

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**

**FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS**  
**Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria**



**Evaluación de la oxiclozanida en el  
control de paramphistomidosis y la  
producción de leche en vacunos**

**TESIS**

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

Presentada por

**Elí Jonathán Terán Huamán**

Asesores

**Dr. Juan de Dios Rojas Moncada**

**Dr. José Elías Rafael Bautista**

**Cajamarca - Perú**  
**2025**

**CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD**

1. **Investigador:** Elí Jonathán Terán Huamán  
**DNI:** 70047151  
**Escuela Profesional:** Medicina Veterinaria
2. **Asesores:** Dr. Juan de Dios Rojas Moncada y Dr. José Elías Rafael Bautista
3. **Facultad:** Ciencias Veterinarias
4. **Grado académico o título profesional:** Título Profesional
5. **Tipo de Investigación:** Tesis
6. **Título de Trabajo de Investigación:** "Evaluación de la oxiclozanida en el control de paramphistomidosis y la producción de leche en vacunos"
7. **Fecha de Evaluación:** 04 de febrero del 2025
8. **Software Anti plagio:** Turnitin
9. **Porcentaje de Informe de Similitud:** 5 %
10. **Código Documento:** oid: 3117:426464859
11. **Resultado de la Evaluación de Similitud:** Aprobado



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 diez horas del día treinta de enero del dos mil veinticinco, 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: “**EVALUACIÓN DE LA OXICLOZANIDA EN EL CONTROL DE PARAMPHISTOMIDOSIS Y LA PRODUCCIÓN DE LECHE EN VACUNOS**”, asesorada por los docentes **Dr. Juan de Dios Rojas Moncada** y **Dr. José Elías Rafael Bautista** y presentada por el Bachiller en Medicina Veterinaria: **ELÍ JONATHÁN TERÁN HUAMÁN**.

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 **QUINCE (15)**.

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

  
 Dr. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES  
 PRESIDENTE

  
 Dr. JOSÉ FERNANDO CORONADO LEÓN  
 SECRETARIO

  
 Mg. M.V. CRISANTO JUAN VILLANUEVA DE LA CRUZ  
 VOCAL

  
 Dr. JUAN DE DIOS ROJAS MONCADA  
 ASESOR

  
 Dr. JOSÉ ELÍAS RAFAEL BAUTISTA  
 ASESOR

## DEDICATORIA

*A Dios, por brindarme la fortaleza y no dejar que me rinda día a día. Por siempre guiar cada paso que doy en este largo camino.*

*A mi madre, Marina Huamán Castrejón, por ser una de las personas más importantes en mi vida y haber creído en mí ciegamente. Porque nunca me dejó solo y guiarme correctamente siempre.*

*A mi padre, Manuel Alejandro Terán Bustamante, por enseñarme a hacer las cosas bien, aconsejarme y ser mi mayor ejemplo.*

*A mis hermanos, Erick Terán y Anabel Terán por todo su apoyo brindado.*

***Jonathán***

## AGRADECIMIENTO

*A la Universidad Nacional de Cajamarca, y en especial a la Facultad de Ciencias Veterinarias, por ser la Institución que me ha instruido y formado a lo largo de mi vida profesional.*

*Al Dr. Juan de Dios Rojas Moncada, por su dedicación y paciencia. Sin sus valiosas palabras y correcciones acertadas, no habría podido alcanzar esta tan esperada etapa. Agradezco profundamente su guía y todos sus consejos.*

*Al Dr. José Elías Rafael Bautista, su conocimiento, empatía y paciencia fueron fundamentales en mi recorrido por el desafiante camino de la investigación. Su orientación constante y su firme confianza en mis capacidades me inspiraron a lograr metas que jamás habría imaginado alcanzar.*

*Un sincero agradecimiento a todos mis amigos y compañeros que estuvieron conmigo en este largo y retador camino. Su apoyo, confianza, soporte y cariño han sido invaluable, en especial para Marta Gerold, quien permitió la realización de este trabajo, Gianfranco Espil, José S. Aaron Q. Analí P. y Diana S. Cada uno de ustedes ha contribuido a mi fortaleza y ánimo de una manera u otra. Gracias por ser mi punto de apoyo, mi equipo de aliento y, lo más importante, la familia que yo elegí.*

*Mi agradecimiento también a los docentes de la Facultad de Ciencias Veterinarias en general, por sus conocimientos compartidos durante estos años en la Universidad.*

**Jonathán**

## ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO.....	iii
ÍNDICE DE TABLAS .....	v
RESUMEN .....	vi
ABSTRACT.....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
CAPÍTULO I .....	4
MARCO TEÓRICO.....	4
1.1.    Antecedentes de la investigación .....	4
1.2.    Bases Teóricas .....	7
1.3.    Definición de términos básicos .....	18
CAPÍTULO II.....	20
MARCO METODOLÓGICO .....	20
2.1.    Ubicación Geográfica .....	20
2.2.    Diseño de la Investigación .....	21
2.3.    Métodos de Investigación .....	23
2.4.    Población, muestra y unidad de análisis .....	24
2.5.    Técnicas e instrumentos de recopilación de información .....	25
2.6.    Técnicas para el procesamiento y análisis de la información .....	25
2.7.    Equipos y materiales .....	26
CAPÍTULO III.....	27
RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	27
3.1.    Presentación de Resultados.....	27
3.2.    Análisis, interpretación y discusión de resultados.....	29
3.2.1.  Eficacia de la oxiclozanida .....	29
3.2.2.  Efecto de la oxiclozanida en la producción láctea.....	31
3.3.    Contrastación de hipótesis .....	33

CAPÍTULO IV.....	34
CONCLUSIONES .....	34
CAPÍTULO V.....	35
SUGERENCIAS .....	35
REFERENCIAS.....	36
ANEXOS .....	46

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Eficacia de oxiclozanida en el control de <i>C. microbothrioides</i> en vacas lecheras del fundo El Álamo de Cajamarca . . . . .	27
<b>Tabla 2.</b> Medias de producción de leche en vacas lecheras del grupo control y tratamiento con oxiclozanida del Fundo El Álamo de Cajamarca. . . . .	28



## RESUMEN

Esta investigación tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la oxiclozanida en el control de *Calicophoron microbothrioides* y analizar su impacto en la producción láctea de vacunos del Fundo El Álamo, Cajamarca. Para ello, se seleccionaron 22 vacas positivas a infección natural a *C. microbothrioides*, en periodo de lactancia; las cuales fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos homogéneos de 11 animales cada uno; un grupo control, que no recibió tratamiento, y un grupo experimental, al que se administró oxiclozanida 15% en una dosis única oral de 17 mg/kg. La eficacia del fármaco fue evaluada mediante el test de reducción del conteo de huevos en heces (TRCH) en los días 7, 14, 21 y 28 posteriores al tratamiento, mediante el uso de la técnica de sedimentación natural. Asimismo, se registraron los datos de producción láctea de todos los animales durante una semana previa al tratamiento y a lo largo de las cuatro semanas posteriores. Los resultados indicaron una eficacia de 92,01 % al día 7 post tratamiento, que disminuyó progresivamente a 75,54 % al día 14; 43,31 % al día 21, y 0,74 % al día 28. En cuanto a la producción láctea, no se observaron efectos sobre el promedio de ambos grupos a lo largo del estudio ( $p>0,05$ ). Se concluye que la disminución progresiva en la eficacia de la oxiclozanida a lo largo del estudio evidencia una limitada efectividad del fármaco frente a las formas juveniles de *C. microbothrioides*, además de no presentar efectos sobre la producción de leche en los animales tratados.

**Palabras clave:** *Calicophoron microbothrioides*, vacunos, oxiclozanida, producción.

## ABSTRACT

The objective of this study was to evaluate the efficacy of oxiclozanide in controlling *Calicophoron microbothrioides* and to analyze its impact on dairy production in cattle at El Álamo Farm, Cajamarca. To achieve this, 22 lactating cows naturally infected with *C. microbothrioides* were selected and randomly assigned to two homogeneous groups of 11 animals each: a control group, which received no treatment, and an experimental group, which was administered 15% oxiclozanide in a single oral dose of 17 mg/kg. The drug's efficacy was assessed using the Fecal Egg Count Reduction Test (FECRT) on days 7, 14, 21, and 28 post-treatment, employing the natural sedimentation technique. Additionally, milk production data were recorded for all animals during the week prior to treatment and throughout the four weeks following treatment. The results indicated an efficacy of 92.01% on day 7 post-treatment, which progressively declined to 75.54% on day 14, 43.31% on day 21, and 0.74% on day 28. Regarding milk production, no significant differences were observed between the groups throughout the study ( $p>0,05$ ). It is concluded that the progressive decrease in oxiclozanide efficacy throughout the study demonstrates the drug's limited effectiveness against juvenile forms of *C. microbothrioides*, in addition to having no impact on milk production in treated animals.

**Keywords:** *Calicophoron microbothrioides*, ruminants, antiparasitic, production.

## INTRODUCCIÓN

A nivel nacional, la ganadería es una actividad fundamental para el área rural y seguridad alimentaria del país. Genera empleo y beneficios económicos a 7,6 millones de personas, lo que representa el 40,2% del Valor Bruto de la Producción (VBO) del sector agropecuario, mostrando una tasa de crecimiento de 5,2% por año (1). La provincia de Cajamarca ocupa el primer lugar a nivel nacional en número de vacas en producción lechera con 102 640 animales y una producción láctea de 246 mil toneladas de leche por año (2). Sin embargo, las enfermedades parasitarias como la fasciolosis y paramphistomidosis afectan la producción (3).

La paramphistomidosis es una enfermedad producida por trematodos pertenecientes a la familia Paramphistomidae, que incluye géneros como *Paramphistomum*, *Calicophoron* y *Cotylophoron* (4). Estos parásitos tienen a los rumiantes, como vacunos y ovinos, como sus hospedadores finales, ubicándose en el rumen y retículo de estos animales (5). Estos trematodos poseen dos ventosas que utilizan para adherirse a los órganos y alimentarse de sangre, tejidos y otros fluidos, alterando la función de los órganos a través de su acción mecánica, produciendo cambios histomorfológicos y fisiológicos en la mucosa del rumen, lo que se asocia con una menor eficiencia alimenticia y productividad (6, 7).

La prevalencia de *Calicophoron* se ve favorecida en áreas con altas precipitaciones, en donde el ganado tiene acceso a arroyos o zanjas drenaje, además de la presencia de animales infectados que contribuyan a la transmisión de los parásitos (8). En Cajamarca, el paramphistómido responsable de la enfermedad en rumiantes es

*Calicophoron microbothrioides* (9), con prevalencias reportadas en los últimos años entre 17,9% y 59% (10, 11).

Reconocida la problemática asociada a este parásito y su extensión, se han probado diferentes fármacos para el control de la paramphistomidosis, dentro de ellos, ivermectina, albendazol, closantel, con una efectividad menor del 10%. Otros fármacos probados son la netobimina y el closantel con 26% y 92% de eficacia, respectivamente. Sin embargo, la oxiclozanida ha demostrado una eficacia mayor a 98% (12, 13). Otros estudios también han demostrado que la eficacia de oxiclozanida es mayor al 95% (14, 15), y que además podría mejorar la producción de leche después de la administración del fármaco (16). En Perú, existen escasos informes sobre la eficacia de este fármaco en el control de *C. microbothrioides*. El último estudio publicado mostró una eficacia del 100% al décimo día post dosificación, y del 97,9% al día 30 post dosificación en un fundo del valle de Cajamarca (17).

La presencia de *C. microbothrioides* en la región representa un problema y desafío para el productor de ganado vacuno lechero. Sin embargo, la escasez de informes detallados acerca de la eficacia de oxiclozanida resalta la necesidad de realizar investigaciones específicas en el contexto local. De esta manera, se espera que los resultados obtenidos en este estudio no solo contribuyan al conocimiento científico acerca de la eficacia de la oxiclozanida en el control de la paramphistomosis, sino que también ofrezcan información útil para los ganaderos y Médicos veterinarios de Cajamarca. En tal sentido se plantea el objetivo principal de determinar la eficacia de la oxiclozanida en el control de *C. microbothrioides* y su impacto en la producción láctea de vacunos del Fundo El Álamo de Cajamarca, y los objetivos específicos de determinar la eficacia de la oxiclozanida administrada a una dosis de 17 mg/kg, en el

control de *C. microbothrioides* mediante el test de reducción del conteo de huevos en heces y determinar su efecto en la producción láctea en los vacunos lecheros del Fundo El Álamo de Cajamarca.

## CAPÍTULO I

### MARCO TEÓRICO

#### 1.1. Antecedentes de la investigación

##### 1.1.1. Internacionales

En el año 2013, se realizó una investigación en España con el objetivo de determinar la eficacia antihelmíntica de cuatro principios activos frente a *Calicophoron daubneyi*. Para ello se tomó una muestra de 91 vacas frisonas adultas en periodo de seca, que fueron distribuidas según el producto utilizado: 19 para el tratamiento con albendazol (10 mg/kg), 23 para netobimina (20 mg/kg), 13 para closantel (10 mg/kg), 15 para oxiclozanida (15 mg/kg), y 21 animales sin tratamiento que sirvieron como grupo control. La eficacia antihelmíntica se calculó estimando los valores de reducción del recuento de huevos en heces mediante el método de sedimentación simple. Los resultados mostraron que la reducción de huevos fue de 0 a 27% para albendazol, 0 a 26% para netobimina,  $\geq 92\%$  para closantel (después de la segunda semana post tratamiento) y de 98 a 99% para oxiclozanida (después de una semana post tratamiento) (13).

Otra investigación realizada en Colombia en 2016, se basó en probar la eficacia de formulaciones a base de oxiclozanida e ivermectina sobre vacunos positivos a paramphistomidos. Para ello se tomó una muestra de 36 vacunos, que fueron divididos en cuatro grupos: (a) 10 bovinos desparasitados mediante inyección de 5 mg/kg de oxiclozanida + 200  $\mu\text{g}$  de ivermectina, (b) 6 bovinos desparasitados mediante aplicación oral de 10 mg/kg de oxiclozanida, (c) 11 bovinos

desparasitados mediante aplicación tópica de 20 mg/kg de oxiclozanida + 500 µg de ivermectina, y (c) 9 bovinos sin tratamiento que sirvieron como grupo control. Se tomaron muestras de heces antes y después del tratamiento (días 0, 15 y 30 post tratamiento), y fueron analizadas mediante la técnica de sedimentación de McMaster para determinar el índice de reducción del conteo de huevos en heces (FECR, *Faecal egg count reduction*). El FECR a los 15 días post tratamiento fue de 100% en la administración oral de oxiclozanida, de 17% en la vía inyectable y de 89% en la vía tópica. Sin embargo, a los 30 días el FECR fue de 25% para la vía oral y de 100% para la vía inyectable y tópica; lo que indicaría que la vía oral no elimina las formas inmaduras del trematodo que se encuentra en el rumen (14).

En 2018, se realizó una investigación en Tanzania con el objetivo de determinar la eficacia de varios trematocidas, dentro de los cuales se incluyó oxiclozanida para el control de anfitomas como *Calicophoron microbothrium* en bovinos. Se seleccionaron 10 animales, a los cuales se les administró oxiclozanida a una dosis de 10 mg/kg. Se realizaron análisis coprológicos previos al tratamiento y después de 7, 14 y 28 días. La eficacia se determinó mediante la reducción del conteo de huevos en heces (FECR). Los resultados mostraron que la oxiclozanida resultó eficaz en el control de los anfitomas como *Calicophoron microbothrium* con un FECR de 99% (15).

Entre 2018 y 2019 se realizó un estudio en Reino Unido, cuyo objetivo fue evaluar el impacto de la infección por *Calicophoron daubneyi* en el índice de diarrea, la pérdida de producción y en el bienestar de las novillas lecheras, al tiempo que se evaluaban los impactos del tratamiento de las novillas infectadas

con oxiclozanida. Se incluyeron 209 vaquillas de raza Holstein Frisona provenientes de cuatro granjas lecheras, las cuales se dividieron en dos grupos: un grupo tratamiento y un grupo control. A las vaquillas del grupo tratamiento se les administró una dosis oral de oxiclozanida (Zanil Fluke Drench 34 mg/ml) en tres ocasiones, (i) durante la primera parte de la temporada de pastoreo (mayo de 2018), (ii) cuando los recuentos de huevos en heces agrupados mostraron por primera vez la presencia de infección por duelas del rumen y (iii) en el alojamiento en noviembre de 2018. El tratamiento con oxiclozanida redujo significativamente el conteo de huevos en heces en un 68,2%, lo cual indicaría que la oxiclozanida tiene una eficacia limitada en condiciones normales de pastoreo en Reino Unido (18).

En 2023 un estudio llevado a cabo en República Checa, probó la eficacia de oxiclozanida, albendazol, ivermectina y closantel en 227 vacas infectadas con *Calicophoron daubneyi*. Se seleccionaron 57 del total de vacas infectadas para probar la eficacia de oxiclozanida (10 mg/kg) por vía oral, obteniendo una eficacia del 100% después de 21 días post dosificación. Los mismos animales fueron evaluados seis meses después, observando que el recuento de huevos de *C. daubneyi* y el número de animales infectados se redujeron (12).

### **1.1.2. Nacionales**

Se realizó un estudio en 2012 en Cajamarca, con el objetivo de determinar la eficacia de la oxiclozanida en una dosis de 17 mg/kg para el control de la paramphistomidosis en vacunos. Se determinó la eficacia mediante el test de reducción de conteo de huevos en heces, obteniendo una eficacia de 80,77% después de 8 días de haber aplicado el tratamiento, mientras que la eficacia al



día 16 fue de 86,61%. Se concluyó que la oxiclozanida fue moderadamente eficaz en el tratamiento de paramphistomidosis (19).

En 2018 se desarrolló una investigación en Cajamarca, con el objetivo de determinar la eficacia de la oxiclozanida en el control de *C. microbothrioides* y *F. hepatica* en el valle de Cajamarca. Se administró una dosis única de 17 mg/kg de oxiclozanida por vía oral a 20 bovinos de raza Holstein infectados naturalmente con ambos parásitos. La eficacia fue determinada mediante el test de reducción del conteo de huevos en heces, obteniendo una eficacia de 93% en el control de *C. microbothrioides* (20).

En 2022 se realizó una investigación en el valle de Cajamarca, con el objetivo de determinar la eficacia de la oxiclozanida en el control de *Calicophoron microbothrioides* en vacas lecheras. El fármaco fue administrado en una dosis de 17 mg/kg de peso vivo a 15 vacas Holstein frisona positivas al parásito. Se analizaron las muestras de heces de cada vaca mediante el test de reducción del conteo de huevos en los días 10, 20 y 30 post tratamiento. Los resultados mostraron una eficacia del 100% a los 10 días post tratamiento, 98,96% en el día 20 y 97,92% en el día 30 (17).

## **1.2. Bases Teóricas**

### **1.2.1. Paramphistomidosis**

La paramphistomidosis es una enfermedad producida por trematodos pertenecientes a la familia *Paramphistomidae*, que incluye géneros como *Paramphistomum*, *Calicophoron* y *Cotylophoron* (4). Estos parásitos tienen a los rumiantes, como bovinos y ovinos, como hospedadores definitivos, localizándose en el rumen y retículo de estos

animales (5). El ciclo biológico de estos trematodos involucra al caracol *Galba truncatula* como hospedador intermediario, desempeñando éste un papel crucial en la diseminación de la infección (8). En la región de Cajamarca, se ha identificado a *Calicophoron microbothrioides* como el principal agente etiológico de la paramfistomidosis en bovinos destinados a la producción lechera (9).

#### **1.2.1.1. Clasificación taxonómica**

*Calicophoron microbothrioides* tiene la siguiente clasificación taxonómica (21):

- Phylum : Platyhelminthes
- Clase : Trematoda
- Subclase : Digenea
- Orden : Plagiorchiida
- Suborden : Pronocephalata
- Superfamilia: Paramphistomoidea
- Familia : Paramphistomidae
- Género : *Calicophoron*
- **Especie** : *microbothrioides*

#### **1.2.1.2. Ciclo biológico**

El ciclo biológico inicia cuando el parásito adulto deposita huevos no embrionados hacia el rumen, viajando a través del tracto gastrointestinal y siendo excretado al pasto junto con las heces del huésped definitivo.

Una vez en el medio ambiente, bajo condiciones de temperatura y humedad adecuadas, los huevos embrionan, dando lugar a los miracidios, quienes eclosionan del huevo y viajan en búsqueda de un huésped intermediario adecuado (típicamente *Galba truncatula*). Una vez dentro

del caracol, los parásitos se reproducen asexualmente y se desarrollan a través de tres fases larvarias: esporocistos, redias y cercarias. Estas últimas abandonan el caracol y nadan libremente para enquistarse en la vegetación. Una vez enquistadas, se denominan metacercarias, y permanecen latentes, resistentes a cambios moderados del ambiente, hasta que son ingeridas por el hospedador definitivo. Una vez en el tracto digestivo del rumiante, se desenquistan en el duodeno del intestino delgado, en donde se alimentan de la submucosa intestinal, hasta madurar y migrar hacia el rumen. Ya en el rumen, los parásitos maduros se adhieren firmemente a la pared o papilas ruminales a través de su acetábulo muscular y comenzarán la liberación de huevos hacia el rumen (22). El periodo prepatente es de siete a diez semanas (23).

#### ***1.2.1.3. Morfología***

Los paramphistomidos maduros son parásitos de color rosado, con forma de pera, que miden entre 0,5 y 1 cm de largo. Poseen un intestino bifurcado y ciego con una abertura oral que sobresale hacia el rumen en su extremo anterior más estrecho (24).

Las etapas inmaduras de este parásito son más pequeñas, llegando a medir menos de 1 mm de longitud. Se localizan en el intestino delgado de los rumiantes después de 9 días de ser ingeridos junto con la vegetación. Tiene apariencia de pequeños nódulos asociados a lesiones hemorrágicas en la mucosa intestinal (25, 26). También se ha informado de la presencia de formas inmaduras del parásito de color rojo brillante y de 2 a 3 mm de longitud, con una morfología similar a los parásitos

adultos en el rumen de los animales después de 38 días de la ingestión de pasto infectado (26).

#### **1.2.1.4. Epidemiología**

En Cajamarca, el paramphistómido responsable de la enfermedad en rumiantes es *Calicophoron microbothrioides* (9), con prevalencias reportadas en los últimos años entre 17,9% y 59% (10, 11). Este género también ha sido reportado en diferentes regiones de Europa (27, 31), siendo considerada la especie predominante de *Paramphistomidae* en Europa (32). También ha sido reportada en regiones de África (20, 21), Oceanía (35) y Asia (23, 24).

La prevalencia de *Calicophoron* se ve favorecida en áreas con altas precipitaciones, en donde el ganado tiene acceso a arroyos o zanjas drenaje, además de la presencia de animales infectados que contribuyan a la transmisión de los parásitos (8). De igual modo, los terrenos que presentar pendientes suaves pueden aumentar la probabilidad de infección debido al encharcamiento y aumento del tamaño de los hábitats del hospedador intermediario (38).

La presencia de agua es un factor necesario para que se produzca el enquistamiento de las cercarias, y esto puede variar en escala desde cantidades como el agua producida por el rocío de la mañana, hasta charcos de lluvia temporales, zanjas de drenaje y arroyos permanentes (39). Se ha descrito además, que las cercarias de *Calicophoron daubneyi* tienen un comportamiento positivamente geotáctico, lo que significa que tienden a moverse hacia una mayor fuerza de gravedad, como si

estuvieran buscando una base sólida o un punto de mayor profundidad. De esta manera, las cercarias se distribuyen verticalmente en las secciones inferiores de las plantas, en donde existen condiciones de mayor humedad, mejorando su supervivencia a largo plazo en la vegetación (40). Se sabe también que las metacercarias de esta especie forman agregados de poblaciones para reducir el riesgo de desecación (41). En agua corriente o estancada se pueden formar metacercarias flotantes (42), que desarrollan burbujas de aire en su pared, lo que ayuda a su flotabilidad (39). Estas pueden permanecer en la superficie del agua hasta por 3 meses, siendo arrastradas cuando se encuentran en agua corriente y trasladadas a grandes distancias, extendiendo la infección a nuevas áreas (42).

Las variaciones existentes en el microclima que rodea a la planta, en términos de temperatura y humedad, afectan el metabolismo de las metacercarias y, a su vez, su supervivencia e infectividad (39). El microclima de la planta se altera con las respuestas de crecimiento a las condiciones de luz y temperatura ambientales, lo que ocasiona la caída de las metacercarias adheridas, aumentando el estrés metabólico del parásito (43).

La transmisión de este parásito está ligada a la presencia de *Galba truncatula*, gasterópodo de agua dulce que actúa como hospedador intermediario, dentro del cual se multiplican los parásitos. La eficiencia del ciclo dentro del molusco determina el número de metacercarias producidas y el riesgo asociado de infección en los hospedadores

definitivos. La magnitud de la carga parasitaria en el ganado, que a su vez determina la morbilidad de la infección, está ligada estrechamente al número de metacercarias ingeridas (44).

Dado que *Calicophoron* y *Fasciola hepatica* comparten el mismo hospedador intermediario: *G. truncatula* (45), se ha reportado una interacción en la infección entre ambos trematodos, existiendo una correlación negativa significativa entre los niveles de infección, observando conteos de huevos más bajos para *Calicophoron* en animales con un alto conteo de huevos de *F. hepatica* (46). Sin embargo, las coinfecciones entre estas dos especies dentro de un huésped intermediario individual no se han observado en condiciones de campo, incluso cuando *Calicophoron* y *F. hepatica* están presentes en la misma población de caracoles (44, 47).

#### **1.2.1.5. Patogenia y cuadro clínico**

Se ha descrito que son las fases juveniles recién desenquistadas, las responsables de las paramphistomidosis clínica, que es considerada la principal causa de morbilidad en ganado vacuno y la causa de pérdidas económicas (48, 49). Cuando los parásitos se desenquistan se adhieren y se alimentan durante un periodo de hasta seis semanas en la mucosa del duodeno. También se pueden encontrar en el íleon, yeyuno y abomaso, antes de trasladarse a los proventrículos (23). El daño ocasiona signos clínicos como letargo, deshidratación, diarrea severa y edema submandibular (50). Las infecciones masivas de parásitos inmaduros pueden llegar a ser mortales a causa del daño en la mucosa intestinal, con

signos clínicos previos de enteritis hemorrágicas, anorexia, anemia e hipoproteïnemia, deshidratación, aumento de la sed y alta mortalidad en animales jóvenes (23, 25, 51). Algunos estudios han descrito que el ganado infectado solo muestra signos de diarrea después de ser infectado con niveles medios o altos de *C. microbothrium* después de 21 días de la infección (52). También se ha descrito que un nivel alto de coinfección con *F. hepatica* puede incrementar la severidad de la diarrea ocasionada por paramphistomidos (23).

La presencia de parásitos adultos en la mucosa ruminal se ha asociado a atrofia y ulceración de las papilas ruminales en el punto de inserción de los parásitos (53).

#### **1.2.1.6. Respuesta inmunológica**

Se ha demostrado que existe una infiltración de células T CD3 en el sitio de fijación del parásito adulto a las papilas del rumen. Además, se observó una escasa infiltración de eosinófilos, leucocitos globulares, mastocitos o macrófagos en la lámina propia (53). El análisis de citocinas sugirió una respuesta inmune Th1 localizada con regulación positiva de IFN $\gamma$  e IL-10 en respuesta a la infección (54).

Aunque se menciona un cierto grado de tolerancia el hospedador definitivo hacia la duela ruminal, no se ha comprendido del todo su mecanismo. Podría deberse a la limitada penetración del parásito en el tejido del rumen o a que los parásitos secreten inmunomoduladores (55, 56). Sin embargo, es posible también que el microbioma intestinal influya en esta tolerancia, aunque se requiere más información (57).

Existen algunas evidencias que indican que el huésped podría desarrollar cierta protección contra reinfecciones (26, 49), pero se desconoce aún la duración de esta o si se previene la infección en caso de infecciones repetidas (22).

#### **1.2.1.7. Diagnóstico**

Se han realizado algunos estudios que han tenido como finalidad desarrollar nuevas herramientas de diagnóstico para paramphistomidosis (58, 59). Sin embargo, en la actualidad no se han desarrollado pruebas para el diagnóstico de infecciones prepatentes de la enfermedad. Generalmente no se detectan huevos en las heces durante la fase aguda de la enfermedad, a menos que los animales estén coinfectados con parásitos adultos. Por lo tanto, el diagnóstico durante la fase aguda de la enfermedad se logra solo mediante la detección de duelas larvianas en el examen post mortem (23). La sospecha clínica de la enfermedad se confirma mediante el recuento de huevos en heces (60), ya que no se dispone de un método inmunológico rápido; sin embargo, estas técnicas no permiten la identificación de las especies de paramphistomidos basándose en las características morfológicas de los huevos (61). Además, se ha descrito que el recuento de huevos en heces puede verse influenciado por cambios patofisiológicos en los huéspedes definitivos, la composición del alimento, la hora del muestreo o la cantidad de heces producidas por día (62).



### 1.2.1.8. Tratamiento

Actualmente, la oxiclozanida (normalmente comercializada como tratamiento para la duela del hígado) es el fármaco de elección para controlar las infecciones por paramphistomidos tanto inmaduros como maduros, probándose en diferentes estudios a nivel global (12, 15). También se ha probado el closantel para el control de *Calicophoron daubneyi*, pero no se demostró eficacia alguna (63, 64).

Se ha probado la eficacia de oxiclozanida en el tratamiento de formas inmaduras de *C. daubneyi* (10 días post infección) en cabras infectadas con el parásito. Se probó una dosis de 22,5 mg/kg de peso vivo, pero el resultado no mostró diferencias significativas con respecto al grupo control. Sin embargo, dosis de 15 mg/kg y 22,5 mg de peso vivo sí mostraron reducir la carga parasitaria de parásitos adultos en un 95,6 y 95,9% respectivamente para cada dosis. Demostrando que oxiclozanida es efectivo para el control de formas adultas, pero no contra formas inmaduras del parásito (65).

En la actualidad, se hace necesario aún investigar la eficacia de diferentes antihelmínticos contra las formas inmaduras de los paramphistomidos, ya que son responsables de la mayor parte de cuadros patológicos en los animales infectados. Sin embargo, esto resulta un desafío, debido a la actual falta de una prueba de diagnóstico para infecciones prepatentes o un modelo animal adecuado para la infección experimental (22).

#### **1.2.1.9. Control y prevención**

Los métodos de control incluyen un correcto manejo de pastos y de los animales infectados, así como la disponibilidad de fármacos eficientes contra paramphistomidos (66). Los datos de estudios de prevalencia de la enfermedad son cruciales para diseñar estrategias de control adecuadas, así como la identificación de las especies predominantes en los rebaños de animales (61).

#### **1.2.1.10. Impacto de la paramphistomidosis en la producción**

El daño ocasionado por la paramphistomidosis influye negativamente en la producción, ya que los parásitos jóvenes causan una menor conversión alimenticia, pérdida de peso y disminución de la producción de leche, siendo responsables de importantes pérdidas económicas (67).

Se ha reportado que las infecciones por paramphistomidos llevan a una reducción de los pesos de carcasa y la cobertura de grasa en el momento del sacrificio (68). Sin embargo, un estudio realizado en 2022, no encontró diferencias significativas entre el peso de la canal entre el ganado infectado y el no infectado. Además, se reportó que la ganancia de peso vivo diario, la puntuación de diarrea y de bienestar no se vieron afectados por la infección de paramphistomidos y por el tratamiento con oxiclozanida en ganado vacuno con prevalencias de *C. daubneyi* con valores entre 16,3% y 53,8% (18).

## 1.2.2. Oxiclozanida

### 1.2.2.1. Generalidades

La oxiclozanida (OCZ) es un antihelmíntico salicilanilida, que actúa mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa en el parásito e inhibe la producción de trifosfato de adenosina (ATP) (69, 70), lo que significa que impide la producción de energía en las mitocondrias del parásito, lo que conduce a su muerte, debido al trastorno del metabolismo energético (71).

La OCZ es usada para el tratamiento de la trematodosis en bovinos, ovejas y cabras (69). Es metabolizada por UDP-glucuroniltransferasas (UGT) y se excreta en la bilis como un compuesto glucurónido (72). También es conocida como 2,3,5-tricloro-N-(3,5-dicloro-2-hidroxifenil)-6-hidroxibenzamida, con una fórmula molecular de  $C_{13}H_6Cl_5NO_3$ , un peso molecular de 401,45 g/mol, con tres sitios donantes y receptores de hidrógeno. La oxiclozanida es parcialmente soluble en agua y altamente soluble en solventes orgánicos acetona y etanol (73).

La OCZ tiene una vida media de  $64,40 \pm 30,18$  horas y una tasa de depuración plasmática de  $11,426 \pm 2,442$  ml/h/kg en ganado sano (74). En ganado lechero, su concentración en plasma se detecta hasta en 7,4 días, mientras que en leche, es detectable entre 30 y 47 horas después de una única administración (75).

La dosis óptima de oxiclozanida sugerida varía entre 10 - 15 mg/kg de peso vivo (76), aunque también se han probado dosis de 16,5 mg/kg (77) y 18,7 mg/kg en ganado lechero (63).

Se ha descrito que la sobredosis oral de OCZ ocasiona diarrea, inapetencia y pérdida de peso en el ganado. Las dosis de 60 mg/kg pueden ocasionar la muerte (76). Un estudio demostró que dosis de hasta 5 veces la recomendada ocasionaban diferentes grados de diarrea, pérdida de apetito y depresión en bovinos de la raza Simmental (78).

#### **1.2.2.2. Impacto del tratamiento en la producción lechera**

Un estudio demostró que la asociación de oxiclozanida (16,6 mg/kg) y oxfendazol (4,5 mg/kg) aumentaron significativamente la producción de leche, en un promedio de 0,4 litros por día en vacas infectadas con nematodos gastrointestinales y paramphistomidos. Sin embargo, el tratamiento solo con oxiclozanida no produjo más leche que el grupo de vacas que no recibió tratamiento (77). Otro estudio, en el que se administró fenbendazol (7,5 mg/kg), hidrocloreuro de levamisol (7,5 mg/kg) y oxiclozanida (15 mg/kg) en conjunto, produjo un aumento de 4,8% en la producción de leche de vacas infectadas con nematodos gastrointestinales, paramphistomas y *F. hepatica* (79).

### **1.3. Definición de términos básicos**

- **Trematode:** También conocidos como duelas o gusanos planos, son un grupo de parásitos que pertenecen al phylum Platyhelminthes. Suelen tener cuerpos planos y son conocidos por su ciclo de vida complejo, que implica su desarrollo en hospedadores intermediarios y definitivos.
- **Hospedador intermediario:** Es un organismo que alberga una etapa de desarrollo de un parásito, antes de que éste pueda completar su vida en el hospedador definitivo.

- **Hospedador definitivo:** Es el organismo en el que un parásito alcanza su madurez sexual y, por lo general, se reproduce.
- **Prevalencia:** Se refiere a la proporción de individuos en una población que presenta una característica o condición específica en un momento o periodo determinado.
- **Frecuencia:** Se refiere a la cantidad de veces que un evento ocurre en un periodo específico.

## CAPÍTULO II

### MARCO METODOLÓGICO

#### 2.1. Ubicación Geográfica

La fase de colección de muestras del presente estudio se realizó en el Fundo El Álamo, ubicado en la Av. Alzamora Miranda 394 del distrito de Los Baños de Inca, en la provincia y departamento de Cajamarca. La fase de laboratorio para el análisis parasitológico de las muestras colectadas, se llevó a cabo en el Laboratorio de Parasitología Veterinaria y Enfermedades Parasitarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca.

##### 2.1.1 Características geográficas y meteorológicas

Las características geográficas y meteorológicas (\*) de la Provincia de Cajamarca son:

- Altitud: : 2673 m
- Latitud: : 7°10'2.98" S
- Longitud : 78°29'35.14" O
- Temperatura máxima promedio\* : 19°C
- Temperatura mínima promedio\* : 8,8°C
- Precipitación pluvial anual\* : 669 mm
- Humedad relativa media anual\* : 68,92 %
- Clima: Templado seco, con precipitaciones en los meses de diciembre a marzo.

---

(\*) FUENTE: SERVICIO NACIONAL DE METEOROLOGÍA E HIDROLOGÍA – 2024

## **2.2. Diseño de la Investigación**

La presente investigación se llevó a cabo en el Fundo El Álamo del distrito de Baños del Inca en la provincia y departamento de Cajamarca. El fundo cuenta con 26 vacas en periodo de producción láctea. La investigación se dividió en las siguientes fases:

### **2.2.1. Toma de muestras**

Tres días antes de la aplicación del tratamiento con oxiclozanida, se recogieron muestras de heces de cada vaca en producción. Fueron extraídas directamente del recto, en una cantidad aproximada de 100 g en una bolsa de polietileno por la mañana. Las muestras fueron rotuladas con la identificación de cada vaca y transportadas al Laboratorio de Parasitología Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca.

### **2.2.2. Análisis coproparasitológico de las muestras e identificación de animales positivos**

Para la identificación de muestras positivas a *C. microbothrioides*, estas se analizaron mediante la técnica de sedimentación natural modificada por Rojas y Torrel (80), cuyo procedimiento se detalla a continuación:

- Se pesó 1g de heces de cada muestra y se colocó en un vaso de plástico de 400 mL de capacidad.
- Se agregaron 200 mL de agua de caño y se homogenizó la mezcla con una batidora eléctrica de mano por un tiempo de 10 segundos.
- Posteriormente, la mezcla fue colada por un embudo de malla metálica de 80 hilos por pulgada hacia otro recipiente de vidrio con forma cónica de 260 mL de capacidad.

- Se agregó agua al recipiente hasta llegar a 1 cm del borde del recipiente.
- Se dejó reposar por un periodo de 5 minutos. Pasado el tiempo, se decantó el sobrenadante hasta dejar aproximadamente 15 mL de sedimento en el recipiente. El mismo que se colocó en una placa de Petri con rayas de 10 mm de distancia entre ellas.
- Se colocaron tres gotas de Lugol parasitológico fuerte y se esperaron 5 minutos para que los huevos se colorean.
- Finalmente se observó en el estereoscopio a 16 aumentos para la identificación de huevos de *C. microbothrioides*.

El cálculo de huevos por gramos de heces (hpg) se realizó contando el número total de huevos encontrados en la placa de Petri. Los datos fueron anotados en el registro de datos (Anexo).

### **2.2.3. Formación de los grupos para el experimento**

Fueron seleccionados 22 animales que resultaron positivos a infección natural con *C. microbothrioides*, y fueron divididos en dos grupos de 11 animales cada uno: El grupo (T), al cual se le aplicó el tratamiento con oxiclozanida oral en una dosis única de 17 mg/kg; y el grupo control (C), que no recibió tratamiento y sirvió como testigo.

### **2.2.4. Aplicación del tratamiento con oxiclozanida**

El día 0 se realizó la administración de la oxiclozanida (Cerozanil ® Biomont) por vía oral en una dosis única de 17 mg/kg a los 11 animales del grupo (T). Previamente se realizó el pesaje de los animales mediante una cinta bovinométrica.



### 2.2.5. Cálculo de la eficacia del tratamiento

Para determinar la eficacia del tratamiento se tomaron muestras de heces de los animales de ambos grupos en los días 7, 14, 21 y 28 post tratamiento. Las muestras fueron analizadas mediante la técnica de sedimentación natural y se realizó el cálculo de carga parasitaria expresado mediante hpg. La eficacia fue determinada mediante el test de reducción del conteo de huevos en heces (TRCH), la fórmula es la siguiente:

$$Eficacia = \left( \frac{hpg \text{ grupo control} - hpg \text{ grupo oxiclozanida}}{hpg \text{ grupo control}} \right) \times 100$$

### 2.2.6. Evaluación del efecto de la oxiclozanida sobre la producción láctea

Para evaluar el efecto de la oxiclozanida sobre la producción láctea se tomó registro de la cantidad de leche producida por las vacas de ambos grupos por cada día (dos ordeños), desde el día 7 previo al tratamiento hasta el día 28 post tratamiento. Los datos fueron anotados en el registro diario de producción láctea para su posterior tratamiento estadístico.

## 2.3. Métodos de Investigación

- Método hipotético - deductivo: Este método consiste en un procedimiento que parte de afirmaciones en calidad de hipótesis y se busca refutar o falsear dichas hipótesis, deduciendo conclusiones que se confrontan con los hechos (81). En este estudio el método se utilizó para comparar y contrastar los hallazgos con la hipótesis inicial. Se examinaron los resultados obtenidos para encontrar asociaciones y rechazar o aceptar la hipótesis inicial.
- Analítico: Este proceso cognoscitivo tiene como objetivo descomponer un objeto de estudio, separando cada una de sus partes para su estudio de forma

individual (81). Los datos recolectados en este estudio fueron analizados estadísticamente para determinar medidas de tendencia central y de dispersión, además de la determinación de diferencias estadísticas entre los grupos de estudio.

## **2.4. Población, muestra y unidad de análisis**

### **2.4.1. Población**

La población estuvo conformada por 26 vacas Holstein entre 2 a 6 años de edad, criadas bajo un sistema extensivo con cerco eléctrico en el Fundo El Álamo de Cajamarca. Todos los ejemplares se encontraban en etapa de producción láctea, alimentándose con una dieta a base de rye Grass-trébol suplementada con concentrado comercial.

#### **Criterio de inclusión**

Se incluyeron aquellas vacas en periodo de producción láctea, positivas a *C. microbothrioides* mediante examen coproparasitológico, que no hubieran recibido tratamiento antiparasitario en los dos meses previos al estudio.

#### **Criterio de exclusión**

Se excluyeron las vacas que no se encontraron en periodo de producción láctea, también a aquellas que fueron desparasitadas con antihelmínticos en los dos meses anteriores al muestreo.

### **2.4.2. Muestra**

La muestra estuvo conformada por 22 vacas en etapa de producción láctea, positivas a *Calicophoron microbothrioides*.

### **2.4.3. Unidad de Análisis**

La unidad de análisis fue cada vaca en periodo de producción láctea infectada naturalmente con *C. microbothrioides* y su muestra de heces.

## **2.5. Técnicas e instrumentos de recopilación de información**

- Técnica: Observación, técnica de sedimentación natural (80).
- Instrumento: Registro de datos

## **2.6. Técnicas para el procesamiento y análisis de la información**

### **2.6.1. Análisis estadístico**

La eficacia de la oxiclozanida se calculó empleando la fórmula del Test de Reducción del Conteo de Huevos en Heces (TRCH) descrita previamente.

El análisis estadístico de la producción láctea consistió en verificar la normalidad de los datos mediante la prueba de Shapiro-Wilk, y posteriormente se aplicó una prueba de análisis de varianza (ANOVA) de medidas repetidas para determinar diferencias estadísticas en la producción de leche entre ambos grupos (tratamiento y control) desde una semana previa al tratamiento, hasta 4 semanas posteriores al mismo. Para la contrastación de la hipótesis, se utilizó la prueba Z para proporciones. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software SPSS versión 27.

### **2.6.2. Organización de la información**

Los datos y resultados fueron representados mediante tablas elaboradas en SPSS v. 27 y Microsoft Excel.

## **2.7. Equipos y materiales**

### **2.7.1. Equipos y materiales de laboratorio**

- Estereoscopio, microscopio compuesto, balanza de precisión, vasos de vidrio, placas de Petri, agitador eléctrico, tamices con orificios de 213 micras, lugol parasitológico fuerte, baguetas, guantes, mascarilla, detergente.

### **2.7.2. Materiales de campo**

- Fármaco con oxiclozanida (Cerozanil® Biomont), jeringa dosificadora, cinta bovinométrica, guantes de látex, bolsas plásticas, marcador indeleble, guardapolvo, registro de datos, cooler.

**CAPÍTULO III**  
**RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

**3.1. Presentación de Resultados**

**3.1.1. Eficacia de oxiclozanida**

**Tabla 1.** Eficacia de oxiclozanida en el control de *Calicophorum microbothrioides* en vacas lecheras del fundo El Álamo de Cajamarca, 2024

<b>Grupo</b>	<b>HPG día 0</b>	<b>HPG día 7</b>	<b>HPG día 14</b>	<b>HPG día 21</b>	<b>HPG día 28</b>
<i>Control</i>	32,91	33,00	37,55	25,82	24,45
<i>Tratamiento</i>	33,18	2,64	9,18	14,64	24,27
<b>Eficacia</b>	-	92,01	75,54	43,31	0,74

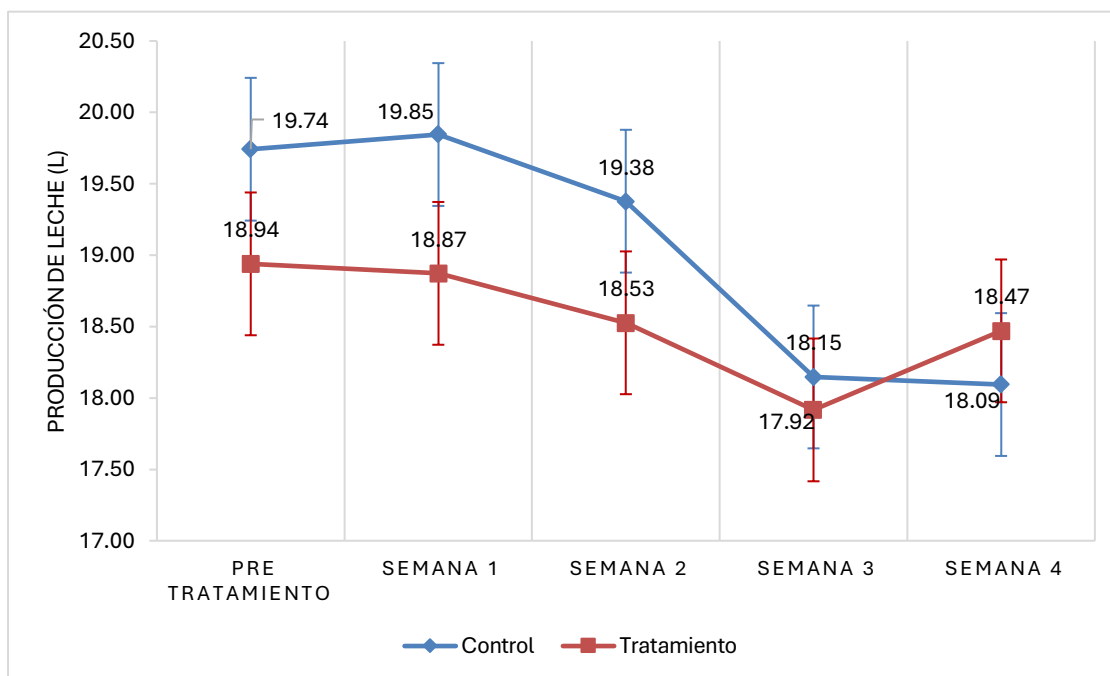
HPG: huevos por gramo.

### 3.1.2. Efecto de la oxiclozanida en la producción de leche

**Tabla 2.** Medias de producción láctea en vacas del grupo control y tratadas con oxiclozanida del Fundo El Álamo de Cajamarca, 2024.

Media de producción de leche semanal post tratamiento (litros)					
Grupo	Semana pre dosificación	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
<i>Control</i>	19,74 <sup>a</sup>	19,85 <sup>a</sup>	19,38 <sup>a</sup>	18,15 <sup>a</sup>	18,09 <sup>a</sup>
<i>Tratamiento</i>	18,94 <sup>a</sup>	18,87 <sup>a</sup>	18,53 <sup>a</sup>	17,92 <sup>a</sup>	18,47 <sup>a</sup>

Nota: Los superíndices con letras similares en las columnas indican que no se encontraron diferencias estadísticas significativas ( $p > 0,05$ ) en las medias de producción de leche entre el grupo control y tratamiento según la prueba de ANOVA.



**Gráfico 1.** Medias de producción de leche en vacas de los grupos control y tratamiento con oxiclozanida en el Fundo El Álamo de Cajamarca

## 3.2. Análisis, interpretación y discusión de resultados

### 3.2.1. Eficacia de la oxiclozanida

La eficacia de oxiclozanida (17 mg/kg) observada en el presente estudio fue de 92,01% al séptimo día post dosificación, disminuyendo progresivamente a 75,54% en el día 14, 43,32% en el día 21 y una insuficiente eficacia de 0,74% en el día 28 post dosificación. Estos resultados son menores a los reportados por Arias *et al.* (13) en España, quienes encontraron una eficacia de 99% a los 7 días luego de administrar una dosis de 15 mg/kg de oxiclozanida para el control de *Calicophoron daubneyi*. Asimismo, Bonilla Quintero (14) en Colombia reportó una eficacia de 100% a los 15 días post tratamiento con una dosis de 10 mg/kg, inferior a la empleada en este estudio, registró además una eficacia de 25% al día 30, lo que contrasta con el 0,74% observado en el presente estudio al día 28. Por otro lado, Nzalawahe *et al.* (15) informaron una eficacia del 100% con una dosis de 10 mg/ kg, mientras que Brutovská *et al.* (12) reportaron una eficacia de 100% a los 21 días tras usar la misma dosis, resultados que difieren del 43,32% de eficacia alcanzado a los 21 días en este estudio. Asimismo, Rojas-Moncada *et al.* (17) en un estudio realizado en Cajamarca, reportaron una eficacia de 100% al día 10 con una dosis de 17mg/kg, que se mantuvo en un 97,92% hasta los 30 días post tratamiento, en marcado contraste con los hallazgos del presente estudio. También en Cajamarca, en 2018 se reportó una eficacia de 93% al séptimo día de tratamiento (20), y en 2012 la eficacia alcanzada fue de 80,77 al octavo día post tratamiento (19), resultados que se acercan al nivel de eficacia reportado en este estudio, aunque se debe mencionar que en estos dos últimos estudios no se realizó el seguimiento por más de 16 días post tratamiento. Sin embargo, Atcheson *et al.* (18), reportaron una eficacia

limitada del 68,2% en el control de infecciones por *Calicophoron*, resultado que, aunque es menor que el valor inicial observado en este estudio, confirma la eficacia limitada del fármaco en algunos contextos.

Diferentes investigaciones describen que la oxiclozanida es un fármaco altamente eficaz contra las formas juveniles y adultas de paramphistomidos en rumiantes (63, 65). No obstante, los datos obtenidos en este estudio sugieren que la oxiclozanida no logró eliminar completamente los tremátodos adultos y juveniles en el porcentaje esperado. Según lo que observa en la Tabla 6 (Anexo 2), el 81,8% (9/11) de las vacas alcanzaron una eficacia del 100% al no eliminar huevos a los 7 días post tratamiento; sin embargo, este porcentaje se redujo al 45,5% (5/11) al día 14, y al día 21, ningún animal permaneció negativo (0/11), ya que todos eliminaron huevos del parásito. Aunque Arias *et al.* (13) informaron una reducción del de 93% (81-100%) en la frecuencia de ganado positivo una semana post tratamiento, con valores que se mantenían hasta 13 semanas, esta frecuencia difiere de la observada en este estudio, donde la frecuencia de animales negativos se redujo a 0% al cabo de cuatro semanas. Asimismo, García *et al.* (66), en un estudio realizado en ovinos, reportaron que el 50% de los animales continuaban eliminando huevos cuatro semanas después del recibir 15 mg/kg de oxiclozanida y nunca lograron una eficacia del 100% en todos los individuos, ya que existieron algunos que seguían eliminando huevos a los 7 días de aplicar el tratamiento, lo que indica que el fármaco no eliminó de manera efectiva las formas inmaduras de los paramphistomidos.

La reducción de la eficacia observada al día 28 post tratamiento (0,74% y 0% de animales negativos) en el presente estudio podrían atribuirse a que el tratamiento



oral de oxiclozanida no eliminó las formas inmaduras de *C. microbothrioides*, que posteriormente completaron su desarrollo hasta convertirse en formas adultas. Bonilla Quintero (14) sugiere la administración de una segunda dosis entre los días 15 a 21 después de la primera aplicación con la finalidad de eliminar los paramphistomidos juveniles sobrevivientes.

Considerando que la oxiclozanida es el único antihelmíntico que muestra un elevado rendimiento frente a paramphistomidos del rumen, se recomienda la implementación de tratamientos estratégicos complementados con medidas de manejo como el pastoreo rotativo y el riego de pastos por aspersión o goteo (63, 82) para reducir la carga parasitaria en los pastos. Además, la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento para los paramphistomidos debe considerarse una prioridad en futuras investigaciones.

### **3.2.2. Efecto de la oxiclozanida en la producción láctea**

La Tabla 2 y Gráfico 1, muestran los resultados del análisis comparativo de la producción de leche entre los grupos control y tratamiento en las vacas tratadas con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides*. El análisis de varianza realizado no encontró diferencias significativas en el promedio de producción de leche entre los grupos control y tratamiento desde la semana previa al tratamiento, hasta cuatro semanas posteriores al mismo ( $p > 0,05$ ). Aunque el análisis de varianza no detectó diferencias significativas en la producción promedio entre los grupos a lo largo del estudio, sí se identificó un efecto significativo del tiempo sobre la producción de leche en ambos grupos, lo que indica que, independientemente del tratamiento, la producción varió a lo largo del periodo de evaluación, lo que podría deberse principalmente al factor de la

alimentación en ambos grupos de tratamiento. Son pocos los trabajos que han estudiado el efecto de la oxiclozanida en la producción de leche en vacunos. Un estudio previo, reportó que el tratamiento con oxiclozanida no afectó la composición grasa de la leche en vacas lecheras (18). Otro estudio reportó una mejora significativa en la producción de leche, grasa y proteína en vacas tratadas con un fármaco combinado de tetramisol y oxiclozanida (16). Asimismo, se informó que el uso de oxiclozanida y otros antihelmínticos incrementó la producción de leche en un 4,8% por lactación (79), resultados que difieren con los hallazgos del presente estudio.

Los resultados obtenidos en esta investigación sugieren que el tratamiento con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides* no tuvo un efecto sobre la producción de leche en los animales tratados con oxiclozanida. Sin embargo, se deben tener en cuenta las limitaciones en el control de variables externas que pueden haber influido en estos resultados, tales como el estado sanitario de los animales, la dieta, el manejo o el entorno. Por lo tanto, para poder realizar conclusiones precisas y establecer con certeza el efecto del fármaco sobre la producción de leche, es indispensable realizar experimentos controlados, en los que se realice un control riguroso de variables externas, además de la inclusión de un mayor número de animales. Mediante este enfoque se podría establecer si las posibles diferencias observadas son atribuibles al tratamiento farmacológico o a otros factores.

### 3.3. Contrastación de hipótesis

#### 3.3.1. Prueba de Z para contrastación de hipótesis

##### 3.3.1.1. Hipótesis

– *Hipótesis Nula*

La administración de oxiclozanida a vacunos lecheros infectados naturalmente con *C. microbothrioides* en el Fundo El Álamo de Cajamarca mostró una eficacia menor al 95%.

##### 3.3.1.2. Cálculo del valor de Z

$$Z = \frac{0,9201 - 0,95}{0,0464} = -0,64$$

- Estadístico Z calculado: -0.64
- Valor crítico para un nivel de significancia del 5% (prueba unilateral): -1,64
- Valor p asociado al estadístico Z: 0,26

##### 3.3.1.3. Decisión

Dado que el estadístico Z calculado (-0.64) no está en la región crítica (no es menor que -1.64), no se rechaza la hipótesis nula. Además, el valor p (0,26) es mayor que el nivel de significancia (0.05), lo que respalda la decisión de no rechazar la hipótesis nula. Por lo que, no se puede concluir, con un nivel de significancia del 5%, que la eficacia observada de 92,01% sea significativamente menor al 95%.

## **CAPÍTULO IV**

### **CONCLUSIONES**

- 4.1. La administración de oxiclozanida a una dosis de 17 mg/kg en vacunos lecheros del Fundo El Álamo de Cajamarca para el control de *Calicophoron microbothrioides* mostró una eficacia de 92,01% al día 7 post tratamiento, evidenciando una reducción significativa del conteo de huevos en heces. Sin embargo, dicha eficacia disminuyó progresivamente, por lo que el fármaco tendría una eficacia limitada sobre las formas juveniles del parásito.
- 4.2. El tratamiento con oxiclozanida no mostró ningún efecto sobre en la producción láctea.

## **CAPÍTULO V**

### **SUGERENCIAS**

- 5.1. Se recomienda la realización de un estudio en los que se controlen variables externas como son la dieta, el manejo, el estado sanitario de los animales y condiciones ambientales, con el objetivo de minimizar su posible influencia en los resultados y garantizar que los efectos observados se deben exclusivamente al tratamiento farmacológico.
- 5.2. Se sugiere investigar el efecto de la administración de una segunda dosis de oxiclozanida entre los días 15 y 21 post tratamiento, para evaluar si este enfoque mejora la eficacia general contra las formas juveniles y adultas del parásito.
- 5.3. Se sugiere evaluar la posible resistencia de *C. microbothrioides* a la oxiclozanida monitoreando regularmente la carga parasitaria del parásito en el Fundo El Álamo, lo que permitirá a su vez determinar el momento óptimo para aplicar el tratamiento.

## REFERENCIAS

1. Ministerio de Agricultura y Riego. Plan Nacional de Desarrollo Ganadero 2017-2027. Lima-Perú: 2017. 5 p. Disponible en: <https://repositorio.midagri.gob.pe/handle/20.500.13036/330>
2. Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego. Anuario Estadístico: Producción Ganadera y Avícola 2022. Lima: 2022. 48-54 p. Disponible en: [https://siea.midagri.gob.pe/portal/phocadownload/datos\\_estadisticas/anuarios/pecuaria/pecuaria\\_2022.pdf](https://siea.midagri.gob.pe/portal/phocadownload/datos_estadisticas/anuarios/pecuaria/pecuaria_2022.pdf).
3. Torrel, S., Rojas-Moncada, J., Saldaña, K., Silva, M., Gallardo, I., Cadenillas, R del P., Alfaro, D., Irigoín, C., Murga-Moreno, C.A., Vargas-Rocha, L. Trematodos del ganado vacuno lechero al pastoreo en Cajamarca, Perú: *Fasciola hepatica* y *Calicophoron microbothrioides*. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. 2023. 34:24296. <https://doi.org/10.15381/RIVEP.V34I4.24296>.
4. Bowman, D.D. Georgis' Parasitology for Veterinarians. 11th ed. Missouri: Elsevier. 2021. 1-519 p. <https://doi.org/10.1016/C2016-0-02298-2>.
5. Taylor, M.A., Coop, R.L., Wall, R.L. Veterinary Parasitology. 4th ed. Oxford: Wiley Blackwell. 2016. 1035 p.
6. Kahl, A., Samson-Himmelstjerna, G von., Krücken, J., Ganter, M. Chronic Wasting Due to Liver and Rumen Flukes in Sheep. *Animals : an Open Access Journal from MDPI*. 2021. 11:1-20. <https://doi.org/10.3390/ANI11020549>.
7. Rizwan, H.M., Usman, M., Naeem, M.A., Farid, M.U., Younus, M., Sajid, M.S., Tahir, U.B., Luqman, N., Abbas, H., Ateeq, M.K., Taseer, M.S.A., Asif, M. Prevalence of Ruminant Paramphistomosis and Comparative Histopathology of the Infected Rumens in Narowal District, Punjab, Pakistan. *Helminthologia*. 2022. 59:377-84. <https://doi.org/10.2478/HELM-2022-0041>.
8. Fenemore, C., Floyd, T., Mitchell, S. Rumen Fluke in Great Britain. *Journal of Comparative Pathology*. 2021. 184:31-6. <https://doi.org/10.1016/J.JCPA.2021.01.012>.
9. Manrique, A., Sanabria, R., Cabrera, M., Ortiz, P. Molecular identification of Paramphistomes from cattle in Cajamarca, Peru. 24th International Conference of the World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology. Australia: Perth, 2013.

10. Portal Torres, J. Histomorfometría de los paramphistomidos de vacunos, mediante microscopía electrónica y cortes histológicos, Cajamarca Perú. [Tesis Doctoral]. Cajamarca-Perú: Universidad Nacional de Cajamarca. 2022. 60 p.
11. Torrel-Pajares, T.S., Murga-Moreno, C.A., Infante-Mendo, M.S., Vargas-Rocha, L.A., Burga-León, J.E.J., Rojas-Moncada, J de D. Occurrence of paramphistomosis (Trematoda: Digenea) in sheep in northern Peru. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 2022. 34:100763. <https://doi.org/10.1016/J.VPRSR.2022.100763>.
12. Brutovská, A.B., Vogalová, P., Rost, M., Sak, B., Kváč, M. *Calicophoron daubneyi* (Dinnik, 1962) (Digenea) in beef and dairy cattle in the Czech Republic: prevalence and drug efficacy. *Folia parasitologica*. 2023. 70. <https://doi.org/10.14411/FP.2023.001>.
13. Arias, M.S., Sanchís, J., Francisco, I., Francisco, R., Piñeiro, P., Cazapal-Monteiro, C., Cortiñas, F.J., Suárez, J.L., Sánchez-Andrade, R., Paz-Silva, A. The efficacy of four anthelmintics against *Calicophoron daubneyi* in naturally infected dairy cattle. *Veterinary Parasitology*. 2013. 197:126-9. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2013.06.011>.
14. Bonilla Quintero, R. Diagnóstico y control de trematodosis en ganado vacuno de Colombia: fasciolosis y paramphistomidosis. [Tesis Doctoral]. Lugo - España: Universidad de Santiago de Compostela. 2016.
15. Nzalawahe, J., Hannah, R., Kassuku, A.A., Stothard, J.R., Coles, G., Eisler, M.C. Evaluating the effectiveness of trematocides against *Fasciola gigantica* and amphistomes infections in cattle, using faecal egg count reduction tests in Iringa Rural and Arumeru Districts, Tanzania. *Parasites & Vectors*. 2018. 11. <https://doi.org/10.1186/S13071-018-2965-7>.
16. Haymanot, F., Kaba, T. Prevalence and associated factors of gastrointestinal helminthiasis of lactating cow and effect of strategic deworming on milk quantity, fat, and protein in Kucha, Ethiopia. *BMC veterinary research*. 2022. 18. <https://doi.org/10.1186/S12917-022-03251-2>.
17. Rojas-Moncada, J., Sotelo-Camacho, J., Torrel-Pajares, S., Vargas-Rocha, L. Oxiclozanida en bovinos lecheros del valle de Cajamarca, como una alternativa en el control de *Calicophoron microbothrioides*. *Journal of the Selva Andina Animal Science*. 2022. 9:90-6. <https://doi.org/10.36610/J.JSAAS.2022.090200090>.

18. Atcheson, E., Lagan, B., McCormick, R., Edgar, H., Hanna, R.E.B., Rutherford, N.H., McEvoy, A., Huson, M., Gordon, A., Aubry, A., Vickers, M., Robinson, M.W., Barley, J.P. The effect of naturally acquired rumen fluke infection on animal health and production in dairy and beef cattle in the UK. *Frontiers in Veterinary Science*. 2022. 9:968753. <https://doi.org/10.3389/FVETS.2022.968753>.
19. Chunqui, E. Eficacia de la Oxiclozanida al 10% a los 8 y 16 días post dosificación en el control de la infección causada por paramphistomidos en el ganado vacuno tipo lechero del fundo Tartar. [Tesis de Grado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca. 2012. 48 p.
20. Rojas Moncada, JDD., Rojas Bardales, J., Torrel Pajares, T., Coronado León, F. Eficacia de la Oxiclozanida en el control de *Calicophoron microbothrioides* y *Fasciola hepatica* en bovinos del Establo San Vicente, valle Cajamarca - Perú. *XXVI Reunión de la Asociación Latinoamericana de Producción Animal V Simposio Internacional de Producción Animal*. 2018. 26:166-7. Disponible en: <https://repositorio.unach.edu.pe/bitstreams/2bb801fa-70fa-4bb9-bebb-5e3828214593/download>.
21. Gibson, D., Bray, R., Blasco-Costa, I. World List of Trematoda (version 2024-10-01). Catalogue of Life, Amsterdam, Netherlands: Catalogue of Life. 2024. <https://doi.org/10.48580/dgjc7-3cx>.
22. Huson, K.M., Oliver, N.A.M., Robinson, M.W. Paramphistomosis of Ruminants: An Emerging Parasitic Disease in Europe. *Trends in Parasitology*. 2017. 33:836-44. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2017.07.002>.
23. Foster, A.P., Otter, A., O'Sullivan, T., Cranwell, M.P., Twomey, D.F., Millar, M.F., Taylor, M.A. Rumen fluke (paramphistomosis) in British cattle. *Veterinary Record*. 2008. 162:528. <https://doi.org/10.1136/VR.162.16.528-A>.
24. Eduardo, S.L. The taxonomy of the family *Paramphistomidae* Fiscoeder, 1901 with special reference to the morphology of species occurring in ruminants. I. General considerations. *Systematic Parasitology*. 1982. 4:7-57.
25. Mason, C., Stevenson, H., Cox, A., Dick, I., Rodger, C. Disease associated with immature paramphistome infection in sheep. *Veterinary Record*. 2012. 170:343-4. <https://doi.org/10.1136/VR.E2368>.



26. Devos, J., Vassiloglou, B., Amenna-Bernard, N., Marcotty T. Paramphistomosis in sheep; natural infection of lambs by *Calicophoron daubneyi*. *Revue de Médecine Vétérinaire*. 2013. 164:528-35.
27. Forstmaier, T., Knubben-Schweizer, G., Strube, C., Zablotzki, Y., Wenzel, C., Manfredi, M.T., Gazzonis, A.L., Mortarino, M., Villa, L., Zanzani, S. Rumen (*Calicophoron/Paramphistomum spp.*) and Liver Flukes (*Fasciola hepatica*) in Cattle—Prevalence, Distribution, and Impact of Management Factors in Germany. *Animals* 2021, Vol. 11, Page 2727. 2021. 11:2727. <https://doi.org/10.3390/ANI11092727>.
28. Morariu, S., Sîrbu, C.B., Tóth, A.G., Dărăbuş, G., Oprescu, I., Mederle, N., Ilie, M.S., Imre, M., Sîrbu, B.A.M., Solymosi, N., Florea, T., Imre, K. First Molecular Identification of *Calicophoron daubneyi* (Dinnik, 1962) and *Paramphistomum leydeni* (Nasmark, 1937) in Wild Ruminants from Romania. *Veterinary sciences*. 2023. 10. <https://doi.org/10.3390/VETSCI10100603>.
29. Červená, B., Anetková, L., Nosková, E., Pafčo, B., Pšenková, I., Javorská, K., Příhodová, P., Ježková, J., Václavek, P., Malát, K., Modrý, D. The winner takes it all: dominance of *Calicophoron daubneyi* (Digenea: *Paramphistomidae*) among flukes in Central European beef cattle. *Parasitology*. 2022. 149:612-21. <https://doi.org/10.1017/S0031182021002158>.
30. Gordon, D.K., Roberts, L.C.P., Lean, N., Zadoks, R.N., Sargison, N.D., Skuce, P.J. Identification of the rumen fluke, *Calicophoron daubneyi*, in GB livestock: Possible implications for liver fluke diagnosis. *Veterinary Parasitology*. 2013. 195:65-71. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.014>.
31. Ploeger, H.W., Ankum, L., Moll, L., van Doorn, D.C.K., Mitchell, G., Skuce, P.J., Zadoks, R.N., Holzhauser, M. Presence and species identity of rumen flukes in cattle and sheep in the Netherlands. *Veterinary Parasitology*. 2017. 243:42-6. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.06.009>.
32. Bosco, A., Ciuca, L., Maurelli, M.P., Vitiello, P., Cringoli, G., Prada, J.M., Rinaldi, L. Comparison of Mini-FLOTAC, Flukefinder® and sedimentation techniques for detection and quantification of *Fasciola hepatica* and *Calicophoron daubneyi* eggs using spiked and naturally infected bovine faecal samples. *Parasites & Vectors*. 2023. 16:260. <https://doi.org/10.1186/S13071-023-05890-2>.

33. Sibula, M.S., Nyagura, I., Malatji, M.P., Mukaratirwa, S. Prevalence and geographical distribution of amphistomes of African wild ruminants: A scoping review. *International Journal for Parasitology. Parasites and wildlife*. 2024. 23. <https://doi.org/10.1016/J.IJPPAW.2024.100906>.
34. Pfukenyi, D.M., Mukaratirwa, S. Amphistome infections in domestic and wild ruminants in East and Southern Africa: A review. *The Onderstepoort Journal of Veterinary Research*. 2018. 85. <https://doi.org/10.4102/OJVR.V85I1.1584>.
35. Cauquil, L., Hüe, T., Hurlin, J.C., Mitchell, G., Searle, K., Skuce, P., Zadoks, R. Prevalence and Sequence-Based Identity of Rumen Fluke in Cattle and Deer in New Caledonia. *PloS one*. 2016. 11. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0152603>.
36. Chamuah, J.K., Raina, O.K., Lalrinkima, H., Jacob, S.S., Sankar, M., Sakhrie, A., Lama, S., Banerjee, P.S. Molecular characterization of veterinary important trematode and cestode species in the mithun *Bos frontalis* from north-east India. *Journal of Helminthology*. 2016. 90:577-82. <https://doi.org/10.1017/S0022149X15000772>.
37. Ates, C., Umur, S. Paramphistome Species in Water Buffaloes and Intermediate Hosts in the Kızılırmak Delta in Samsun Province, Turkey. *Acta Parasitologica*. 2021. 66:213-21. <https://doi.org/10.1007/S11686-020-00278-Z>.
38. Díaz, P., Paz-Silva, A., Sánchez-Andrade, R., Suárez, J.L., Pedreira, J., Arias, M., Díez-Baños, P., Morondo, P. Assessment of climatic and orographic conditions on the infection by *Calicophoron daubneyi* and *Dicrocoelium dendriticum* in grazing beef cattle (NW Spain). *Veterinary Parasitology*. 2007. 149:285-9. <https://doi.org/10.1016/J.VETPAR.2007.08.002>.
39. Morley, N.J. Ecology of Free-Living Metacercariae (Trematoda). *Advances in Parasitology*. 2015. 89:1-78. <https://doi.org/10.1016/bs.apar.2015.03.004>.
40. Dreyfuss, G., Abrous, M., Vignoles, P., Rondelaud, D. *Fasciola hepatica* and *Paramphistomum daubneyi*: Vertical distribution of metacercariae on plants under natural conditions. *Parasitology Research*. 2004. 94:70-3. <https://doi.org/10.1007/s00436-004-1173-x>.
41. Abrous, M., Vareille-Morel, C., Rondelaud, D., Dreyfuss, G., Cabaret, J. Metacercarial aggregation in digenea (*Fasciola hepatica* and *Paramphistomum daubneyi*): Environmental or species determinism? *Journal of Helminthology*. 2001. 75:307-11. <https://doi.org/10.1017/S0022149X01000476>.

42. Rondelaud, D., Vignoles, P., Vareille-Morel, C., Abrous, M., Mage, C., Mouzet, R., Dreyfuss, G. *Fasciola hepatica* and *Paramphistomum daubneyi*: field observations on the transport and outcome of floating metacercariae in running water. *Journal of Helminthology*. 2004. 78:173-7. <https://doi.org/10.1079/JOH2003215>.
43. Morley, N.J. Paramphistomosis of Ruminants: The Role of Free-Living Metacercariae. *Trends in Parasitology*. 2018. 34:97-8. <https://doi.org/10.1016/J.PT.2017.10.005>.
44. Iglesias-Piñeiro, J., González-Warleta, M., Castro-Hermida, J.A., Córdoba, M., González-Lanza, C., Manga-González, Y., Mezo, M. Transmission of *Calicophoron daubneyi* and *Fasciola hepatica* in Galicia (Spain): Temporal follow-up in the intermediate and definitive hosts. *Parasites and Vectors*. 2016. 9:1-14. <https://doi.org/10.1186/S13071-016-1892-8/FIGURES/8>.
45. Jones, R.A., Williams, H.W., Dalesman, S., Brophy, P.M. Confirmation of *Galba truncatula* as an intermediate host snail for *Calicophoron daubneyi* in Great Britain, with evidence of alternative snail species hosting *Fasciola hepatica*. *Parasites and Vectors*. 2015. 8:656. <https://doi.org/10.1186/s13071-015-1271-x>.
46. Jones, R.A., Brophy, P.M., Mitchell, E.S., Williams, H.W. Rumen fluke (*Calicophoron daubneyi*) on Welsh farms: Prevalence, risk factors and observations on co-infection with *Fasciola hepatica*. *Parasitology*. 2017. 144:237-47. <https://doi.org/10.1017/S0031182016001797>.
47. Jones, R.A., Williams, H.W., Dalesman, S., Ayodeji, S., Thomas, R.K., Brophy, P.M. The prevalence and development of digenean parasites within their intermediate snail host, *Galba truncatula*, in a geographic area where the presence of *Calicophoron daubneyi* has recently been confirmed. *Veterinary Parasitology*. 2017. 240:68-74. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.021>.
48. Rangel-Ruiz, L.J., Albores-Brahms, S.T., Gamboa-Aguilar, J. Seasonal trends of *Paramphistomum cervi* in Tabasco, Mexico. *Veterinary Parasitology*. 2003. 116:217-22. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2003.07.002>.
49. Rolfe, P.F., Boray, J.C., Nichols, P., Collins, G.H. Epidemiology of paramphistomosis in cattle. *International Journal for Parasitology*. 1991. 21:813-9. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(91\)90150-6](https://doi.org/10.1016/0020-7519(91)90150-6).
50. Tilling, O. Rumen fluke in cattle in the UK: a review. *Livestock*. 2013. 18:223-7.

51. Millar, M., Colloff, A., Scholes, S. Disease associated with immature paramphistome infection. *Veterinary Record*. 2012. 171:509-10. <https://doi.org/10.1136/VR.E7738>.
52. Mavenyengwa, M., Mukaratirwa, S., Monrad, J. Influence of *Calicophoron microbothrium* amphistomosis on the biochemical and blood cell counts of cattle. *Journal of Helminthology*. 2010. 84:355-61. <https://doi.org/10.1017/S0022149X10000015>.
53. Fuertes, M., Pérez, V., Benavides, J., González-Lanza, M.C., Mezo, M., González-Warleta, M., Giráldez, F.J., Fernández, M., Manga-González, M.Y., Ferreras, M.C. Pathological changes in cattle naturally infected by *Calicophoron daubneyi* adult flukes. *Veterinary Parasitology*. 2015. 209:188-96. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.02.034>.
54. Fuertes, M., Manga-González, Y., Benavides, J., González-Lanza, M.C., Giráldez, F.J., Mezo, M., González-Warleta, M., Fernández, M., Regidor-Cerrillo, J., Castaño, P., Royo, M., Ortega-Mora, L.M., Pérez, V., Ferreras, M.C. Immunohistochemical study and mRNA cytokine profile of the local immune response in cattle naturally infected with *Calicophoron daubneyi*. *Veterinary Parasitology*. 2015. 214:178-83. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.10.012>.
55. Hewitson, J.P., Grainger, J.R., Maizels, R.M. Helminth immunoregulation: The role of parasite secreted proteins in modulating host immunity. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2009. 167:1-11. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2009.04.008>.
56. Coakley, G., Buck, A.H., Maizels, R.M. Host parasite communications—Messages from helminths for the immune system: Parasite communication and cell-cell interactions. *Molecular and Biochemical Parasitology*. 2016. 208:33-40. <https://doi.org/10.1016/j.molbiopara.2016.06.003>.
57. Peterson, L.W., Artis, D. Intestinal epithelial cells: Regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*. 2014. 14:141-53. <https://doi.org/10.1038/nri3608>.
58. Anuracpreeda, P., Tepsupornkul, K., Chawengkirttikul, R. Immunodiagnosis of paramphistomosis using monoclonal antibody-based sandwich ELISA for detection of *Paramphistomum gracile* circulating 16 kDa antigen. *Parasitology*. 2017. 144:899-903. <https://doi.org/10.1017/S003118201600264X>.
59. Anuracpreeda, P., Poljaroen, J., Chotwiwatthanakun, C., Tinikul, Y., Sobhon, P. Antigenic components, isolation and partial characterization of excretion-secretion

- fraction of *Paramphistomum cervi*. *Experimental Parasitology*. 2013. 133:327-33. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2012.12.006>.
60. Alzieu, J.P., Dorchies, P. Réémergence de la paramphistomose bovine en France: Synthèse des connaissances actuelles épidémiologiques, physiopathologiques et diagnostiques. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*. 2007. 160:93-9. <https://doi.org/10.4267/2042/47872>.
61. Martinez-Ibeas, A.M., Munita, M.P., Lawlor, K., Sekiya, M., Mulcahy, G., Sayers, R. Rumen fluke in Irish sheep: Prevalence, risk factors and molecular identification of two paramphistome species. *BMC Veterinary Research*. 2016. 12:1-11. <https://doi.org/10.1186/S12917-016-0770-0/FIGURES/3>.
62. Phiri, A.M., Phiri, I.K., Monrad, J. Prevalence of amphistomiasis and its association with *Fasciola gigantica* infections in Zambian cattle from communal grazing areas. *Journal of helminthology*. 2006. 80:65-8. <https://doi.org/10.1079/JOH2005313>.
63. Rolfe, P.F., Boray, J.C.. Chemotherapy of paramphistomosis in cattle. *Volume 64, Issue 11, Pages 328 - 332*. 1987. 64:328-32. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1987.tb06060.x>.
64. Malrait, K., Verschave, S., Skuce, P., Van Loo, H., Vercruyse, J., Charlier, J. Novel insights into the pathogenic importance, diagnosis and treatment of the rumen fluke (*Calicophoron daubneyi*) in cattle. *Veterinary Parasitology*. 2015. 207:134-9. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.10.033>.
65. Paraud, C., Gaudin, C., Pors, I., Chartier, C. Efficacy of oxyclozanide against the rumen fluke *Calicophoron daubneyi* in experimentally infected goats. *The Veterinary Journal*. 2009. 180:265-7. <https://doi.org/10.1016/J.TVJL.2008.01.002>.
66. García-Dios, D., Díaz, P., Viña, M., Remesar, S., Prieto, A., López-Lorenzo, G., Cao, J.M.D., Panadero, R., Díez-Baños, P., López, C.M. Efficacy of Oxyclozanide and Closantel against Rumen Flukes (Paramphistomidae) in Naturally Infected Sheep. *Animals: an Open Access Journal from MDPI*. 2020. 10:1943. <https://doi.org/10.3390/ANI10111943>.
67. Khalid Saifullah, M., Ahmad, G., Mohammad Abbas Abidi, S., Khatoon, S. Biochemical Changes in the Rumen Infecting Paramphistome, *Gastrothylax crumenifer*

- during Miracidial and Intramolluscan Developmental Stages. *SM Tropical Medicine Journal*. 2016. 1:1-7. <https://doi.org/10.36876/SMTMJ.1002>.
68. Bellet, C., Green, M.J., Vickers, M., Forbes, A., Berry, E., Kaler, J. *Ostertagia spp.*, rumen fluke and liver fluke single- and poly-infections in cattle: An abattoir study of prevalence and production impacts in England and Wales. *Preventive Veterinary Medicine*. 2016. 132:98-106. <https://doi.org/10.1016/j.prevetmed.2016.08.010>.
69. Lanusse, C.E., Alvarez, L.I., Guillermo, L.V. Veterinary pharmacology & therapeutics. *Anticestodal and antitrepatodal drugs*. 2009:1089-91.
70. Veenendaal, G.H., De Waal, M.J. Uncoupling activity of the anthelmintic oxiclozanide in rodents. *British Journal of Pharmacology*. 1974. 50:435-7.
71. Corbett, J.R., Goose, J. A possible biochemical mode of action of the fasciolicides nitroxylin, hexachlorophene and oxiclozanide. *Pesticide Science*. 1971. 2:119-21.
72. Facino, R.M., Carini, M., Genchi, C. Decrease in hepatic microsomal UDP-glucuronosyltransferase activity in rats and cattle with fascioliasis: Impaired in vitro glucuronidation of oxiclozanide. *Toxicology Letters*. 1985. 26:65-71. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(85\)90186-9](https://doi.org/10.1016/0378-4274(85)90186-9).
73. Mohamed, A.O., Ramadan, N.K., Shawky, S.E., Salem, M.Y. Simultaneous determination of oxiclozanide and levamisole by spectrophotometric and chromatographic methods. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2014. 4:36-45. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2014.40907>.
74. Zhang, J., Bai, Y., Li, B., Zhou, X., Si, H., Zhang, J. Determination and pharmacokinetics study of oxiclozanide suspension in cattle by LC-MS/MS. *BMC Veterinary Research*. 2019. 15:1-9. <https://doi.org/10.1186/S12917-019-1963-0/TABLES/4>.
75. Fujinuma, K., Takeba, K., Kamata, K. Concentration in plasma and excretion in milk of lactating cows after oral administration of tribromsalan, oxiclozanide and bromofenofos. *Journal of the Food Hygienic Society of Japan*. 2006. 47:249-53. <https://doi.org/10.3358/shokueishi.47.249>.
76. Walley, J.K. Oxiclozanide (3,3',5,5',6-pentachloro-2,2'-dihydroxybenzanilide--6Zanil") in the treatment of the liver fluke *Fasciola hepatica* in sheep and cattle. *The Veterinary Record*. 1966. 78:267-76. <https://doi.org/10.1136/VR.78.8.267>.

77. Spence, S.A., Fraser, G.C., Chang, S. Responses in milk production to control of gastrointestinal nematode and paramphistome parasites in dairy cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1996. 74:456-9. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.1996.TB07569.X>.
78. Dong, Z., Sun, J., Bai, Y., Wang, W., Zhu, Y., Li, B., Cheng, F., Wei, X., Song, E., Cheng, H., Jiang, F., Zhou, X., Zhang, J. Target animal safety testing of an oral salicylanilide suspension, oxyclozanide, for the treatment of fascioliasis in bovine in China. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2019. 103:21-33. <https://doi.org/10.1016/J.YRTPH.2019.01.012>.
79. Spence, S.A., Fraser, G.C., Dettmann, E.B., Battese, D.F. Production responses to internal parasite control in dairy cattle. *Australian Veterinary Journal*. 1992. 69:217-20. <https://doi.org/10.1111/J.1751-0813.1992.TB09928.X>.
80. Rojas-Moncada, J., Torrel-Pajares, T., Vargas-Rocha, L. Validation of the natural sedimentation technique in the diagnosis of chronic fasciolosis. *Parasitology International*. 2024. 101:102889. <https://doi.org/10.1016/J.PARINT.2024.102889>.
81. Bernal, C.A. Metodología de la Investigación. 3rd ed. Bogotá - Colombia: Pearson. 2010. 58-61 p.
82. Morley, F.H.W., Donald, A.D. Farm management and systems of helminth control. *Veterinary Parasitology*. 1980. 6:105-34. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(80\)90040-0](https://doi.org/10.1016/0304-4017(80)90040-0).

## ANEXOS

## ANEXO 1

## Carga parasitaria (HPG) en grupos control y tratamiento

**Tabla 4.** Carga parasitaria expresada en HPG en las vacas del grupo Control del fundo El Álamo de Cajamarca.

Vaca	HPG día 0	HPG día 7	HPG día 14	HPG día 21	HPG día 28
1	142	110	100	75	60
2	45	22	17	15	14
3	52	55	37	14	25
4	42	52	71	80	50
5	16	14	8	1	0
6	26	52	103	35	35
7	14	8	10	17	20
8	8	24	34	13	15
9	7	20	22	27	37
10	6	3	6	3	6
11	4	3	5	4	7
<b>Media HPG</b>	32,91	33,00	37,55	25,82	24,45



**Tabla 5.** Carga parasitaria expresada en HPG en las vacas del grupo tratamiento con oxiclozanida para el tratamiento de *C. microbothrioides* del fundo El Álamo de Cajamarca.

<b>Vaca</b>	<b>HPG día 0</b>	<b>HPG día 7</b>	<b>HPG día 14</b>	<b>HPG día 21</b>	<b>HPG día 28</b>
<b>1</b>	116	22	10	70	60
<b>2</b>	62	5	11	9	15
<b>3</b>	66	0	1	5	9
<b>4</b>	33	1	54	27	89
<b>5</b>	20	0	4	14	27
<b>6</b>	22	1	17	18	33
<b>7</b>	19	0	0	7	13
<b>8</b>	7	0	1	4	8
<b>9</b>	13	0	0	2	6
<b>10</b>	5	0	2	4	4
<b>11</b>	2	0	1	1	3
<b>Media HPG</b>	33,18	2,64	9,18	14,64	24,27

## ANEXO 2

## Frecuencia de animales positivos durante el estudio

**Tabla 6.** Tabla de frecuencias según el número de vacas positivas y negativas en los grupos control y tratamiento con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides* en el fundo El Álamo de Cajamarca.

Grupo	Resultado	Día 0		Día 7		Día 14		Día 21		Día 28	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Control</i>	<i>Positivo</i>	11	100	11	100	11	100	10	90,9	10	90,9
	<i>Negativo</i>	0	0	0	0	0	0	1	9,1	1	9,1
<i>Tratamiento</i>	<i>Positivo</i>	11	100	2	18,2	6	54,5	10	90,9	11	100
	<i>Negativo</i>	0	0	9	81,8	5	45,5	1	9,1	0	0

## ANEXO 3

## Registro de producción de leche

**Tabla 6.** Registro de leche en las vacas del grupo control y tratamiento una semana antes del tratamiento con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides* en el fundo El Álamo de Cajamarca.

Grupo	Pre Tto 1	Pre tto 2	Pre Tto 3	Pre Tto 4	Pre Tto 5	Pre Tto 6	Pre Tto 7
Tratamiento	24,98	22,18	22,64	22,14	23,82	22,98	23,10
Tratamiento	17,42	16,75	16,94	15,72	17,14	18,52	19,04
Tratamiento	23,48	22,72	23,32	21,20	21,76	23,64	22,94
Tratamiento	16,72	16,06	16,74	16,60	15,59	17,40	16,60
Tratamiento	28,42	27,38	27,18	27,80	27,69	26,72	26,76
Tratamiento	11,88	12,04	12,14	12,18	15,28	12,42	13,06
Tratamiento	17,92	14,88	15,10	17,04	15,54	15,50	16,98
Tratamiento	23,32	21,32	18,80	23,62	22,80	22,30	22,06
Tratamiento	14,80	13,72	15,68	15,46	16,70	17,04	18,00
Tratamiento	13,24	12,29	12,36	12,40	13,32	12,30	10,32
Tratamiento	22,00	20,80	21,00	22,80	22,56	22,92	22,38
Control	21,30	20,02	20,80	19,44	22,24	21,94	22,40
Control	18,34	17,74	18,39	18,70	19,22	19,16	17,66
Control	20,28	17,28	20,04	15,58	19,26	19,00	19,82
Control	20,34	21,42	19,02	22,16	20,63	18,70	21,42
Control	23,60	21,92	21,76	22,78	20,58	23,62	23,78
Control	23,22	21,42	21,22	22,46	21,08	20,58	23,04
Control	20,40	16,20	18,70	17,74	17,78	17,12	17,71
Control	25,42	25,01	23,86	24,87	22,68	24,08	23,84
Control	13,88	22,30	20,36	21,60	22,20	18,92	18,00
Control	11,44	9,94	11,46	14,16	11,48	15,42	12,00
Control	20,34	21,42	19,02	22,16	20,63	18,70	21,42

**Tabla 7.** Registro de leche desde el día 1 hasta el día 14 en vacas del grupo control y tratamiento con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides* el fundo El Álamo de Cajamarca.

Grupo	Día 1 (Tto)	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10	Día 11	Día 12	Día 13	Día 14
Tratamiento	19,86	18,62	18,78	18,51	18,04	19,26	18,72	20,56	17,86	20,06	19,48	19,25	19,36	19,36
Tratamiento	22,48	22,00	21,50	20,74	21,00	21,42	22,04	19,60	20,72	11,28	21,24	22,24	22,18	21,72
Tratamiento	17,48	16,94	16,08	14,78	18,14	17,10	17,66	17,10	16,66	15,88	17,10	15,70	16,56	17,76
Tratamiento	27,24	25,04	26,26	23,08	26,32	26,40	25,94	24,00	21,98	24,88	24,12	25,60	23,36	24,22
Tratamiento	12,62	7,82	10,82	9,08	11,30	8,68	11,71	11,30	12,34	10,65	11,98	12,80	11,96	12,13
Tratamiento	16,20	15,42	14,92	14,86	20,70	15,44	17,34	18,66	13,94	14,60	15,08	15,30	16,28	13,80
Tratamiento	21,34	23,56	19,66	19,24	21,94	21,44	23,23	22,98	23,96	23,62	23,36	23,16	23,50	20,42
Tratamiento	18,12	10,56	18,54	18,32	19,94	18,58	18,24	18,98	16,76	19,38	17,32	18,98	18,30	18,88
Tratamiento	13,16	10,56	10,36	11,50	12,26	11,78	15,06	12,90	12,12	12,28	11,94	11,90	11,54	12,38
Tratamiento	21,40	20,54	20,74	20,92	21,18	19,28	22,98	20,54	18,02	19,62	21,52	20,24	20,00	20,18
Tratamiento	22,86	22,90	23,84	20,02	23,62	21,84	22,72	20,92	23,22	20,80	20,62	21,72	21,84	20,78
Control	19,46	19,66	20,30	18,32	19,58	20,10	18,48	19,65	18,54	18,00	18,40	18,86	17,80	18,54
Control	22,14	19,92	18,96	18,70	19,16	16,10	14,58	14,74	14,52	16,18	21,32	15,64	16,96	15,28
Control	20,62	19,24	19,00	18,16	21,52	18,96	21,04	19,74	20,28	19,46	19,78	20,56	20,16	20,94
Control	22,56	22,22	22,28	22,48	22,74	20,64	23,20	21,84	21,06	22,30	20,84	21,20	23,14	20,18
Control	21,36	21,16	22,28	18,86	20,68	20,76	20,44	20,11	21,50	19,66	19,84	20,68	20,80	20,68
Control	17,96	18,02	19,46	16,78	16,88	17,70	18,42	17,56	18,94	18,14	16,90	17,02	17,28	16,94
Control	26,98	25,68	26,74	24,10	27,44	24,06	25,66	24,32	25,92	25,46	26,12	26,46	24,30	24,56
Control	18,40	19,16	21,08	18,62	20,46	20,50	19,70	21,54	21,08	20,78	20,56	21,70	20,86	19,24
Control	12,70	11,12	10,68	11,22	12,68	11,32	12,22	11,98	11,72	12,62	11,86	12,30	9,50	11,72
Control	19,75	18,51	19,11	17,91	19,78	18,57	19,47	18,95	18,56	18,28	18,97	19,07	18,78	18,49
Control	22,56	22,22	22,28	22,48	22,74	20,64	23,20	21,84	21,06	22,30	20,84	21,20	23,14	20,18

**Tabla 8.** Registro de leche desde el día 15 hasta el día 28 en vacas del grupo control y tratamiento con oxiclozanida para el control de *C. microbothrioides* el fundo El Álamo de Cajamarca.

Grupo	Día 15	Día 16	Día 17	Día 18	Día 19	Día 20	Día 21	Día 22	Día 23	Día 24	Día 25	Día 26	Día 27	Día 28
Tratamiento	19,60	17,94	18,42	17,90	17,52	18,54	17,04	17,80	18,58	18,72	19,48	18,18	18,82	18,70
Tratamiento	21,94	21,38	22,40	21,68	18,96	22,26	24,24	21,06	22,38	22,76	22,46	21,50	21,88	22,36
Tratamiento	16,14	18,02	17,96	16,98	17,44	17,64	16,56	17,18	16,24	17,70	17,40	17,04	17,20	16,60
Tratamiento	21,92	21,44	21,06	16,24	17,90	22,64	22,04	22,82	22,78	21,74	21,26	19,90	17,72	20,18
Tratamiento	12,18	12,48	11,82	12,34	11,10	12,94	11,06	12,16	12,16	12,72	12,76	12,30	12,20	12,42
Tratamiento	13,76	13,54	13,94	12,86	13,82	13,80	12,98	13,24	12,54	14,08	13,96	13,66	13,70	13,66
Tratamiento	19,20	22,54	23,20	18,58	23,26	23,26	20,66	22,48	23,24	24,44	24,32	23,22	23,70	23,90
Tratamiento	17,26	18,86	18,24	17,76	18,84	20,62	18,16	17,86	18,92	18,34	19,12	17,40	19,12	20,02
Tratamiento	11,64	11,38	12,32	11,94	13,28	14,04	13,40	12,86	11,54	12,14	12,20	11,72	11,78	12,58
Tratamiento	20,62	20,06	20,18	18,12	17,80	19,14	18,66	21,60	19,76	19,66	21,34	19,08	19,94	20,56
Tratamiento	20,68	20,06	20,40	20,00	19,44	21,96	22,70	20,72	21,86	19,48	21,68	20,16	21,74	21,54
Control	18,46	18,40	18,28	17,26	18,04	16,26	17,52	17,84	19,12	18,16	19,76	17,14	17,02	17,08
Control	15,56	15,58	16,74	14,40	15,78	15,88	15,50	14,92	14,42	14,84	14,78	12,40	13,64	14,38
Control	18,74	18,98	18,84	18,08	18,80	17,80	16,78	16,02	17,04	14,64	14,96	16,52	15,79	14,64
Control	19,52	20,08	22,58	17,96	19,68	22,54	19,12	22,30	20,34	20,80	22,08	20,54	21,66	23,54
Control	19,64	19,16	20,42	18,13	20,76	21,46	18,76	20,80	19,34	19,56	19,60	18,34	19,08	19,00
Control	15,26	13,84	11,04	12,94	14,68	15,08	14,58	15,84	15,52	15,34	16,16	14,76	14,88	14,36
Control	23,68	24,46	23,86	22,42	23,72	22,72	23,42	24,10	23,18	23,00	25,26	22,20	24,82	24,10
Control	21,32	20,86	19,64	19,48	19,40	19,90	19,84	20,96	20,60	21,12	19,62	19,14	19,56	20,14
Control	12,32	11,32	11,50	10,80	11,72	12,28	11,50	11,26	11,42	11,38	12,16	11,22	11,46	11,48
Control	17,97	18,02	18,14	16,79	17,60	18,54	17,73	18,19	18,05	18,03	18,52	17,32	17,79	18,06
Control	19,52	20,08	22,58	17,96	19,68	22,54	19,12	22,30	20,34	20,80	22,08	20,54	21,66	23,54

### ANEXO 3

#### Análisis estadístico

##### 1. Prueba de Normalidad para la producción de leche por semana

	Grupo	Shapiro-Wilk		
		Estadístico	gl	Sig.
Residuo para Pre-tto	Control	,920	11	,361
	Tratamiento	,933	11	,442
Residuo para Semana_1	Control	,924	11	,388
	Tratamiento	,958	11	,751
Residuo para Semana_2	Control	,941	11	,568
	Tratamiento	,931	11	,425
Residuo para Semana_3	Control	,955	11	,727
	Tratamiento	,886	11	,125
Residuo para Semana_4	Control	,974	11	,925
	Tratamiento	,916	11	,288

##### 2. Análisis de varianza de medidas repetidas para la producción de leche por semana

#### Prueba de esfericidad de Mauchly<sup>a</sup>

Medida: Producción de leche

Efecto intra-sujetos	W de Mauchly	Aprox. Chi-cuadrado	gl	Sig.	Épsilon <sup>b</sup>		
					Greenhouse-Geisser	Huynh-Feldt	Límite inferior
Semana	,232	25,417	9	,003	,536	,638	,250

Prueba la hipótesis nula de que la matriz de covarianzas de error de las variables dependientes con transformación ortonormalizada es proporcional a una matriz de identidad.

a. Diseño : Intersección + Grupo

Diseño intra-sujetos: Semana

#### Prueba de efectos intra sujetos

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado	
Semana	Greenhouse-Geisser	31,137	2,145	14,519	6,211	,004	,246
Semana * Grupo	Greenhouse-Geisser	6,696	2,145	3,122	1,336	,275	,066
Error(factor1)	Greenhouse-Geisser	95,246	40,748	2,337			

**Pruebas de efectos inter-sujetos**

Medida: Producción de leche

Variable transformada: Media

Origen	Tipo III de suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.	Eta parcial al cuadrado	Parámetro de no centralidad	Potencia observa da <sup>a</sup>
Intersección	36999,694	1	36999,694	489,122	,000	,963	489,122	1,000
Grupo	6,451	1	6,451	,085	,773	,004	,085	,059
Error	1437,259	19	75,645					

a. Se ha calculado utilizando alpha = ,05