lóbulo derecho también está dividido a su vez en dos lóbulos, uno lateral y otro medial. El lóbulo caudado presenta el proceso caudado de gran tamaño, donde se localiza la impresión renal del hígado y dos procesos papilares de reducido tamaño, uno paraventricular y el otro retroventricular. La vesícula biliar tiene forma esférica, con un marcado conducto cístico.²¹

La vesícula biliar es un saco ovalado de paredes delgadas bien desarrolladas unidas a una fosa en el lóbulo hepático cuadrado y es drenado por el conducto cístico. El conducto cístico y varios conductos hepáticos se unen para formar el conducto biliar común. Al final del conducto biliar este se drena hacia un pequeño conducto hacia el duodeno.²²

1.2.1.3. Funciones metabólicas del hígado

Para el metabolismo de los carbohidratos, el hígado realiza una función de intercambio entre las fuentes de energía provenientes de los compuestos absorbidos en el tubo digestivo y los tejidos periféricos que la utilizan. Otra función importante es la participación en el metabolismo lipídico, ya que interviene en la oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía,

síntesis de colesterol, ácidos biliares y lipoproteínas, así como también conversión de proteínas y carbohidratos en grasas. Así mismo, participa en los procesos de desaminación de aminoácidos, lo que permite su utilización para la obtención de energía o conversión en grasa y carbohidratos. Otras funciones metabólicas se relación con el almacenamiento de vitaminas y oligoelementos. Por último, desempeña un papel importante en la detoxificación de un elevado número de fármacos y toxinas. Los procesos de biotransformación incrementan la polaridad y peso molecular de estas sustancias, aumentando su solubilidad en soluciones acuosas y facilitando la excreción biliar. Del mismo modo, contribuye en la biotransformación de hormonas, especialmente la tiroides y todas las hormonas esteroides.²³

El principal lugar del metabolismo de los fármacos es el hígado. Aunque los fármacos suelen inactivarse al ser metabolizados, los metabolitos de algunos de ellos presentan actividad farmacológica, incluso mayor que la de su precursor. Estos pueden ser metabolizados por oxidación, reducción, hidrólisis, hidratación, conjugación, condensación o isomerización; cualquiera fuese la vía, el objetivo es facilitar su excreción. Existen enzimas metabólicas en muchos tejidos, pero son especialmente abundantes en el hígado.²⁴

El hígado también desempeña una función importante para mantener la estabilidad de las concentraciones sanguíneas de glucosa durante el periodo posprandial, eliminando el exceso de glucosa de la sangre y regresándolo, llamada función amortiguadora de glucosa del hígado. A sí mismo, este órgano contribuye al metabolismo de lípidos; brinda soporte a una alta tasa

de oxidación de ácidos grasos para el suministro de energía al hígado y a otros órganos. El hígado desintoxica la sangre de las sustancias que se originan en el intestino o en otras partes del organismo. Parte de esta función es de carácter físico (las bacterias y otras partículas son atrapadas y desintegradas por las células de Kupffer que tiene una ubicación estratégica). Los metabolitos son secretados hacia la bilis para eliminarse a través del tubo digestivo. En este sentido, además de depurar las hormonas esteroideas. Por consiguiente, las enfermedades hepáticas producen una hiperactividad manifiesta de los sistemas hormonales relevantes.²⁵

1.2.1.4. Histología del hígado

Histológicamente, el hígado de un cobayo (*Cavia porcellus*) presenta una arquitectura lobulillar y espacios porta constituidos por estructuras vasculares y canaliculares biliares. Los lobulillos hepáticos no presentan forma poligonal característica y sus límites no están bien definidos. En estas estructuras se observaron cordones de una sola célula hepática, que formaban columnas rodeadas por sinusoides vasculares de orientación radial, las cuales se dirigían a la vena centrolobulillar. Estas venas formaban, generalmente, espacios ópticamente vacíos en los que con dificultad se observó su revestimiento endotelial. Los cordones parenquimatosos están constituidos por hepatocitos de aspecto cuboide a poligonal con un núcleo redondeado de cromatina laxa. El espacio porta presenta una trama de tejido conjuntivo laxo, en la cual se apreciaron estructuras vasculares con pared muscular, correspondientes a las ramas de la arteria hepática estructuras venosas de la rama de la vena porta y

conductos biliares tapizados por epitelio cúbico del sistema biliar. El estudio histológico reveló también que las células hepáticas presentaban un núcleo basófilo y citoplasma eosinófilo, pudiendo observarse, en algunos casos células binucleares. La túnica adventicia de los vasos sanguíneos hepáticos presenta fibras colágenas y gran cantidad de fibras reticulares distribuidas entre los cordones hepáticos. El diámetro medio observado del hepatocito del hígado del cobayo fue de 17,25 micras.²⁶

1.2.2. Ivermectina

1.2.2.1. Descubrimiento de la IVM

Las avermectinas son un grupo de fármacos con un objetivo de tratamiento múltiple. Generalmente se utilizan como para el tratamiento de parásitos debido a sus propiedades antihelmínticas e insecticidas. Los compuestos se derivan de un anillo de lactona de 16 miembros. Las avermectinas se producen naturalmente como un producto de fermentación de *Streptomyces avermitilis*. Se aislaron ocho estructuras diferentes y se dividieron en cuatro componentes principales (A1a, A2a, B1a y B2a) y cuatro componentes menores (A1b, A2b, B1b y B2b). Ejemplos de avermectinas incluyen; ivermectina, abamectina, doramectina, eprinomectina, moxidectina y selamectina. Sus estructuras comparten similitudes con los macrólidos antibacterianos y los poligenes macrocíclicos antifúngicos, pero difieren en el mecanismo de acción.²⁷

El primer compuesto de avermectina se aisló en 1978. Se aisló un actinomiceto de una muestra recolectada en Kawana, ciudad de Ito y prefectura de Shizuoka, Japón. Este organismo fue enviado posteriormente a los laboratorios Merck Sharp and Dohme para su análisis. Los actinomicetos aislados se cultivaron en condiciones bien reguladas y se probaron contra *Nematospiroides dubius* en ratones. Los compuestos activos con efectos antiparasitarios se han aislado e identificado como una familia de compuestos estrechamente relacionados. El nombre *Streptomyces avermitilis* cambio de nombre a *Streptomyces avermectinus*.²⁷

El derivado más seguro y efectivo, la IVM se comercializó posteriormente, ingresando al mercado veterinario, agrícola y acuícola en 1981. En 1987 se registró y se suministró de inmediato de forma gratuita en salud humana, con el objetivo de ayudar a controlar la oncocercosis (también conocida como ceguera de los ríos) entre las poblaciones afectadas por la pobreza en los trópicos.²⁸

1.2.2.2. Características físico – químicas

La IVM se obtiene en la forma de un polvo inodoro, de color blanco viejo con gran liposolubilidad y escasa hidrosolubilidad. Es una mezcla de al menos 80% de 22,23-dihidroavermectina B 1^a y no más de 20% de 22-23dihidroavermectina B1b. Los componentes B1a y B1b tiene actividades

antiparasitarias casi idénticas. La hidrogenación de la avermectina B1 a nivel del enlace C22-23 confiere una mayor actividad contra *Haemonchus contortus*, parásito importante en veterinaria, y también contra el parásito de ganado bovino *Onchocerca cervicalis*.²⁹

La compleja estructura química de estos fármacos corresponde a una lactona macrocíclica de 16 miembros similar a la de los antibióticos macrólidos (pero sin efecto antibacteriano), unida a un grupo benzofurano (C2 a C8) y a un anillo espiroquetal (C17 a C25).³⁰

1.2.2.3. Mecanismo de acción de la IVM

La IVM aumenta la liberación de ácido gamma aminobutírico (GABA) en las neuronas presinápticas. GABA actúa como un neurotransmisor inhibitorio y bloquea la estimulación postsináptica de la neurona adyacente en los nematodos o la fibra muscular de los artrópodos. Al estimular la liberación de GABA, provoca la parálisis del parásito y, finalmente la muerte. Como los nematodos hepáticos y las tenias no utilizan GABA como transmisor nervioso periférico, la IVM es ineficaz contra estos parásitos.³¹

Por lo general, los mamíferos no se ven afectados porque carecen de canales de cloruro activados por el glutamato y existe una menor afinidad por otros canales de cloruro. Debido a que estos fármacos normalmente no penetran la barrera hematoencefálica, los canales activados por GABA en

el SNC de los mamíferos no se ven afectados. También es activa contra parásitos intestinales, ácaros, microfiliarias del gusano del corazón y larvas en desarrollo.³²

1.2.2.4. Farmacocinética de la IVM

Las propiedades farmacocinéticas de los fármacos están íntimamente relacionadas con su eficacia farmacológica. La cinética de la IVM se caracteriza, en términos generales, por un lento proceso de absorción, amplia distribución en el organismo, bajo metabolismo y lenta excreción. La cinética varía según la vía de administración, la formulación, especie animal, condición corporal, edad y estado fisiológico, todo lo cual contribuye a las diferencias en la eficacia del fármaco. La caracterización de la cinética de la IVM se puede utilizar para predecir y optimizar el valor de los efectos parasiticidas y diseñar programas para el control de parásitos.³³

Se distribuye extensamente en diferentes tejidos, siendo relevante la distribución en el tejido adiposo que actúa como depósito del fármaco. Se excreta en concentraciones elevadas en la bilis de ovinos y bovinos, lo cual explica las altas concentraciones detectadas en el contenido duodenal e ileal, las que posteriormente son eliminadas de la materia fecal. También una importante proporción del fármaco puede eliminarse por leche en animales en lactancia. Cualquiera sea la ruta de administración, más del

98% de la dosis de IVM es excretada en las heces, mientras que el remanente se elimina por la orina y la leche.³⁴

En animales de estómago simple, la IVM se absorbe hasta un 95% después de la administración oral. Los rumiantes solo absorben 1/4 – 1/3 de una dosis debido a la inactivación del fármaco en el rumen. Si bien existe una mayor biodisponibilidad después de la administración SC, la absorción después de la dosificación oral es más rápida que la SC. Se distribuye bien en la gran mayoría de tejidos, pero no penetra fácilmente en el líquido cefalorraquídeo, lo que minimiza su toxicidad. Tiene una prolongada vida media terminal en la mayoría de las especies.²⁹

Se metaboliza en el hígado a través de las vías oxidativas y se excreta principalmente en las heces. Menos del 5% del fármaco (como compuesto madre o como metabolitos) se excreta en la orina.²⁹

En los seres humanos, en cuestión de 4 a 5 horas después de la ingestión de IVM se alcanzan sus concentraciones plasmáticas máximas. En la orina humana casi no se detecta en su forma original o conjugada. En los estudios en ratones transgénicos que no poseen la bomba de expulsión de la glucoproteína P se advirtió neurotoxicidad, lo que indicó que dicho transportador del fármaco, situado en el endotelio de los vasos finos del encéfalo, reduce la penetración de la IVM en el SNC; y junto a la afinidad relativamente inferior del fármaco por los receptores en SNC de mamíferos, podría explicar los pocos efectos adversos y la inocuidad en seres humanos a nivel nervioso.³⁵

1.2.2.5. Contraindicaciones de la IVM

La IVM se considera segura durante el embarazo, los estudios reproductivos realizados en perros, caballos, ganado y cerdos no han demostrado efectos adversos en los fetos. El rendimiento reproductivo en animales machos aparentemente tampoco se altera.³²

Cuando se administran por vía IV ocasionan muerte súbita por reacción anafiláctica. Sin embargo, son seguras cuando se administran por VO en forma de pasta o se inyectan por vía IM, aun en animales jóvenes. No se recomienda su administración en potros menores de 4 meses de edad. Al administrar 10,6 veces la dosis recomendada en un neonato de 16 horas de edad, se observó incoordinación, presión de la cabeza contra objetos, depresión, ruidos intestinales aumentados, diarrea e hipoproteinemia por probable falla en la transferencia pasiva de inmunoglobulinas. El tratamiento es sintomático y el animal puede tardar en restablecerse hasta tres días.³⁶

1.2.2.6. Toxicidad de la IVM

El diagnóstico de la intoxicación por IVM se basa en la historia de exposición a un producto que contenga IVM, los signos clínicos y los residuos analizados en distintos órganos o tejidos corporales. Este compuesto se detecta mediante HPLC-UV. El contenido gastrointestinal,

hígado, grasa y heces son comúnmente las muestras escogidas para analizar la presencia de residuos de IVM.³⁵

La intoxicación aguda se caracteriza por signos de neurotoxicidad, los cuales incluyen midriasis, depresión, temores, ataxia, estupores, vómitos, salivación y coma. Las convulsiones no están normalmente asociadas a intoxicación por lactonas macrocíclicas. No se ha descrito intoxicación crónica ni efectos en el desarrollo embrionario ni fetal en estudios con vacas, ovejas, yeguas y perras de raza Beagle.³⁷

No existe antídoto específico para tratar pacientes intoxicados con IVM. En caso de existir sobredosis se induce a la emesis, siempre y cuando haya sido ingerido por vía oral y máximo dos horas antes. Además, se recomiendan dosis repetitivas de carbón activado junto con un catártico, debido a la que la mayoría del fármaco se excreta intacto en las heces. Se recomienda tratamiento de soporte adecuado que incluye fluidoterapia con suplementación de electrolitos, soporte nutricional, manejo de enfermería para evitar por ejemplo úlceras por decúbito, monitoreo de gases en sangre arterial por depresión del centro respiratorio. Adicionalmente, se pueden suministrar lípidos intravenosos, siendo beneficioso en intoxicaciones por fármacos liposolubles como lactonas macrocíclicas. Este resultado positivo se podría explicar debido a que la IVM al ser altamente lipofílica, se uniría a los lípidos intravenosos, facilitando su excreción. Pese a esto, existen casos de pacientes intoxicados que no hayan respondido satisfactoriamente.³⁸

1.2.2.7. Posología de la IVM

Para ratones, ratas y cobayos la dosis utilizada es de 200 ug/kg SC o PO cada 7 días durante 3 semanas. Para ácaros *Trixacarus caviae*, una dosis de 500 ug/kg SC, después podemos repetir a los 14 días y 28 días.³¹

1.3. Definición de términos básicos

- Cuy: Un mamífero roedor originario de la cordillera de los andes de Colombia, Ecuador, Perú y Bolivia, donde ha mantenido una estrecha relación con el pueblo preincaico, ya sea como fuente de alimento alto en proteína y bajo en grasa, o como animal asociado a tradiciones que se mantienen hasta la actualidad. Desde el siglo XVI ha tomado popularidad alrededor del mundo como animal de compañía, exhibición y experimentación.²⁰
- Hígado: El hígado y la vesícula biliar son órganos accesorios del sistema digestivo. El hígado es la glándula más grande del cuerpo. Reside justo debajo del diafragma principalmente en la región hipocondriaca y epigástrica derechas, aunque puede extenderse a las regiones hipocondriaca y umbilical izquierdas. El hígado recibe sangre de los intestinos y de la circulación general. La vesícula biliar, que almacena la bilis, es un saco verde muscular de paredes delgadas que se encuentra en la superficie ventral del hígado. La bilis formada en los canalículos biliares se mueve hacia los conductos biliares, que se fusionan para formar el conducto hepático común.³⁴
- Histopatología: Ciencia que se ocupa de la identificación microscópica de las células y de los tejidos. Estructura de los órganos tisulares, incluida la

composición de las células y su organización en los diferentes tejidos corporales. Estudio especializado en los efectos de la enfermedad sobre las estructuras microscópicas, la composición y la función de los tejidos.³⁹

- Ivermectina: La IVM (22,23 – dihidroavermectina B1a) es un análogo semisintético de la IVM B1a (abamectina), un insecticida desarrollado para el cuidado de las cosechas. En la actualidad la IVM se usa de manera generalizada para la erradicación y el tratamiento de cuadros muy diversos causados por nematodos (vermes redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que atacan especies de ganado y animales domésticos.²⁹

CAPÍTULO II

MARCO METODOLÓGICO

2.1. Ubicación geográfica

El presente trabajo de investigación se realizó en el Distrito de Baños del Inca y en el Hospital Regional Docente de Cajamarca. Cuyas características geográficas y meteorológicas son:

• Superficie	3 541 782 km ²
• Altitud	2750
• Latitud	7° 9' 8"
• Longitud	78° 28' 29"
• Temperatura máxima promedio	22,1°C
• Temperatura media anual	14,9°C
• Temperatura mínima promedio	8,2°C
• Precipitación pluvial anual	537mm
• Humedad relativa media anual	64,5%
• Humedad mínima promedio	36,7%
• Humedad máxima promedio	87,7%

2.2. Diseño de la investigación

Tabla 1: Diseño y esquema de investigación

GRUPO	TRATAMIENTO	DÍAS DE APLICACIÓN DEL FÁRMACO	N° ANIMALES
G0	Sin tratamiento	Sin aplicación	5
G1	200 ug/kg/día – SC	25	5
G2	400 ug/kg/día – SC	25	5

La duración se basó en un trabajo realizado por Arise y Malomo¹⁰, quienes administraron IVM durante 15 días. De acuerdo a esto, se propuso administrar 25 días.

2.3. Métodos de la investigación

En el presente trabajo de investigación, se utilizó el método hipotético-deductivo.

Para el cuidado y alimentación de los cuyes en experimentación, este se realizó en Baños del Inca. Y para la administración de la IVM se procedió como indica la tabla 2.

Para la toma de muestras, los cuyes fueron llevados al Laboratorio de Toxicología Veterinaria, donde se realizó el protocolo de necropsia y se procedió a obtener los hígados para luego llevarlos a la realización de los cortes histológicos.

Para los cortes histológicos, las muestras fueron llevadas al Laboratorio de Patología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, utilizando el método de Inclusión en parafina (tabla 3 y 4).

2.4. Población, muestra y unidad de análisis

2.4.1. Población de estudio

La población estuvo constituida por 15 cuyes procedentes del “Criadero El Niño Aparecido” del Distrito de Jesús, los cuales fueron seleccionados una vez destetados.

2.4.2. Muestra o tamaño muestral

El tamaño muestral para el presente trabajo de investigación estuvo representado por 15 animales divididos en tres grupos; grupo control (G0), grupo G1 y grupo G2.

2.4.3. Unidad de análisis

La unidad de análisis estuvo conformada por cada uno de los hígados obtenidos de los cuyes en estudio.

2.5. Técnicas e instrumentos de recopilación de información

2.5.1. Selección de animales y aplicación de IVM

Se seleccionó 15 cuyes procedentes del “Criadero El Niño Aparecido” del Distrito de Jesús”, recién destetados (21 días aproximadamente). Los animales fueron alojados en 3 grupos (5 en cada uno), dentro de jaulas de madera.

Los cuyes recibieron los mejores cuidados desde el inicio del trabajo de investigación. Con respecto a la alimentación, recibieron concentrado (Cuyina) más alfalfa (*Medicago sativa*) y la limpieza de los galpones se realizó 2 veces al día. Al cabo de 40 días, obtuvimos el peso ideal que osciló entre 900 g y 1000 g, desde ese momento se procedió a la aplicación de IVM (**ZEUS® 1% LA**). El grupo control (G0) no se le administró IVM. Mientras que a los grupos G1 y G2 se les administró IVM durante 25 días diariamente de la siguiente manera:

Tabla 2: Administración de IVM

Grupo	N° cuyes	Dosis (ug/kg/día)	Duración (días de aplicación)	Vía administración
G0	5	-	25	-
G1	5	200	25	Subcutáneo
G2	5	400	25	Subcutáneo

2.5.2. Recolección y observación del hígado

Después de los 25 días de aplicación de la IVM, se procedió al sacrificio de los cuyes extrayendo de cada uno solo el hígado; en esta etapa del trabajo se utilizó 15 cuyes: 5 cuyes del grupo control (G0), 5 cuyes del grupo 1 (G1) y 5 cuyes del grupo 2 (G2).

- Para el sacrificio de los animales se utilizó la técnica de la decapitación según el informe de eutanasia de los animales propuesta por AVMA⁴⁰, este método nos permite la obtención de fluidos, tejidos y órganos intactos para nuestra de investigación. Se hizo una sujeción del animal

de forma segura y se expuso la zona del cuello para realizar un corte profundo, teniendo en cuenta el desangramiento completo del animal.

- Luego se ubicó al animal en posición decúbito dorsal. Se realizó una incisión longitudinal por la línea media desde el mentón hasta la sínfisis púbica. Seguidamente se levantó la piel en la mitad de ambos lados, cortando los músculos pectorales, lo que permite apoyar la extremidad anterior en la superficie. Después se separó los músculos mediales de la extremidad posterior desarticulando la cadera y dejando caer la extremidad lateralmente, de esta forma el cuerpo del animal queda estabilizado.
- Para la extracción del hígado, se dividió el diafragma, incluyendo estómago, bazo, intestino delgado y grueso. El hígado se revisó externamente por su cara parietal y visceral, observando los bordes de los lóbulos hepáticos. Luego se procedió a retirar el lóbulo derecho teniendo como referencia a Idowu y colaboradores¹³.
- Las muestras obtenidas se depositaron en frascos de plástico con un fijador de formol tamponado (bufferado neutro). Esta solución consta de formol puro (formaldehído 37 - 40%), agua destilada, fosfato de sodio monobásico y fosfato de sodio dibásico. Para luego ser transportadas al laboratorio de patología.

2.5.3. Cortes histológicos del hígado

Para la realización de los cortes histológicos se utilizó el método de inclusión en parafina, esta técnica fue realizada con el protocolo que se utiliza en el Laboratorio de Patología del Hospital Regional Docente de Cajamarca según Bruce-Gregorios y Faldas⁴¹, que comprende de las siguientes etapas:

- **Proceso de fijación:** Una vez obtenido las muestras de hígado, estas permanecieron con un fijador de formol tamponado (bufferado neutro), hasta que el tejido se encuentre fijado homogéneamente, no presente tejido vivo, cambie de color y presente una textura dura para facilitar el corte. Obtenidas estas características fisicoquímicas, se procedió al análisis macroscópico, en el cual observamos la muestra y realizamos un corte para obtener una porción más específica para la realizar el taco de parafina. Se realizó un lavado de 2 minutos con agua para eliminar algunos restos de tejido que no sean necesarios. Y por último la muestra obtenida fueron llevada hacia un cassette o molde de plástico para inclusión de tejidos en parafina.
- **Proceso de inclusión:** Todas las muestras se colocaron en un molde para inclusión de tejidos con su respectiva etiqueta. Se utilizó un procesador de tejidos carrusel, con el cual utilizamos una serie de soluciones de la siguiente manera:

Tabla 3: Proceso de deshidratación, aclaración e impregnación.

SOLUCIÓN	TIEMPO/ HORAS	FASES
FORMOL	1	DESHIDRATACIÓN
FORMOL	1	
ALCOHOL 72°	1	
ALCOHOL 96°	1	
ALCOHOL 96°	1	
ETANOL	2	
ETANOL	2	
ETANOL	2	
NEO CLEAR*	2	
NEO CLEAR*	2	
PARAFINA	2	IMPREGNACIÓN
PARAFINA	2	

Fuente: Laboratorio de Patología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

- **Confección de tacos de parafina:** Las muestras que permanecieron en parafina son colocadas en moldes metálicos para confeccionar los tacos de parafina. Mediante el uso de un equipo de inclusión en parafina colocamos la cantidad necesaria de parafina. Luego la dejamos reposar por un tiempo de 40 minutos. Para mejorar la etapa de endurecimiento y enfriamiento los tacos fueron colocados por 30 minutos en refrigeración.
- **Obtención de cortes:** Luego del proceso de endurecimiento de los tacos de parafina fueron llevadas al micrótopo de rotación para obtener los cortes de tejido, el corte se realizó a un espesor de 2 micras. Los cortes se colocaron en una solución para hidratar el tejido (agua destilada y etanol 1:1) por un tiempo

de 10 segundos. De inmediato se llevó al flotador de tejidos (baño maría) a 40°C para después montarlas en láminas portaobjetos. Finalmente, las láminas fueron expuestas a una desparafinación física mediante el uso de una estufa eléctrica por 30 minutos.

- **Proceso de coloración (hematoxilina - eosina):** Todas las muestras se llevaron a una canastilla de tinción. El proceso de coloración se realizó de la siguiente manera:

Tabla 4: Tiempo de coloración hematoxilina – eosina.

TIEMPO	SOLUCIÓN
10 minutos	NEO CLEAR
5 minutos	NEO CLEAR
1 minuto	ETHANOL
1 minuto	ETHANOL
3 minutos	ALCOHOL CORRIENTE
5 segundos	LAVADO EN AGUA
1 minuto	HEMATOXILINA
5 segundos	LAVADO EN AGUA
5 segundos	INMERSIÓN EN CARBONATO DE LITIO
5 segundos	LAVADO EN AGUA
1 minuto	EOSINA
2 minutos	ALCOHOL CORRIENTE
1 minuto	ALCOHOL CORRIENTE
2 minutos	ETHANOL
2 minutos	ETHANOL
2 minutos	NEO CLEAR
2 minutos	NEO CLEAR

Fuente: Laboratorio de Patología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

- **Montaje de láminas:** Por último, se realizó el montaje con Bálsamo de Canadá por un tiempo de 10 minutos. Luego colocamos una laminilla cubreobjetos, evitando la formación de burbujas de aire.
- **Lectura de los cortes:** Con la ayuda del microscopio óptico se realizó la lectura e interpretación de los cortes histológicos.

2.6. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información

2.6.1. Lectura de muestras histológicas.

Cada una de las láminas histológicas se observaron en microscopio con aumentos de 100X y 400X. La lectura se tomó en cuenta con el siguiente gráfico del ácino hepático; los hepatocitos se describen dispuestos en tres zonas elípticas concéntricas que rodean el eje menor. Zona 1, es la más cercana al eje menor y a la irrigación proveniente de las ramas de la vena porta y arteria hepática, esta zona corresponde a la periferia de los lobulillos clásicos. Zona 3, es la más lejana al eje menor y la más cercana a la vena central, esta zona corresponde al centro del lobulillo clásico que rodea la vena hepática terminal. Zona 2, se encuentra entre las zonas 1 y 3 pero no presenta límites nítidos.⁴²

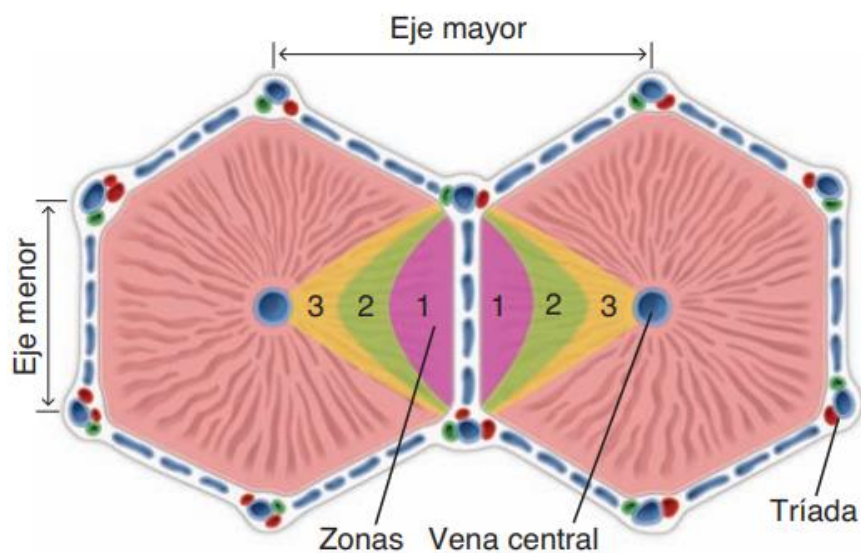


Gráfico del acino hepático: Distribución de las zonas lobulillares.⁴²

2.6.2. Análisis de resultados

Los datos de los hallazgos histopatológicos fueron consignados en una tabla (Anexo 01) y analizados mediante una estadística descriptiva con tablas de frecuencias. Estos resultados se clasificaron según el trabajo de investigación de Kim y colaboradores⁴³, los cuales realizaron una clasificación histológica según el sistema de Laennec:

Leve	Moderado	Severo
------	----------	--------

Así mismo se determinó los tipos de lesiones obtenidas por grupo tratado (G0, G1 y G2).

2.7. Equipos, materiales e insumos

Instrumentos

a) Material de laboratorio

- Microscopio
- Estufa
- Micrótopo de rotación
- Estación de parafina
- Procesador de tejidos carrusel
- Equipo de disección
- Refrigeradora
- Flotador de tejidos
- Platinas metálicas para el procesamiento de tacos de parafina

b) Materiales de la técnica histológica

- Formol
- Alcoholes
- Parafina
- Agua destilada
- Hematoxilina
- Eosina
- Bálsamo de Canadá
- Etanol
- Neo clear
- Cassette de inclusión para Tejidos
- Laminas porta y cubre objetos

c) Materiales de escritorio

- Computadora
- Cámara fotográfica digital
- Bolígrafos
- Cuaderno de apuntes

CAPÍTULO III

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Presentación de resultados

Tabla 5: Número de alteraciones microscópicas en cuyes tratados con IVM durante 25 días.

GRUPOS	GRADO DE LESIONES	NÚMERO DE LESIONES	PORCENTAJE DE LESIONES %
Control (G0)	-	-	-
Grupo 1 (G1)	Moderado	2	28,6
	Leve	5	71,4
Grupo 2 (G2)	Moderado	2	9,1
	Leve	20	90,9

Para el grado de lesiones se tomó como referencia el trabajo de investigación de Kim y colaboradores⁴³, los cuales utilizaron una clasificación mediante el sistema de puntuación de Laennec. Estos datos se tomaron en cuenta de acuerdo al anexo 01.

En la tabla 5 se observa la cantidad de las lesiones de cada grupo de cobayos que estuvieron en experimentación. En el grupo G1 tratado con 200 ug/kg/día vía SC se evidenció 2 lesiones de grado moderadas 28,6% y 5 lesiones leves 71,4%. Mientras que en el grupo G2 tratado con 400 ug/kg/día vía SC se halló microscópicamente 20 lesiones leves 90,9% y 2 lesiones moderadas 9,1%.

3.1.1. Número de lesiones

El siguiente cuadro nos muestra el tipo de lesiones observadas por grupo, estos datos fueron consignados de acuerdo al Anexo 1.

Tabla 6: Número de lesiones según alteraciones por grupo.

ALTERACIONES	GRUPO CONTROL (G0)	GRUPO 1 (G1)	GRUPO 2 (G2)
FIBROSIS DEL PARÉNQUIMA	0	0	4
HIPERPLASIA CANALICULAR	0	2	5
CONGESTION CENTROLOBULILLAR	0	5	5
HEMORRAGIA FOCAL	0	0	2
EDEMA	0	0	2
POLIMORFONUCLEARES Y MONONUCLEARES	0	0	4

En la tabla 6 en el grupo G1 (200 ug/kg/día) se encontró microscópicamente hiperplasia canalicular y congestión centrolobulillar. Mientras que, en el grupo G2 (400 ug/kg/día) microscópicamente se pudo hallar hiperplasia canalicular, congestión centrolobulillar, fibrosis, hemorragia focal, edema, presencia de células polimorfonucleares y mononucleares.

3.1.2. Registro fotográfico de lesiones halladas microscópicamente.

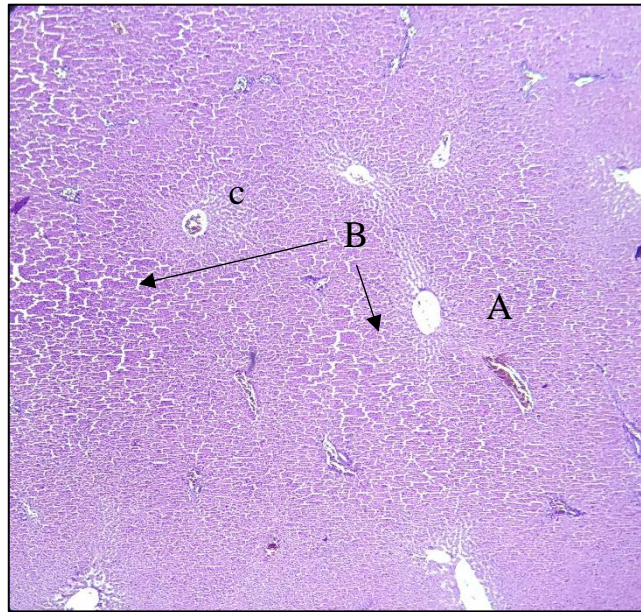


Fig 01: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo control.

(A) Vena central. (B) Sinusoides hepáticas. (C) vasos hepáticos.

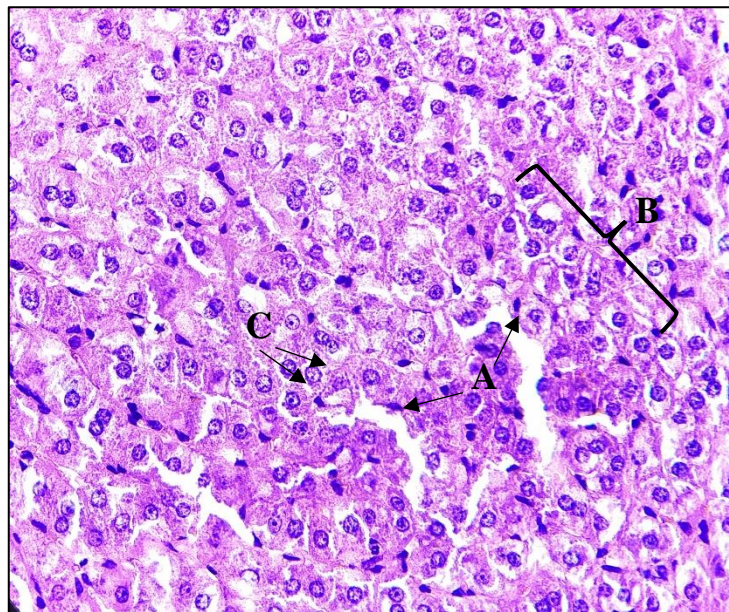


Fig 02: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo control.

(A) Sinusoides hepáticas. (B) Laminilla hepática o cordón hepático. (C) Células hepáticas, hepatocitos.

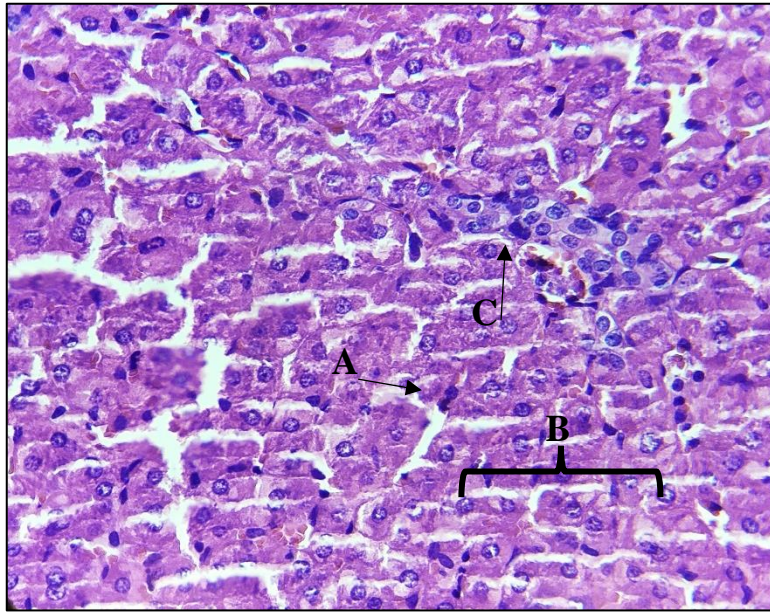


Fig 03: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo control
 (A) Sinusoides hepáticos. (B) Laminilla hepática o cordón hepático. (C) Células hepáticas, hepatocitos.

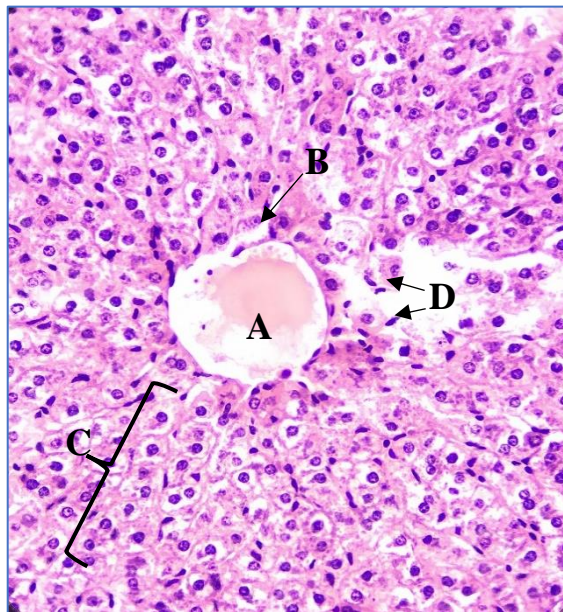


Fig 04: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Congestión.
 (A) Vena central. (B) Sinusoides hepáticas. (C) Laminillas hepáticas. (D) Células fagocitarias – Células de Kupffer.

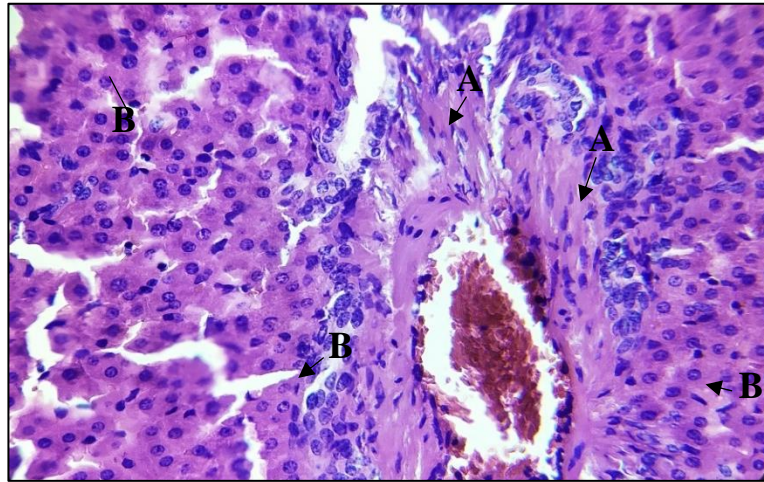


Fig 05: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Congestión.

(A) Células de Kupffer. (B) Hepatocitos.

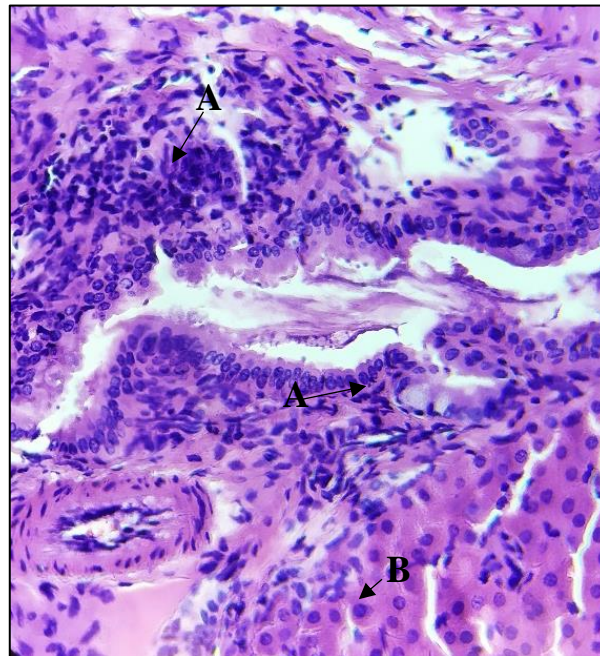


Fig 06: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Congestión.

(A) Células de Kupffer. (B) Hepatocitos.

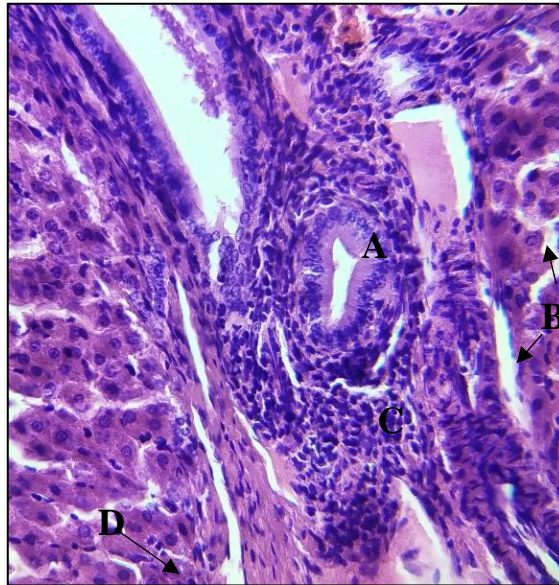


Fig 07: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Hiperplasia.
(A) Conducto biliar. (B) Sinusoides hepáticos. (C) Células Kupffer. (D) Hepatocitos.

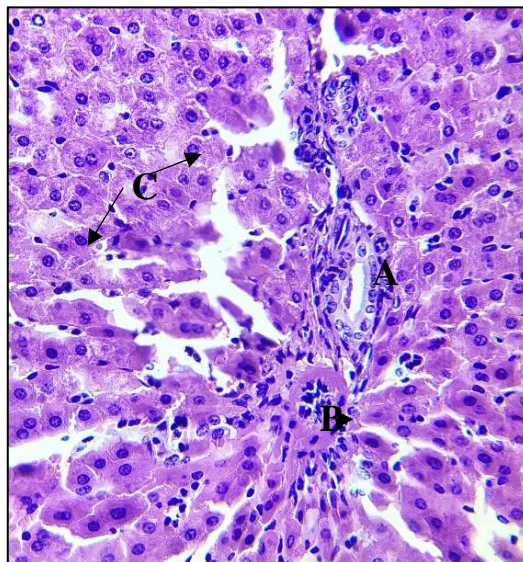


Fig 08: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Hiperplasia.
(A) Conducto biliar. (B) Células Kupffer. (C) Hepatocitos.

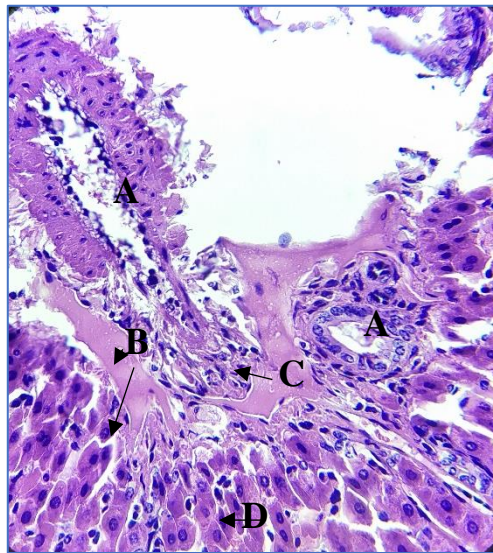


Fig 09: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G1: Hiperplasia.
(A) Conducto biliar. (B) Sinusoides hepáticos. (C) Células Kupffer. (D) hepatocitos.

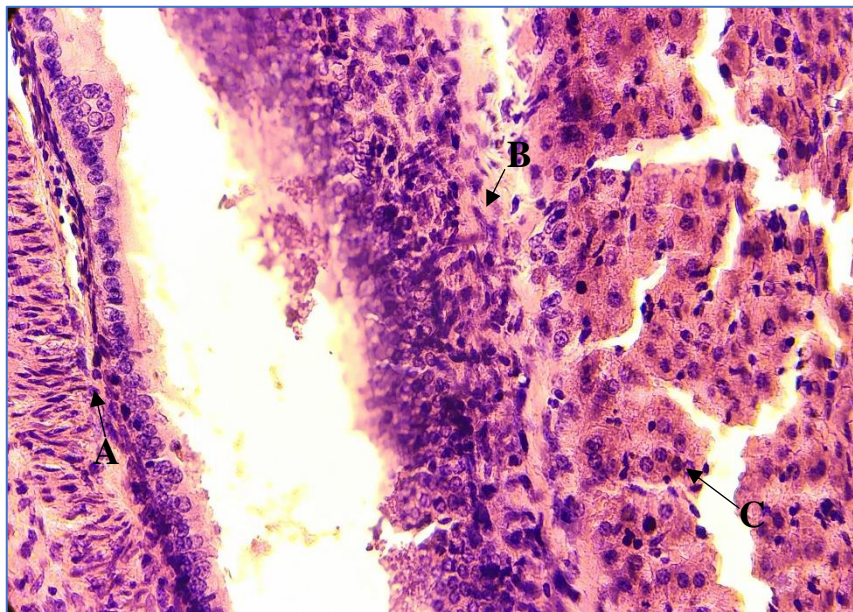


Fig 10: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G2. Fibrosis.
A) Fibroblastos. (B) Células de Kupffer. (C) Hepatocitos.

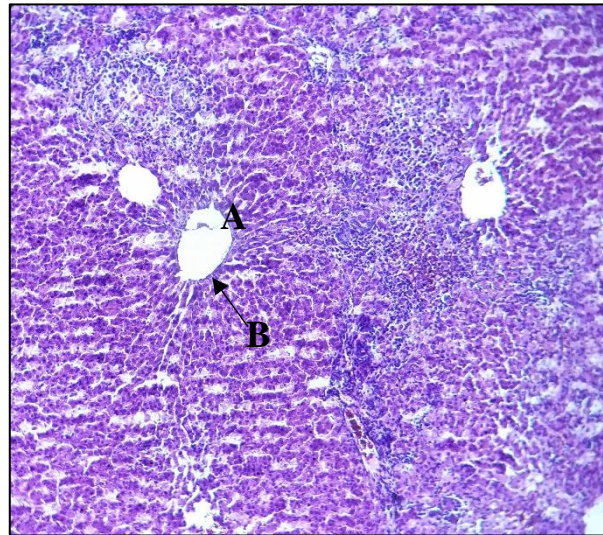


Fig 11: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2: Congestión.
(A) Vena central. (B) Sinusoides hepáticos.

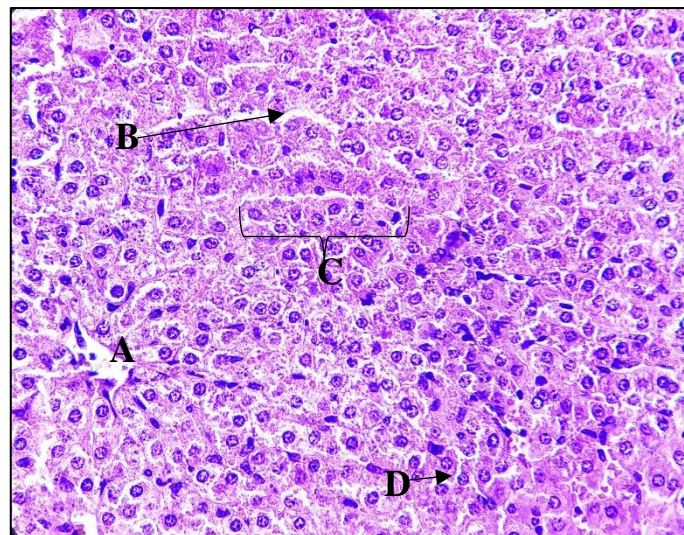


Fig 12: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2: Congestión.
(A) Vena central. (B) Sinusoides hepáticos. (C) Cordones hepáticos. (D) Hepatocitos.

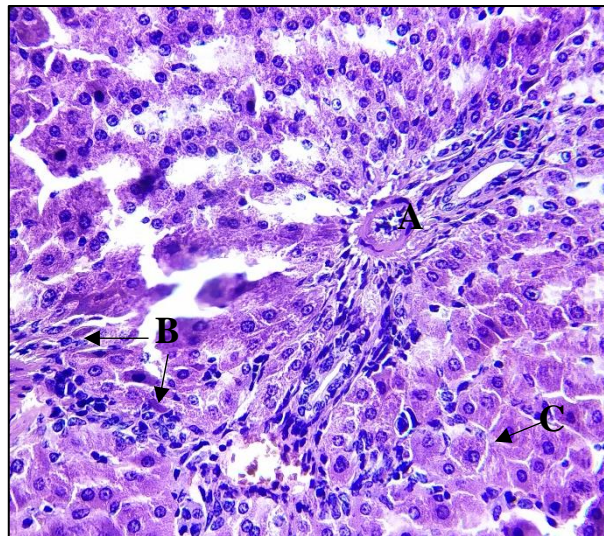


Fig 13: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2: Hiperplasia.
(A) Conducto biliar. (B) Células Kupffer. (C) hepatocitos.

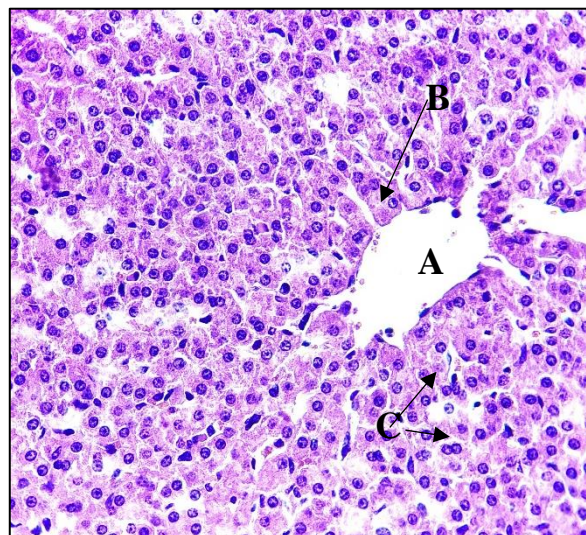


Fig 14: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2.
(A) Vena central. (B) Sinusoides. (C) Hepatocitos.

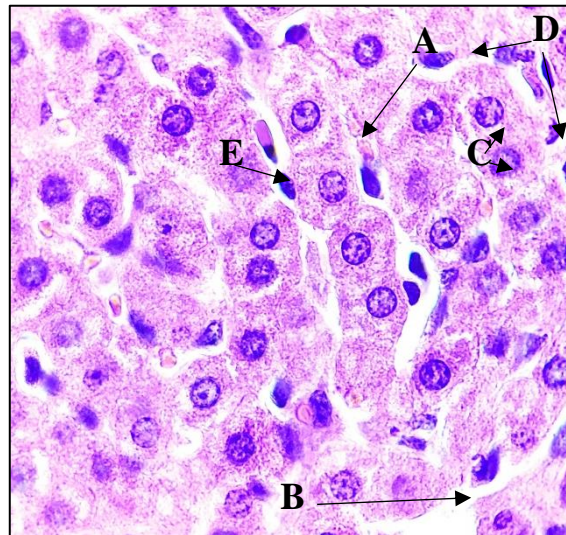


Fig 15: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G2.

(A) Cordón hepático. (B) Sinusoides. (C) Hepatocitos. (D) Células de Kupffer. (E) Células cebadas.

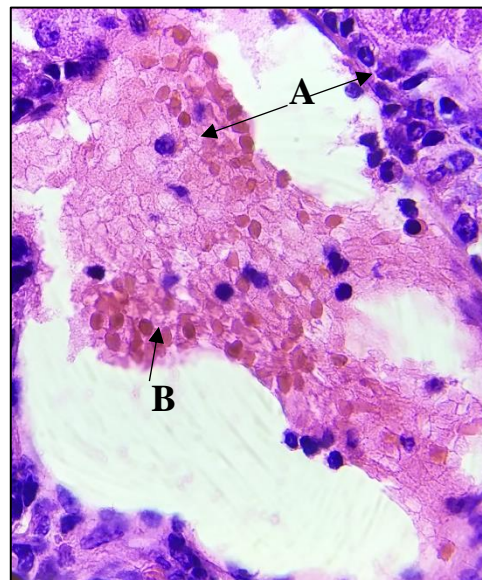


Fig 16: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G2: Hemorragia focal. (A) Hepatocitos. (B) Eritrocitos.

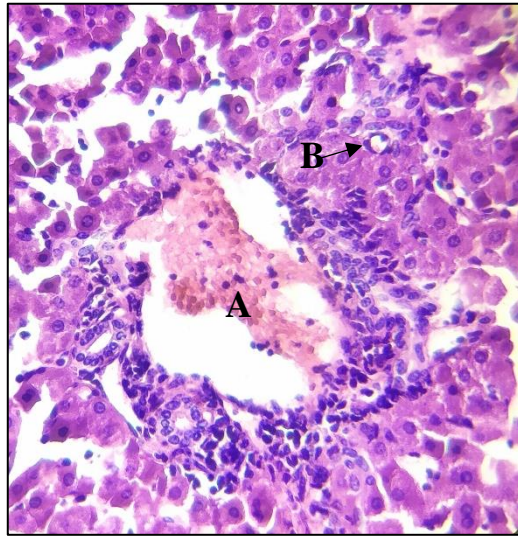


Fig 17: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G2: Hemorragia focal. (A) Vena central. (B) Eritrocitos.

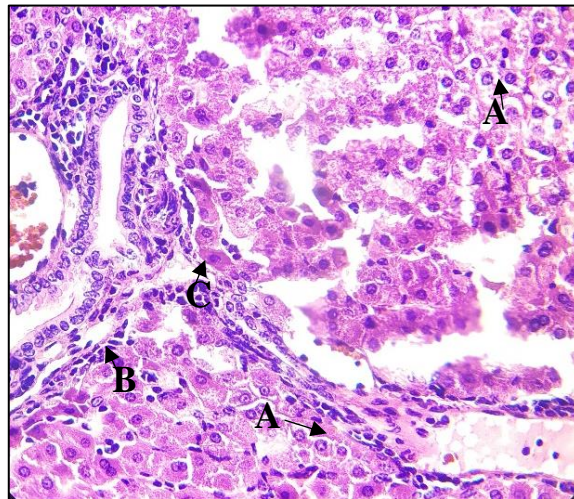


Fig 18: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2: Fibrosis. (A) Hepatocitos. (B) Fibroblastos. (C) Sinusoides.

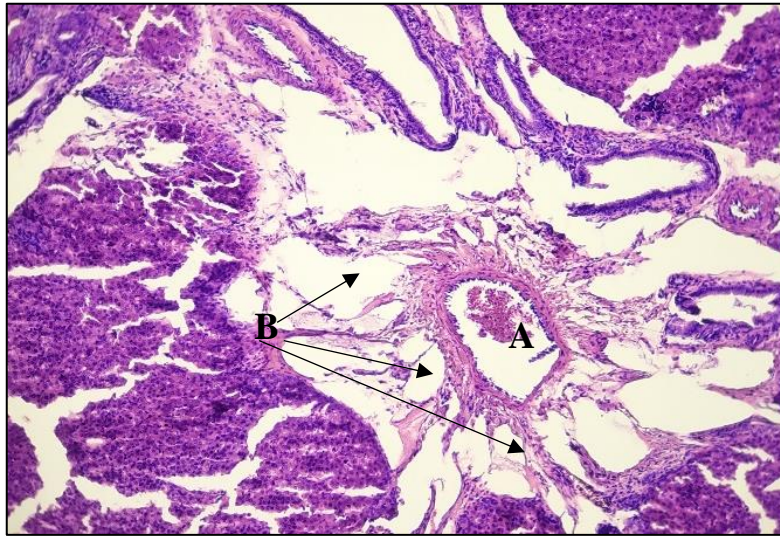


Fig 19: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 100) - Grupo G2: Edema.

(A) Vena central. (B) Presencia de líquido.

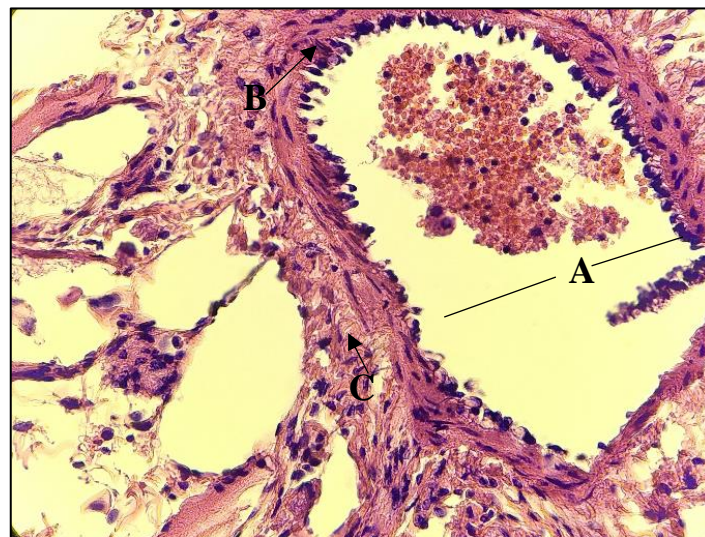


Fig 20: Tejido hepático de hígado de cuy (H&E X 400) - Grupo G2: Edema.

(A) Vena central. (B) Fibroblastos. (C) Células de Kupffer.

3.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados

En la tabla 5 se puede observar 3 grupos de experimentación. En el grupo control (G0) no se observaron lesiones debido a que no se administró ningún fármaco. En el grupo G1 se encontraron mayor número de lesiones de grado Leve 71,4% (5/7). Igualmente, en el grupo 2 el cual se encontró mayor numero lesiones de grado Leve 90,9% (20/22). Dichos resultados coinciden con el trabajo de investigación de Celis y colaboradores⁷ quienes trabajaron con muestras de hígado en bovinos evidenciando cambios histopatológicos leves y moderados.

En la tabla 6 se puede observar todas las lesiones que se hallaron microscópicamente. Dentro de ellas están; congestión centrolobulillar, hiperplasia canalicular, fibrosis del parénquima, hemorragia focal, edema, células polimorfonucleares y células mononucleares.

El trabajo de investigación de Merchán y Alarcón⁸, los cuales trabajaron con hígado de bovinos, coincide en la presencia de lesiones como congestión centrolobulillar, fibrosis del parénquima, edema y hemorragia focal, además se evidenció vacuolización y apoptosis.

Idowu y colaboradores¹³, en su estudio analizaron muestras de hígado en ratas de laboratorio utilizando tratamientos con albendazol, arteméter-lumefantrina e IVM; las lesiones fueron distintas, revelando necrosis hepatocelular, hiperplasia de células de Kupffer, cambios de vacuolares en los hepatocitos, adelgazamiento del cordón hepático y congestión de las sinusoides por células inflamatorias.

Abd-Elhady y Abou-Elghar¹⁴, evaluaron el efecto de la abamectina en ratas albinas administrando por vía oral una suspensión en aceite de maíz, las lesiones obtenidas fueron cambios degenerativos de los hepatocitos, congestión y necrosis difusa. Existen diferencias con los autores anteriormente mencionados, posiblemente al uso de diferentes dosis y especies utilizadas, que en su metabolismo pueden afectar el hígado de distinta manera.

3.3. Contrastación de hipótesis

De acuerdo a la hipótesis general, la ivermectina produce alteraciones histopatológicas en el hígado de los cuyes (*Cavia porcellus*); se confirma que la IVM si produce alteraciones histopatológicas en hígado del cuy, utilizando 2 diferentes dosis, para el grupo G1 se trató con 200 ug/kg/día vía SC y en el grupo G2 se trabajó con 400 ug/kg/día vía SC, durante 25 días.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIONES

Al finalizar el presente trabajo de investigación se concluye que:

1. Las lesiones que se observaron microscópicamente en el Grupo G1 fueron de tipo Leve 71,4% (5/7) y Moderado 28,6% (2/7). Mientras que Grupo G2, se evidencio lesiones de tipo Leve en 90,9% (20/22) y Moderado 9,1% (2/22). De esta manera tenemos mayor cantidad de lesiones en el Grupo G2 el cual se administró una mayor dosis de IVM.

2. En el Grupo G1 (200 ug/kg/día durante 25 días) las lesiones observadas microscópicamente fueron hiperplasia canalicular y congestión centrolobulillar. En el Grupo G2 (400 ug/kg/día durante 25 días) las lesiones observadas microscópicamente fueron hiperplasia canalicular, congestión centrolobulillar, fibrosis del parénquima, edema, hemorragia focal y presencia de células polimorfonucleares y mononucleares.

CAPÍTULO V

SUGERENCIA

- Para un futuro trabajo de experimentación, se podría añadir parámetros bioquímicos, para medir las concentraciones de varias sustancias químicas que se podrían encontrar a nivel sanguíneo. Además, se podría medir residuos de IVM para confirmar que las lesiones obtenidas en este trabajo de investigación hayan sido resultado de la aplicación de dicho fármaco.

REFERENCIAS

1. INIA. Manual de crianza de cuyes. Instituto Nacional de Innovación Agraria - INIA. 2020
2. INEI: Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Nacional Agropecuaria 2017 - Principales resultados, pequeñas, medianas y grandes unidades agropecuarias (ENA). Crianza (ganado y aves) / (población pecuaria y aves); 2017; pp. 40–46
3. Salman M., Abbas R.Z., Mehmood K., Hussain R., Shah S., Faheem M., Zaheer T., Abbas A., Morales B., Aneva I., Martinez J. Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals*. 2022 Mar 9;15(3):332.
4. Ashour D.S. Ivermectin: From theory to clinical application. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2019 Aug;54(2):134–42.
5. Popp M., Reis S., Schießer S., Hausinger R.I., Stegemann M., Metzendorf M.I., Kranke P., Meybohm P., Skoetz N. Ivermectin for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022 Jun 21;2022(6).
6. Arévalo-Ipanaque J.M., Muñoz Garay D.C., Lévano Bautista F.A., Dagnino Guzmán F.P. Creencias de la capacidad preventiva de la Ivermectina para COVID-19 en personas de una zona rural. *Revista Ciencia y Arte de Enfermería*. 2020; 5(2):26–30.
7. Celis G.C., Ordóñez, D.R., Cuervo E.S., Garzón R.D., Alarcón C.M., Merchán, L.F. Preliminary study of ivermectin residues in bovine livers in the Bogota Savanna. *Revista Mexicana De Ciencias Pecuarias*. 2020; 11(2). p. 311–325.
8. Merchán Muñoz L.F., Alarcón Caballero E.M. Estudio preliminar del posible impacto de la Ivermectina sobre las alteraciones histopatológicas del parénquima hepático en bovinos en una planta de beneficio de la Sabana de Bogotá [Tesis de pregrado]. Bogotá: Universidad de Ciencias Aplicadas y ambientales; 2017. Disponible en: <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/839>
9. Varó I., Rigos G., Navarro J.C., del Ramo J., Calduch-Giner J., Hernández A., Pertusa J., Torreblanca A. Effect of ivermectin on the liver of gilthead sea bream *Sparus aurata*: a proteomic approach. *Chemosphere*. 2010; 80(5):570–577
10. Arise R., Malomo S.O. Effects of ivermectin and albendazole on some liver and kidney function indices in rats. *African Journal of Biochemistry Research*. 2009. 3(5). p. 190–197.

11. Muñoz Canales G.A. Estudio farmacocinético de ivermectina administrada vía oral en perros adultos. [Internet]. 2013; Disponible en: <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/131628>
12. Albariqi A.H., Wang Y., Chang R.Y., Quan D.H., Wang X.K., Drago J., Britton W.J., Chan H.K. Pharmacokinetics and safety of inhaled ivermectin in mice as a potential COVID-19 treatment. *International Journal of Pharmaceutics*. 2002;619: 121688
13. Idowu E.T., Alimba C.G., Olowu E.A., Otubanjo A.O. Artemether-Lumefantrine treatment combined with albendazole and ivermectin induced genotoxicity and hepatotoxicity through oxidative stress in Wistar rats. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2015; 2(2):110–119.
14. Abd-Elhady H.K., Abou-Elghar G.E. Abamectin Induced Biochemical and Histopathological Changes in the Albino Rat, *Rattus Norvegicus*. *Journal of Plant Protection Research*. 2013;53(3):263–70.
15. Rengifo P.G. Efecto de la ivermectina y del barbasco (*Lonchocarpus nicou*) en el tratamiento de pulicosis inducida en ratones de laboratorio. Universidad Nacional Hermilio Valdizán [Internet]. 2017; Disponible en: <https://repositorio.unheval.edu.pe/handle/20.500.13080/1377>
16. Cárdenas E., Shiva C., Hinojosa E., León D., Falcón N. Residuos de ivermectina en tejido hepático de alpacas (*Vicugna pacos*) en un matadero de Arequipa - Perú, 2019. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. 2021;32(3).
17. Becerra T.M. Eficacia de Fenbendazol, Oxfendazol e Ivermectina en el control de nematodos en cuyes (*Cavia porcellus*) de la Estación Experimental Baños del Inca - Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA) Cajamarca. [Internet]. 2020; Disponible en: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/3963>
18. Mantilla C.W. Eficacia de tres principios activos nematocidas e identificación de géneros de nematodos estrongilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo turba, caserío Río Seco, provincia San Marcos, 2017. Universidad Nacional de Cajamarca. [Internet]. 2017. Disponible en: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/20.500.14074/1152>
19. Luna V.D., Dennis P. El uso y la importancia del cuy en las sociedades andinas a partir de las evidencias en la provincia de Huaral. Repositorio de Tesis - UNMSM [Internet]. 2020; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12672/15684>
20. Avilés D.F., Martínez M.A.M., Landí V., Bermejo J.V.D. El cuy (*Cavia porcellus*): un recurso andino de interés agroalimentario. *Animal Genetic Resources*. 2014;(55):87–91.

21. Marín P.G., Martín R.O., González J.S. Atlas de anatomía de animales exóticos. Barcelona: Masson; 2004. p. 194-204.
22. Hargaden M., Singer L. Anatomy, Physiology, and Behavior. In: The Laboratory Rabbit, Guinea Pig, Hamster, and Other Rodents. Boston: Elsevier Academic Press; 2012. p. 575–602.
23. García S.A. Fisiología veterinaria. Madrid Editorial Tébar Flores; 2018. p. 684-696.
24. Patel M., Taskar K.S., Zamek-Gliszczyński M.J. Importance of Hepatic Transporters in Clinical Disposition of Drugs and Their Metabolites. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2016; 56: 23–39.
25. Barrett K.E., Barman S.M., Boitano S., Brooks H. Transport & Metabolic Functions of the Liver. In: Ganong's Review of Medical Physiology, 25th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2016.
26. Rosas C.C., Vásquez P.B., Del Sol M. Histological and Histochemical Description of the Liver of the Guinea Pig (*Cavia porcellus*). *International Journal of Morphology*. 2010; 28(1): 151–156.
27. El-Saber B.G., Alqahtani A., Ilesanmi O.B., Saati A.A., El-Mleeh A., Hetta H.F., Magdy A.B. Avermectin Derivatives, Pharmacokinetics, Therapeutic and Toxic Dosages, Mechanism of Action, and Their Biological Effects. *Pharmaceuticals*. 2020 Aug 17;13(8):196.
28. Crump A. Ivermectin: enigmatic multifaceted “wonder” drug continues to surprise and exceed expectations. *The Journal of Antibiotics*. 2017 feb 15;70(5):495–505.
29. Brunton L., Chabner B., Knollmann B.. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12th. ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana. 2019. p.1454-1459.
30. Botana L.M., Landoni F., Jiménez T. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. McGraw-Hill Interamericana;2002.
31. Plumb D.C. Plumb's Veterinary Drug Handbook. 9th. ed. Minnesota: Wiley Blackwell. 2018. p. 1917-1993.
32. Papich M.G. Saunders handbook of veterinary drugs: small and large animal. 4th. ed. Missouri: Elsevier. 2016. p. 420-425.
33. González C.A., Sahagún A.M., José L.M., Martínez N.F., Vega M.S., Vieitez J.G. The pharmacokinetics and metabolism of ivermectin in domestic animal species. *The Veterinary Journal*. 2009;179(1): 25–37

34. Michael Akers, Denbow M.D. Anatomy and physiology of domestic animals. 2nd ed. Ames, Iowa; Chichester; Oxford: Wiley-Blackwell; 2013
35. García-Blanco M.I.S., Moreno D.H., Rodríguez F.S., López M.P. Empleo de ivermectina como parasiticida en ovino: posibles efectos tóxicos y repercusiones ambientales. *Anales de veterinaria de Murcia*. 2011; (27): 23–32.
36. Sumano H.S., Ocampo L.C. *Farmacología veterinaria*. México: Macgraw-Hill Interamericana, Cop; 2006.
37. González C.A., Fernández M.N., Sahagún P.A., García V.J., José L.M., Tamame M.P., Sierra V.M. Seguridad de la Ivermectina: toxicidad y reacciones adversas en diversas especies de mamíferos. *Revista MVZ Córdoba*. 2010.p. 2127 – 2135
38. Mealey K.L. Therapeutic implications of the MDR-1 gene. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 2004. 27(5). p. 257–264.
39. Mosby. *Diccionario Mosby Pocket de Medicina, Enfermería y Ciencias de la Salud*. 6th ed. Vol. 1. Elsevier; 2010. p.800-803
40. AVMA Panel on Euthanasia. American Veterinary Medical Association. 2000 Report of the AVMA Panel on Euthanasia. *J Am Vet Med Assoc*. 2001 Mar 1;218(5):669-96.
41. Bruce-Gregorios J.H., Faldas M-E. *Histopathologic Techniques*. Independently published; 2017.
42. Ross M.H., Wojciech P. *Histología: texto y atlas: correlación con biología celular y molecular*. 7th ed. Barcelona: Wolters Klumer; 2016.
43. Kim M.Y., Cho M.Y., Baik S.K., Park H.J., Jeon H.K., Im C.K., Won C.S., Kim J.W., Kwon S.O., Eom M.S., Cha S.H., Kim Y.J., Chang S.J., Lee S.S. Histological subclassification of cirrhosis using the Laennec fibrosis scoring system correlates with clinical stage and grade of portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2011 Nov;55(5):1004–9.

ANEXOS

ANEXO 1

Tabla 7: Recopilación de datos de la lectura de las muestras histológicas.

GRUPOS		ALTERACIONES	GRADO DE LESIÓN	
			LEVE	MODERADO
I	A	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	-	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	-	-
		MONONUCLEARES	-	-
	B	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	-	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	-	X
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	-	-
		MONONUCLEARES	-	-
	C	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	-	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	-	X
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	-	-
		MONONUCLEARES	-	-
	D	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	X	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	-	-
		MONONUCLEARES	-	-
E	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-	
	HIPERPLASIA CANALICULAR	X	-	
	CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-	
	HEMORRAGIA FOCAL	-	-	
	EDEMA	-	-	
	POLIMORFONUCLEARES	-	-	
	MONONUCLEARES	-	-	

GRUPOS		ALTERACIONES	GRADO DE LESIÓN	
			LEVE	MODERADO
II	A	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	-	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	X	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	X	-
		MONONUCLEARES	X	-
	B	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	X	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	-	X
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	X	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	X	-
		MONONUCLEARES	X	-
	C	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	X	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	-	X
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	X	-
		EDEMA	-	-
		POLIMORFONUCLEARES	-	-
		MONONUCLEARES	-	-
	D	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	X	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	X	-
		CONGESTION CENTROLOBULILLAR	X	-
		HEMORRAGIA FOCAL	-	-
		EDEMA	X	-
		POLIMORFONUCLEARES	X	-
		MONONUCLEARES	X	-
	E	FIBROSIS DEL PARENQUIMA	X	-
		HIPERPLASIA CANALICULAR	X	-
CONGESTION CENTROLOBULILLAR		X	-	
HEMORRAGIA FOCAL		-	-	
EDEMA		X	-	
POLIMORFONUCLEARES		X	-	
MONONUCLEARES		X	-	

ANEXO 2

Registro fotográfico de la parte experimental del trabajo de investigación



Fig 21: Selección de animales grupo G1.



Fig 22: Selección de animales grupo G2.



Fig 23: Grupo control (G0).



Fig 24: Materiales para la administración de IVM.



Fig 25: Inyectando IVM vía subcutánea a los grupos experimentales.

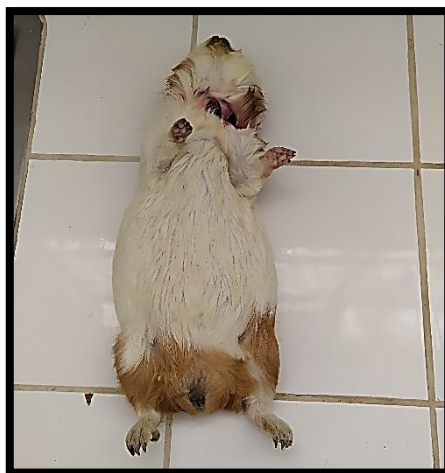


Fig 26: Sacrificio de los grupos G1 y G2 (25 días después).



Fig 27: Extracción de hígado.



Fig 28 y 29: Observación del hígado macroscópicamente. Cara parietal y cara visceral.



Fig 30: Colocación de los hígados en los recipientes de plástico, junto con la solución bufferada.



Fig 31: Etiquetado y envío de muestras hacia el laboratorio.

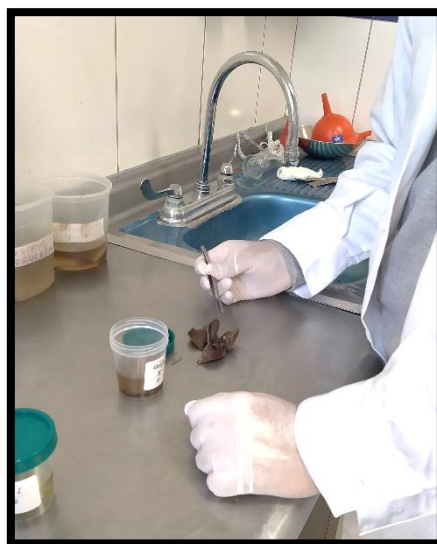


Fig 32: Análisis macroscópico.



Fig 33: Las muestras obtenidas son depositadas en un cassette de plástico para la inclusión de tejidos en parafina.



Fig 34: Procesador de tejidos carrusel. En cada compartimiento se colocó las diferentes soluciones para el proceso deshidratación, aclaración e impregnación (Tabla 3).

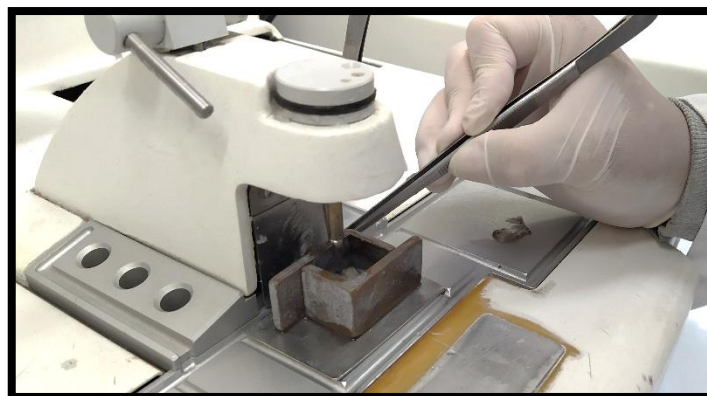


Fig 35: Las muestras fueron colocadas en un molde metálico para luego agregar la parafina líquida y formar los tacos.

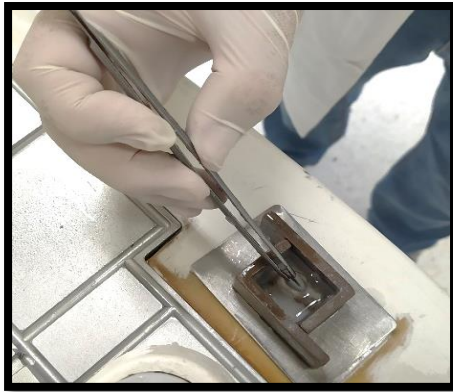


Fig 36: Antes que la parafina se solidifique, las muestras son colocadas en la zona central del molde.

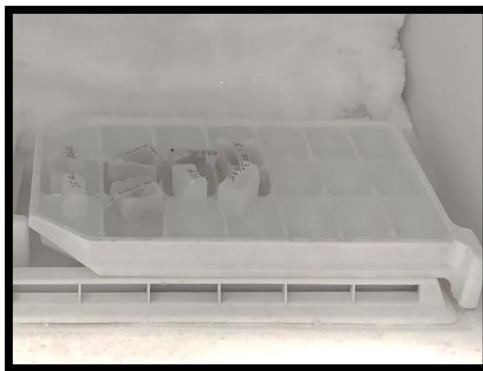


Fig 37: Luego que los tacos de parafina reposaron, fueron llevados a la zona de refrigeración para mejorar la etapa de endurecimiento.

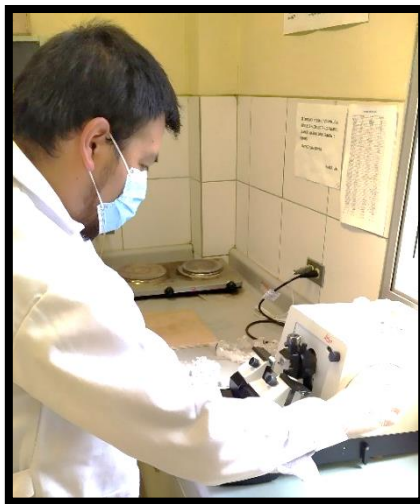


Fig 38: Los tacos de parafina fueron llevados al micrótopo de rotación, para realizar los respectivos cortes.



Fig 39: Los cortes de parafina fueron llevados a una solución para hidratar el tejido.



Fig 40: Se procedió a sacar los cortes de parafina mediante una lámina portaobjetos.

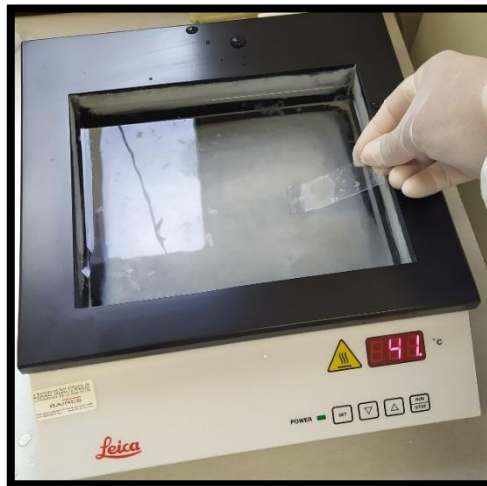


Fig 41: Los cortes de parafina fueron llevados a un flotador de tejidos, y seguidamente montarlas en una lámina portaobjetos.



Fig 42: Finalmente las láminas se expusieron a una desparafinación física mediante el uso de una estufa eléctrica.



Fig 43: Las muestras fueron llevadas al proceso de coloración con hematoxilina – eosina (Tabla 04).



Fig 44: Mediante una canastilla, colocamos las láminas y procedemos a sumergir en las diferentes sustancias (Tabla 04).



Fig 45: Terminado el proceso de coloración, llevamos las láminas al microscopio para realizar la lectura.