



Facultad de Ciencias Veterinarias y Biológicas
Carrera de Medicina Veterinaria y Zootecnia

"FÁRMACOS EN EL CONTROL DE *Fasciola hepatica* Y RESISTENCIA
ANTIHELMÍNTICA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS"

Trabajo de investigación para optar el Grado Académico de
BACHILLER EN MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA

Presentado por:

ROBBY WILLIAMS FERNÁNDEZ GUZMÁN

Asesor:

DANIEL ALEXIS ZÁRATE RENDÓN

Lima – Perú

2020

ACTA DE SUSTENTACIÓN/APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN DE BACHILLER

Lima, 16 de julio de 2020.

Los integrantes del Jurado evaluador del trabajo de investigación:

Presidente: Dr. LUIS FERNANDO CERRO TEMOCHE
Miembro: M.V. MILENA PAOLA MONTENEGRO VEGA
Miembro: M.V. EVA CONSUELO CASAS ASTOS

Se reúnen para evaluar el trabajo de investigación de Bachiller:

“FÁRMACOS EN EL CONTROL DE *Fasciola hepática* Y RESISTENCIA ANTIHELMÍNTICA: SITUACIÓN ACTUAL Y PERSPECTIVAS”

Presentada por el estudiante:

ROBBY WILLIAMS FERNÁNDEZ GUZMÁN

Para optar al grado de Bachiller en: **MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA**

Asesorada por: **Mg. DANIEL ALEXIS ZARATE RENDON**

Luego de haber evaluado el informe final del trabajo de investigación de Bachiller, concluyen de manera unánime (----) por mayoría simple (X) calificar a:

• Tesista: ROBBY WILLIAMS FERNÁNDEZ GUZMÁN		Nota (en letras): Diecinueve	
Aprobado ()	Aprobado - Muy buena ()	Aprobado - Sobresaliente (x)	Desaprobado ()

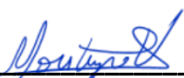
Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



Dr. LUIS FERNANDO CERRO TEMOCHE
Presidente



Mg. DANIEL ALEXIS ZARATE RENDON
Asesor



M.V. MILENA PAOLA MONTENEGRO VEGA
Miembro 1



M.V. EVA CONSUELO CASAS ASTOS
Miembro 2

RESUMEN

Los parásitos están altamente difundidos por el mundo, algunos como *Fasciola hepatica* tienen la capacidad de infectar animales y humanos, trayendo consigo problemas de salud global. En esta revisión bibliográfica se detallan los puntos más importantes que se deben conocer acerca de este trematodo y la enfermedad que produce en rumiantes, para apoyar con un mejor control en las zonas endémicas que lo necesiten. Se describe la morfología en sus diferentes fases, para lograr una correcta identificación y diferenciación de otros parásitos; se explica el ciclo biológico en el hospedero intermediario, definitivo y en el ambiente. La epidemiología de la fasciolosis, así como los factores de riesgo asociados a la enfermedad también son descritos, además de la fisiopatología, donde se puede apreciar el desarrollo de la enfermedad en el rumiante; esto viene ligado a los signos clínicos que va presentar posteriormente, a su vez, se exponen diversos métodos de diagnóstico que son eficientes y deben ser elegidos tomando en cuenta los casos específicos que requieran o deban tratar. Como se menciona anteriormente, además de los problemas de salud que genera la fasciolosis, también llega a tener un impacto productivo negativo y por ende económico. Se debe recordar el gran efecto que tiene este parásito en la salud pública, siendo esta una zoonosis parasitaria relevante en nuestro país. Finalmente, se desarrollan los métodos farmacológicos para el control de *F. hepatica*, lo cual es importante teniendo en cuenta que existe resistencia antihelmíntica hacia algunos fármacos, y estrategias alternativas que involucran métodos ambientales dirigidos hacia el hábitat del hospedero intermediario y hacia este mismo, dentro de estas estrategias también se encuentra la vacunación que aún se encuentra en fase de desarrollo. En las conclusiones se resume el estado de la investigación y los aspectos más resaltantes a ser tomados en cuenta a la hora de diseñar un programa de control.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción.....	1
2. Revisión bibliográfica.....	2
2.1. <i>Fasciola hepatica</i>	2
2.1.1. Taxonomía.....	3
2.1.2. Ciclo biológico.....	4
2.2. Fasciolosis en rumiantes.....	9
2.2.1. Epidemiología.....	9
2.2.2. Fisiopatología.....	11
2.2.3. Signos clínicos.....	14
2.2.4. Métodos de diagnóstico.....	14
2.3. Impacto productivo e importancia económica.....	17
2.4. Fasciolosis en salud pública.....	20
2.5. Métodos de control contra la fasciolosis en ganadería.....	23
2.5.1. Métodos farmacológicos.....	23
2.5.1.1. Fármacos antihelmínticos fasciolicidas.....	24
2.5.1.2. Resistencia antihelmíntica: Ocurrencia en fasciolicidas y detección.....	28
2.5.2. Métodos no farmacológicos.....	32
2.5.2.1. Métodos ambientales.....	33
2.5.2.2. Vacunación.....	36
3. Conclusiones.....	38
4. Bibliografía.....	39

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: <i>Fasciola hepatica</i> adulta.....	3
Figura 2: Huevo de <i>Fasciola hepatica</i> en heces.....	3
Figura 3: Miracidio de <i>F. hepatica</i> nadando.....	4
Figura 4: Esporocisto de <i>Fasciola hepatica</i>	5
Figura 5: Redia de <i>Fasciola hepatica</i>	6
Figura 6: Cercaria con forma de renacuajo.....	7
Figura 7: Metacercaria con una envoltura de tres estratos.....	7
Figura 8: <i>Fasciola hepatica</i> en un conducto biliar engrosado.....	8
Figura 9: Etapas del ciclo de vida del trematodo digeneo (<i>F. hepatica</i>).....	8

1. Introducción

Las parasitosis representan un gran problema para la producción animal, principalmente para los ovinos, caprinos y bovinos. *Fasciola hepatica* es un trematodo parásito que genera grandes pérdidas económicas a los productores; debido a todos los problemas de salud que produce en el animal, lo cual conlleva a una baja productividad, así como también los costos asociados al decomiso de hígados infectados al momento del beneficio.

En la actualidad la manera más eficaz de solucionar esta problemática, es la eliminación de los parásitos cuando se encuentran en el organismo del animal, y para este propósito se utilizan fármacos antiparasitarios. Sin embargo, el uso indiscriminado de estos ha ido originando la aparición de un problema grave, la resistencia antihelmíntica, esta amenaza se ha ido acentuando con el tiempo, y constituye una amenaza para los programas de control de esta parasitosis.

La presente monografía revisa los puntos más importantes con respecto a este parásito, la enfermedad que produce en los rumiantes y su importancia en salud pública. El estudio del ciclo biológico del parásito permite utilizar las herramientas más eficaces para su control. Los factores epidemiológicos de la fasciolosis determinan las zonas donde existe mayor prevalencia de la enfermedad, así como también los factores de riesgo y las condiciones en las que mejor se desarrolla este parásito. Adicionalmente la fisiopatología va contribuir a conocer el desarrollo de la enfermedad, para entender cómo puede afectar negativamente la producción animal.

Los métodos de diagnóstico, también son cruciales porque orientan hacia una correcta terapéutica. Precisamente el desarrollo de tratamientos (farmacológicos y no farmacológicos) contra *F. hepatica*, como para el caso de otros parásitos helmintos, ha evolucionado durante el tiempo y ha generado problemas adicionales como la resistencia antihelmíntica, fenómeno que actualmente se encuentra presente en varias partes del mundo, incluyendo a nuestro país.

Existe una variedad de problemas relacionados a la infección con *F. hepatica*, los cuales van incrementando con el tiempo y haciendo su control cada vez más dificultoso, esto hace necesario la búsqueda de alternativas de control, por ejemplo, en cuanto a medicamentos, se deben establecer los actuales niveles de eficacia de los fármacos fasciolicidas. Para implementar una adecuada rotación de fármacos. El incremento de los niveles de resistencia antiparasitaria, es un escenario muy preocupante para los actuales programas de control de fasciolosis animal.

Considerando todo lo mencionado anteriormente se hace necesaria la investigación y revisión bibliográfica sobre los estudios que existen en el Perú y otros países sobre el control de fasciolosis y la importancia de la resistencia antihelmíntica, con el objetivo de establecer mejores programas de control parasitario.

2. Revisión bibliográfica

2.1. *Fasciola hepatica*

Fasciola hepatica es un parásito que se ubica en el hígado, específicamente en los canalículos biliares, de, principalmente, ovinos, caprinos y vacunos. En su forma adulta, el parásito es alargado, plano, de color marrón y con forma de hoja o punta de lanza, midiendo 1 cm de ancho y 2.5 cm de largo aproximadamente (*figura 1*). Sus huevos son relativamente grandes (140 x 75 μm) ovalados y de un color entre amarillo y marrón (*figura 2*) (Aksoy *et al.*, 2005). El parásito adulto presenta un par de testículos localizados en la zona central del cuerpo, adicionalmente tiene un útero y un ovario que anteceden a las gónadas mencionadas anteriormente. En las zonas laterales se hallan las glándulas vitelógenas. El tegumento que presenta este trematodo está recubierto por abundantes espinas direccionadas hacia atrás, estas tienen la función de facilitar el desplazamiento y además generan una acción irritativa sobre los conductos biliares y el parénquima hepático del hospedero definitivo (Jiménez, 2008).

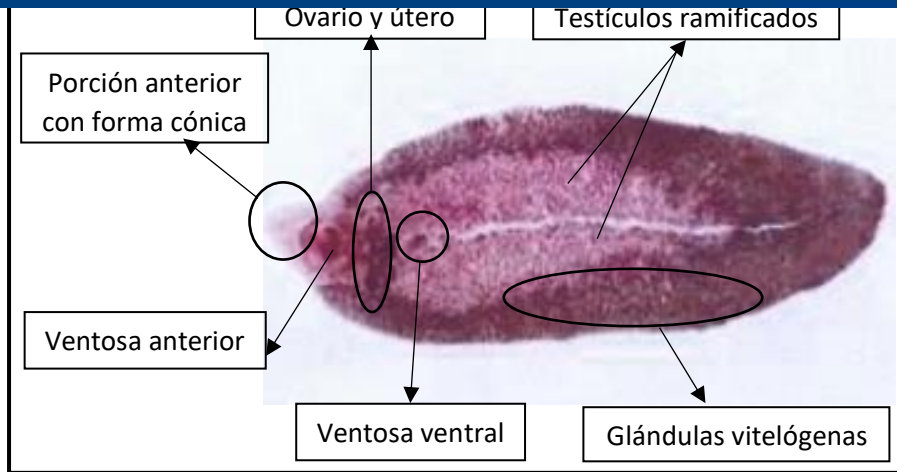


Figura 1: *Fasciola hepatica* adulta. Tinción de carmín 4x. FUENTE: Adaptado de: Carrada-Bravo (2007)

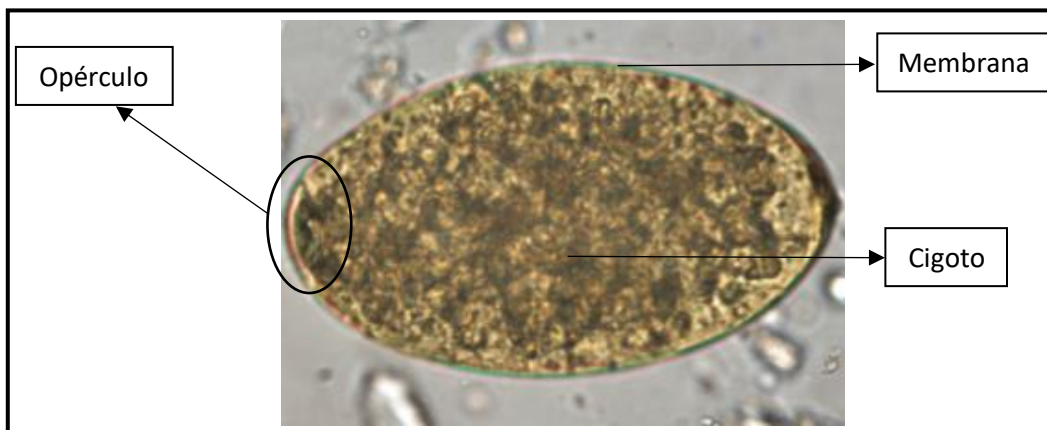


Figura 2: Huevo de *Fasciola hepatica* en heces. FUENTE: Adaptado de: Bowman (2011)

2.1.1. Taxonomía

- **Reino:** Animalia
- **Filo:** Platyhelminthes
- **Clase:** Trematoda
- **Orden:** Echinostomida
- **Familia:** Fasciolidae
- **Género:** *Fasciola*
- **Especie:** *Fasciola hepatica*
(Taylor, Coop, & Wall, 2016).

2.1.2. Ciclo biológico

En el Medio Ambiente

El ciclo se inicia cuando los animales que ya presentan fasciolosis, en este caso bovinos y ovinos, expulsan los huevos del parásito mediante las heces en fuentes de agua dulce (Valderrama, 2016). Un parásito adulto tiene la capacidad de generar 20,000 huevos en un día, los cuales van a ser llevados al intestino mediante la bilis y posteriormente expulsados al medio ambiente (Olaechea, 2004). La temperatura ideal que necesitan los huevos de *F. hepatica* para su maduración, está entre 10 a 30 °C, adicionalmente requieren de al menos una capa fina de agua. Con una temperatura de 22 °C, el embrión se divide en 2 semanas para formar la mórula, donde luego se desarrolla una larva periciliada denominada miracidio (*figura 3*) (Carrada-Bravo, 2007). Como las reservas energéticas del miracidio son limitadas, una vez liberado debe invadir un caracol, hospedero intermediario, en menos de 8 horas, de lo contrario morirá (Acha & Szyfres, 2003). Los caracoles de la familia *Lymnaeidae*, actúan como hospederos intermediarios (Carrada-Bravo, 2007).

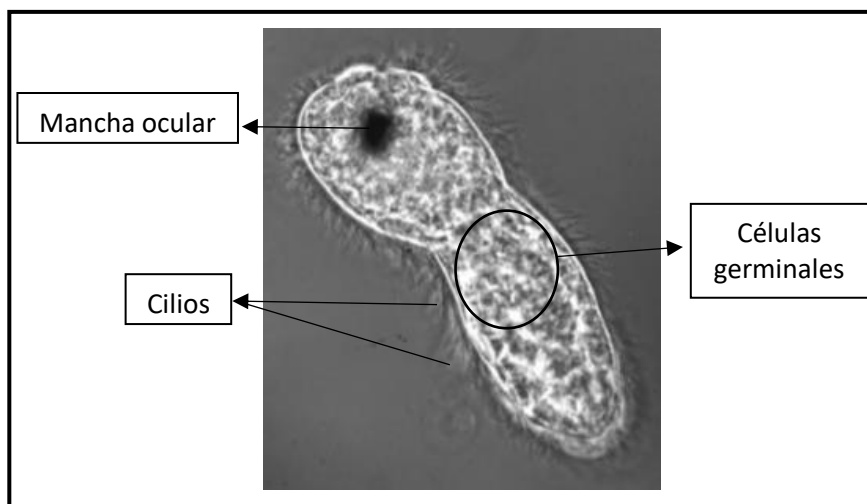


Figura 3: Miracidio de *F. hepatica* nadando; microfotografía con flash electrónico.
FUENTE: Adaptado de: Bowman (2011)

En el Hospedero Intermediario

Los caracoles de la familia *Lymnaeidae* son moluscos que desarrollan su hábitat en zonas con agua dulce, poco profunda y de corriente lenta, como pueden ser las orillas de riachuelos, abrevaderos, praderas inundadas, entre otras. Estos animales llegan a generar hasta 3,000 huevos en un mes cuando las condiciones climáticas son ideales, con una temperatura cercana a 22°C. En condiciones de sequía o frío, cuando existen temperaturas menores a 10 °C, este molusco y los estadios intermediarios del parásito, presentan una disminución de su actividad metabólica, de esta manera es posible que sobrevivan varios meses hasta que las condiciones ambientales sean las más adecuadas para su desarrollo (Suárez, Olaechea, Romero, & Rossanigo, 2007; Carrada-Bravo, 2007).

En diversas regiones de Sudamérica, *Lymnaea viatrix*, *L. cubensis* y *Galba truncatula* son los principales hospederos intermediarios de *F. hepatica* que se han identificado (Kleiman, Pietrokovsky, Prepelitchi, Carbajo, & Wisnivesky-Colli, 2007; Pointier & Cazzaniga, 2006; Samadi & Roumegoux, 2000). Es posible que el ingreso del miracidio se dé por cualquier parte del cuerpo del caracol, pero este es más exitoso si ocurre mediante el orificio respiratorio. Dentro de este molusco se va a dar la reproducción asexual del parásito, es aquí donde el miracidio pasa al siguiente estadio larval llamado esporocisto (*figura 4*) (Prepelitchi, 2009).

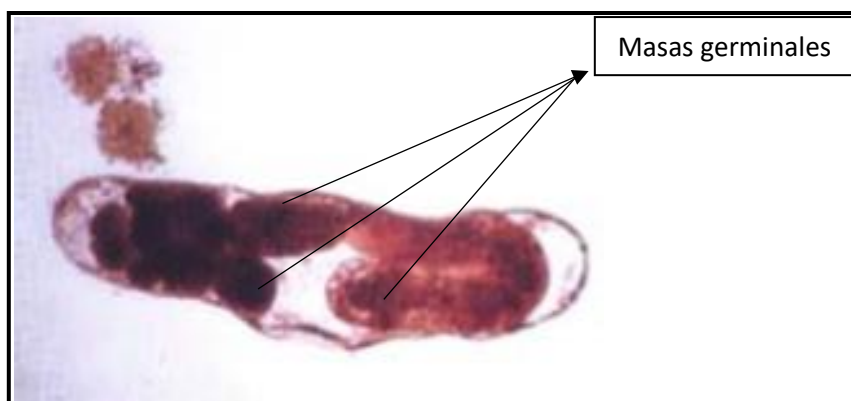


Figura 4: Esporocisto de *Fasciola hepatica*. FUENTE: Adaptado de: Carrada-Bravo (2007)

Durante las dos semanas posteriores, el esporocisto se reproduce, originando las redias que miden en promedio 3 mm (*figura 5*). Son estructuras celulares que se localizan en la glándula

digestiva (hepatopáncreas) o en la cavidad corporal del molusco. Se da un proceso de poliembrionía que presenta una duración de 25 a 35 días, dependiendo de la temperatura del ambiente (Carrada-Bravo, 2007).

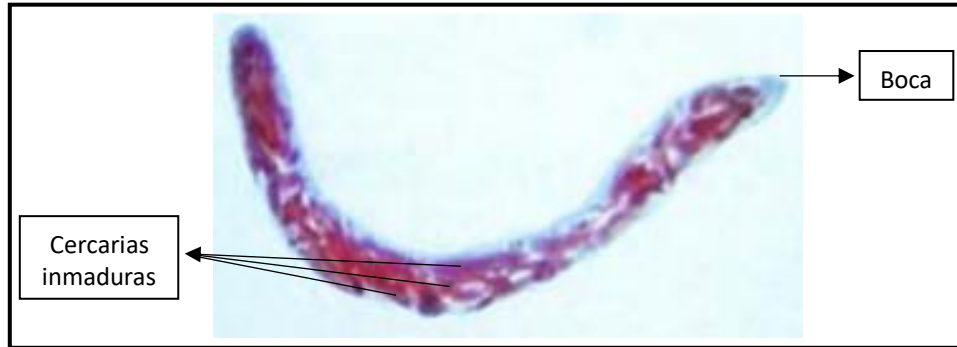


Figura 5: Redia de *Fasciola hepatica*. FUENTE: Adaptado de: Carrada-Bravo (2007)

Cuando las cercarias maduran, salen de las redias y a su vez destruyen el tejido del caracol, llegando así al medio ambiente. Este acontecimiento sucede entre las 4 y 7 semanas después de que los miracidios ingresaron al hospedero intermediario, al poseer un fototropismo positivo, la emergencia de las cercarias va a ser estimulada por la luz (Prepelitchi, 2009). El resultado de una infección exitosa de un miracidio en un caracol suele ser la producción de 400 a 1,000 cercarias (Olaechea, 2004). Las cercarias miden 0,25 - 0,35 mm; poseen cola móvil no bifurcada de 0,5 mm (figura 6), la cual pierden al cabo de pocas horas (Carrada-Bravo & Escamilla, 2005). Al igual que los miracidios, las cercarias también son un estadio de vida libre y no se alimentan, esto limita su expectativa de vida a 12 horas aproximadamente, esta va ser influenciada por factores como la temperatura ambiental y de la cantidad de glucógeno que almacenaron durante la fase dentro del caracol (Prepelitchi, 2009).

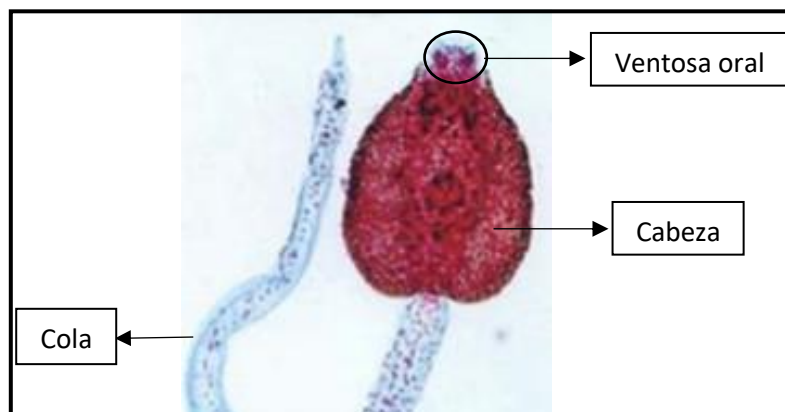


Figura 6: Cercaria. Cabeza piriforme, cola móvil y granulosa, cumple la función de movilidad en el agua. FUENTE: Adaptado de: Carrada-Bravo (2007)

Las cercarias se alojan en las hierbas y plantas acuáticas; una vez que pierden la cola, se convierten en metacercarias, las cuales tienen una medida de 0.5 mm (*figura 7*) (Carrada-Bravo, 2007). Este estadio del parásito va a ser el infectivo para el hospedero definitivo y si se dan las condiciones adecuadas de temperatura y humedad, es posible que permanezcan infectivas por mucho tiempo; por el contrario, si se presentan temperaturas muy elevadas, su supervivencia e infectividad disminuirán considerablemente (Prepelitchi, 2009). La duración de un ciclo completo, comenzando por el miracidio hasta la metacercaria, tienen una duración de entre 6 y 7 semanas, teniendo en cuenta que las condiciones ambientales deben ser las favorables (Jiménez, 2008).

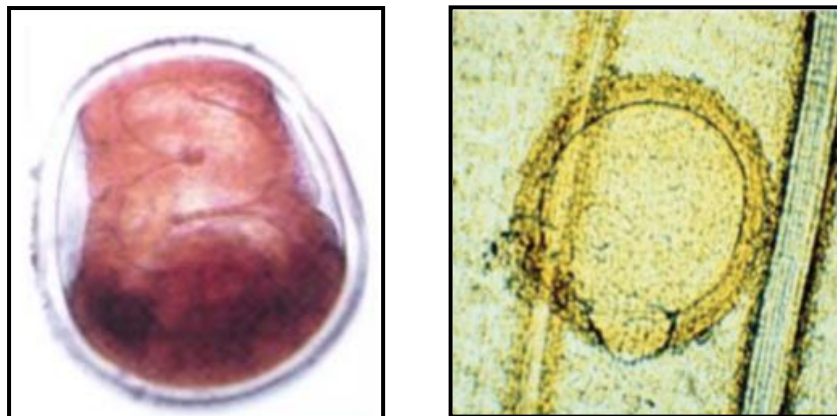


Figura 7: Metacercaria con una envoltura de tres estratos. A la izquierda, metacercaria libre. A la derecha, se encuentra en la vegetación. FUENTE: Carrada-Bravo (2007); Bowman (2011)

En el Hospedero Definitivo

Los hospederos definitivos van a infectarse al consumir las metacercarias mediante las plantas o bebiendo el agua contaminada con estas. Una hora después de la ingestión, la metacercaria empieza a desenquistarse y posterior a esto, el juvenil atraviesa la pared intestinal para migrar mediante la cavidad abdominal y en dirección al hígado; a los 4 - 6 días post infección el parásito llega a este órgano e ingresa penetrando la cápsula de Glisson (Prepelitchi, 2009). El trematodo posee 0,3 mm de largo en esta etapa y va a continuar su camino mediante

el hígado por las siguientes 6 - 7 semanas, llegando a invadir los conductos biliares cuando tiene una medida de 4 - 14 mm de largo (Figura 8). *F. hepatica* madura y empieza a producir huevos, los cuales llegan a aparecer en las heces entre los 56 y los 90 días después de la infección (Acha & Szyfres, 2003). El periodo mínimo para completar un ciclo biológico es de 17 a 18 semanas (Admassu, Shite, & Kinfe, 2015).

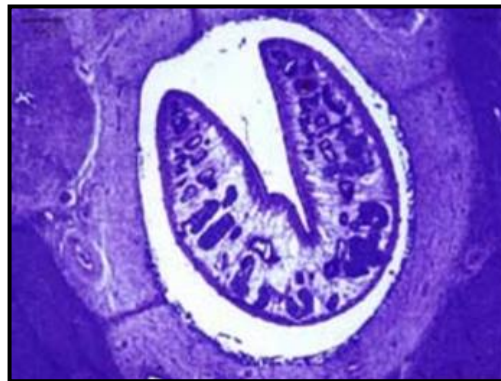


Figura 8: *Fasciola hepatica* en un conducto biliar engrosado. Se puede apreciar al parásito doblado y cortado longitudinalmente. Tinción azul–alciano 40x. FUENTE: Carrada-Bravo (2007)

En la (figura 9) se muestra un gráfico que resume el ciclo de vida completo de *F. hepatica*, tanto en el medio ambiente, como en los hospederos intermediarios y definitivos.

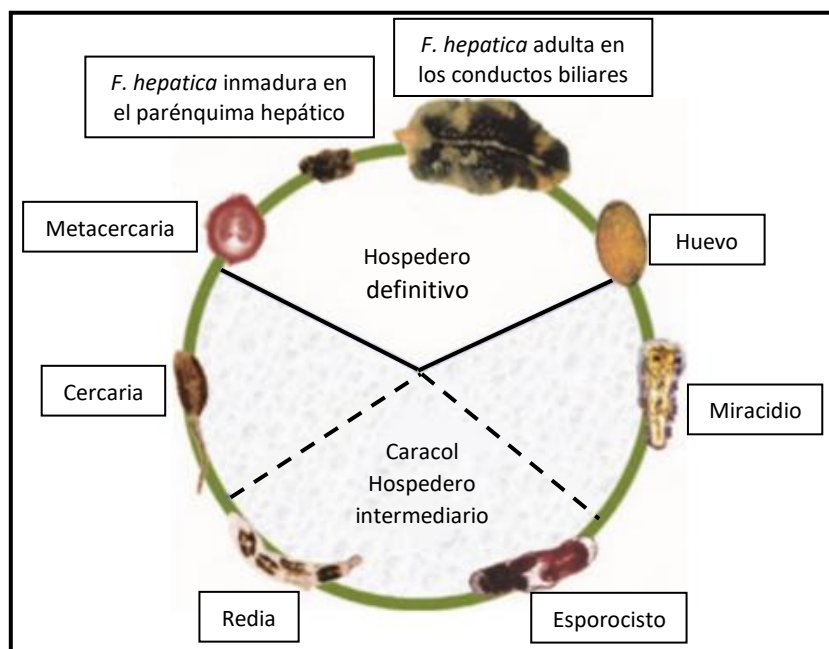


Figura 9: Etapas del ciclo de vida del trematodo digeneo (*F. hepatica*). FUENTE: Adaptado de: Taylor *et al.* (2016)

2.2. Fasciolosis en rumiantes

La infección de estos animales generalmente se da durante el pastoreo, pero también es posible que se infecten en una crianza estabulada, mediante el agua de bebida o consumiendo henos y ensilados mal realizados (Jiménez, 2008). De los diversos hospederos definitivos que se conocen, los más considerables desde un punto de vista epidemiológico, son los ovinos y los bovinos, estas dos especies manifiestan diferentes grados de susceptibilidad y resistencia hacia el parásito. Por ejemplo, los ovinos no presentan resistencia y son muy susceptibles, a diferencia del ganado bovino que presenta mayor resistencia frente al parásito y a su vez es menos susceptible. Lo mencionado anteriormente va a determinar el desarrollo y los efectos de la infección, los cuales serán diferentes en cada grupo, en bovinos raramente causa muerte, mientras que en ovinos esto ocurre con más frecuencia (Suárez *et al.*, 2007).

2.2.1. Epidemiología

La epidemiología que presenta la fasciolosis está influenciada en gran parte por la susceptibilidad de las distintas especies de hospederos definitivos, la cual se da por la resistencia natural o adquirida, la edad, el estado nutricional y otros factores que van a condicionar la fisiología de cada animal; además de la presión de infección en el ambiente (Prepelitchi, 2009). La presión de infección hace referencia a que la aparición de la enfermedad está fundamentalmente vinculada al hospedero intermediario, que disemina la fase previa a la infectiva, la cercaria (Mas-Coma, 2005). También se debe tener en cuenta que las distintas etapas del ciclo parasitario dependen de diversos factores (temperatura, humedad, biológicos, topográficos y de manejo), los cuales influyen en la prevalencia de la enfermedad y el nivel de infección (Suárez *et al.*, 2007).

El periodo de incubación de los huevos del caracol intermediario depende de la temperatura; dura 7 días a 27°C y un mes a 11°C. El de los huevos de *F. hepatica* demora 10

días a 27°C y un mes a 11°C; la evolución de miracidio a cercaria dura 28 días a 26°C y 80 días a 15°C (Vignau, Venturini, Romero, Eiras, & Baso, 2005). Teniendo en cuenta las temperaturas anteriores, se puede establecer que un rango de 10°C a 30°C y una adecuada humedad en el suelo, van a brindar las condiciones apropiadas para el desarrollo del hospedero intermediario, así como también para los huevos y otros estadios de *F. hepatica*. En zonas donde la temperatura oscila en el rango anterior, la transmisión se va a dar a lo largo de todo el año, también si existe humedad disponible en el terreno, de lo contrario esta se vuelve estacional, restringida a los meses favorables (Torgerson y Claxton, 1999, citado por Prepelitchi, 2009).

Por otra parte, el verano trae un incremento de la temperatura que reduce el tiempo del ciclo biológico, esto también va a generar un incremento de la evapotranspiración (pérdida de humedad del suelo) que, en consecuencia, produce una alta mortandad de los distintos estadios del ciclo parasitario. Con esto nos damos cuenta que las precipitaciones y fundamentalmente la constante humedad de los ambientes, van a ser los determinantes de la continuidad del ciclo biológico y por ende de la presentación de la enfermedad (Suárez *et al.*, 2007).

Se ha visto también que la topografía influye en la extensión de los brotes de fasciolosis y del caracol, cuando este último habita en una colecta de agua semitemporanea y a su vez, existen abundantes lluvias, estas van a facilitar que las poblaciones de este molusco, se dispersen. Mientras que, si el hábitat es una colecta de agua permanente, la sequía va a ocasionar que el ganado se concentre en un área menor y, por lo tanto, habrá un mayor aumento del número de huevos de *F. hepatica* y de caracoles infectados (Vignau *et al.*, 2005).

Por ejemplo, en un estudio hecho por Marcos *et al.* (2004) en dos localidades contiguas, Huertas y Julcán en el Valle del Mantaro, se halló que la diferencia de prevalencia entre ambas (Huertas [28.3%] y Julcán [12.6%]) podría estar ligada a la distinta topografía de estas dos zonas, con Huertas ubicada en un terreno plano con abundantes reservorios y canales de agua,

los cuales ofrecen un hábitat ideal para la reproducción de los caracoles y los estadios intermediarios del parásito; mientras que el terreno en Julcán presentaba muchas pendientes y estaba accidentado, también tenía una menor cantidad de reservorios de agua y de esta forma se reducían los factores favorables para la propagación de la enfermedad.

Otro factor que se tiene en cuenta para el desarrollo de la fasciolosis es la altitud, siendo importante la gran capacidad de adaptabilidad del hospedero intermediario; por ejemplo, Londoño, Chávez, Li, Suárez, & Pezo (2009) registraron caracoles desarrollándose a altitudes comprendidas entre los 4000 a 4500 msnm, comprobándose incluso la presencia de formas larvianas del parásito en estos. Con respecto al manejo del ganado, cuando es extensivo, gracias a que se conoce la topografía del terreno, es posible que se identifiquen los ambientes dentro de los potreros donde existan condiciones favorables para que se desarrolle el hospedero intermediario y por ende donde también se puedan hallar metacercarias (Suárez *et al.*, 2007).

Si se varían las condiciones de pastoreo, estableciendo potreros, algunos de estos no van a permitir el uso de áreas secas o se va a dar un sobrepastoreo del forraje más palatable para los animales; el ganado se verá obligados a consumir el alimento de las zonas contaminadas. Al permanecer mayor tiempo en estos lugares infectados, se va a promover la reinfección y es de esta manera en que la fasciolosis genera un mayor impacto perjudicial cuando después de una estación húmeda le sigue una de gran sequía (Olaechea, 2004). Por último, es fundamental que se considere que *F. hepatica* no solo infecta a bovinos y ovinos, sino a una gran cantidad de mamíferos, incluyendo cerdos, caballos, conejos, ciervos, etc. (Suárez *et al.*, 2007).

2.2.2. Fisiopatología

La fasciolosis se puede presentar de forma aguda o crónica, siendo esta última la que está más asociada con los bovinos. La forma aguda es más frecuente en zonas donde existe una alta carga parasitaria (Perea, Díaz, Pulido, & Bulla, 2018). La gravedad de esta enfermedad se

ve muy influenciada por la cantidad de metacercarias que ingiere el hospedero definitivo, la especie, la edad y el estado general del animal afectado (Vignau *et al.*, 2005).

Posterior a la ingestión de forraje y/o agua contaminada con metacercarias por parte de los rumiantes, inicia la infección en el tubo digestivo, con ayuda del jugo gástrico la membrana o envoltura que rodea a la metacercaria se disuelve dejando en libertad a la *F. hepatica* juvenil (López *et al.*, 2017). Luego del proceso de desenquistamiento, los jóvenes parásitos atraviesan la pared intestinal y logran llegar a la cavidad peritoneal para que desde ahí se dirijan hacia el hígado (Reyes & Rodríguez, 2011).

Los helmintos inmaduros en una cantidad reducida, no producen lesiones de importancia al migrar desde la pared intestinal hasta la cavidad peritoneal y de ahí hasta la cápsula de Glisson, pero si originan lesiones traumáticas y necróticas durante su migración a través del parénquima hepático. Estas lesiones se acompañan de un marcado infiltrado inflamatorio donde predominan los eosinófilos (Marcos *et al.*, 2011).

La migración por el hígado dura un mes aproximadamente, y esta se va a dar antes del establecimiento en los conductos biliares, donde ocurre la maduración del parásito, lo cual toma un tiempo de 2 a 3 meses aproximadamente (Cullen & Stalker, 2016). Una vez que los parásitos llegan a las vías biliares, continúan su crecimiento y desarrollo. Cabe resaltar que la hiperplasia de los conductos biliares se inicia cuando el parásito se encuentra aún en el parénquima hepático; este fenómeno es estimulado por la liberación de sustancias químicas, siendo la prolina una de las más importantes (Isseroff, Sawma, & Reino, 1977).

La fasciolosis aguda se da cuando existe una gran ingestión de parásitos, habiendo una mayor incidencia de peritonitis, que es producida por la alta cantidad de trematodos jóvenes en su camino hacia el hígado. La peritonitis va ser aguda y exudativa. También en el hígado se van a producir lesiones traumáticas debido a los túneles que genera este parásito y necrosis

coagulativa que puede estar relacionado con las excreciones tóxicas que produce (Cullen & Stalker, 2016). Existe una considerable pérdida de sangre producto de las lesiones hepáticas, lo cual conlleva a una hepatitis hemorrágica y anemia, que van a ser los causantes de la muerte del animal (Admassu *et al.*, 2015; Rojas, 2014).

La fasciolosis crónica está asociada con la presencia de trematodos adultos en los conductos biliares (Bowman, 2011). Esta es una etapa obstructiva donde se da el establecimiento de los parásitos en los conductos biliares con la consiguiente inflamación, formación de abscesos, hiperplasia celular, hepatomegalia y finalmente fibrosis. Si el proceso continúa y el número de dístomas es elevado, puede producirse atrofia por presión del parénquima hepático (Cañete, Noda, Domenech, & Brito, 2011). También existen los trematodos aberrantes que van hacia las venas hepáticas para posteriormente llegar al pulmón, las lesiones causadas en este órgano son nódulos resistentes que consisten en abscesos finamente encapsulados situados en los extremos de los bronquios (Cullen & Stalker, 2016). En la mayoría de los casos, estas lesiones que son consecuencia de la fasciolosis crónica, no generan signos clínicos considerables, pero el mayor problema es la disminución de los índices productivos del animal (Cañete *et al.*, 2011).

En general, el daño que produce este parásito, se da por tres vías: mecánica (obstrucción del parénquima y los vasos sanguíneos del hígado por trematodos inmaduros que excavan a través de este órgano e irritación del revestimiento del epitelio de los conductos biliares por el parásito adulto); tóxica (por secreciones y excreciones de *F. hepatica*) y pérdida de sangre, como resultado de la hemorragia producida en el hígado (forma aguda) y hematofagia de los trematodos (Admassu *et al.*, 2015).

2.2.3. Signos clínicos

- Fasciolosis aguda

La muerte súbita, puede ocurrir durante una fasciolosis aguda (Kaufmann, 1996). En general esta se caracteriza por pérdida de peso, anemia e hipoproteinemias, en este caso no se encontrarán huevos en las heces. Si la ingestión de parásitos no fue tan alta, se produce una fasciolosis subaguda con signos clínicos similares a los mencionados anteriormente, sumando la letargia, ictericia, dolor a la palpación y los problemas en el crecimiento, en estas circunstancias si se va presentar un recuento moderado de huevos de *F. hepatica* y la muerte podría ocurrir 12-30 semanas después de la infección (Admassu *et al.*, 2015; Prepelitchi, 2009; Aleixo *et al.*, 2015; Acha & Szyfres, 2003).

- Fasciolosis crónica

La forma crónica se presenta cuando el hospedero ingiere dosis moderadas pero sostenidas de metacercarias. Los signos son anemia progresiva, debilidad, pérdida de apetito, edemas (submandibular, cuello, pecho y abdomen), ascitis, diarrea y pérdida de peso (Acha & Szyfres, 2003; Suárez *et al.*, 2007). También presentan emaciación, ojos y encías pálidas, en el caso de hembras lactantes, disminuye la producción de leche y se encuentra una elevada cantidad de huevos del parásito en las heces (Perea *et al.*, 2018; Prepelitchi, 2009).

2.2.4. Métodos de diagnóstico

El diagnóstico de fasciolosis se basa, principalmente, en la detección de huevos de *F. hepatica* en heces, anticuerpos específicos en suero, leche o coproantígenos (Rana, Roohi, & Khan, 2014). Una de las pruebas de rutina para el diagnóstico es la detección microscópica de huevos en heces a través de métodos de sedimentación. Se han descrito numerosos procedimientos en la literatura, pero en la práctica, cada laboratorio ha adoptado su propia variante. En general, el ojo entrenado puede reconocer fácilmente los huevos de este parásito

mediante microscopía convencional y discriminar entre otros, como los de *Paramphistomum* spp (Charlier, Vercruyssen, Morgan, Van Dijk, & Williams, 2013).

Un estudio evaluó la técnica de sedimentación, utilizando un total de 3251 bovinos adultos, de los cuales 931 animales (28.63%) resultaron positivos para fasciolosis. Teniendo como prueba “gold standard” para el diagnóstico de fasciolosis, la detección visual de los parásitos en el hígado, se encontró que la sensibilidad de la técnica de sedimentación directa era del 67,13% y la especificidad del 100% (Abebe *et al.*, 2010).

Una de las variantes más utilizadas de estas técnicas es el Test de Dennis; Correa, Martínez, López, & Velásquez (2016) evaluaron su efectividad analizando 180 bovinos y se obtuvo una sensibilidad y especificidad de 73,2% y 84,2% respectivamente. Se concluyó que la técnica modificada de Dennis presenta un buen desempeño y constituye una buena herramienta para un diagnóstico adecuado de fasciolosis, tanto en estudios de prevalencia como en jornadas de salud animal. Se presume que los falsos positivos (15,8 %) se debieron a una inspección insuficiente de los hígados, ya que en la planta de sacrificio a este procedimiento no se le dio un tiempo adecuado ni la perspicacia requerida.

La cantidad de heces que se utilizan en los tests de sedimentación, también influye en los resultados, para comprobar esto se evaluó la prueba en 1331 bovinos. Utilizando una sola muestra fecal de 10 g para el diagnóstico, se concluyó que no es una técnica muy sensible, ya que solo se detecta el 69% de los animales verdaderamente infectados. Sin embargo, si se toman tres submuestras, haciendo un total de 30 g de heces, la sensibilidad se puede aumentar hasta un 92% y la especificidad hasta un 94%; esto demuestra que los métodos coprológicos tradicionales pueden tener un rendimiento de prueba superior a otros sistemas, solo dependiendo de la cantidad de muestra analizada (Rapsch *et al.*, 2006). Otras investigaciones similares han demostrado la validez y utilidad de un método de sedimentación en muestras

compuestas de heces como una prueba de diagnóstico simple pero efectiva que puede ser utilizada en el diagnóstico y control de *F. hepatica* en grupos de ganado (Graham-Brown *et al.*, 2019).

Existen otros métodos coprológicos como los de filtración o tamizado, como el descrito por Kleiman *et al.* (2005), con una alta efectividad, y que consisten básicamente, en preparar una solución de heces para luego filtrarla por un conjunto de tamices apilados, con un diámetro de malla de 250, 125 y 53 μm , respectivamente; los primeros dos retienen partículas grandes, mientras que el más bajo permite la recolección de huevos de *F. hepatica*. También podemos encontrar el kit comercial de diagnóstico llamado Flukefinder®, el cual presenta casi un 100% de eficacia y un rápido procesamiento de muestras, tiene un funcionamiento similar al método anterior, basándose en una filtración diferencial, pero a este se le añade la sedimentación y se adiciona azul de metileno al sedimento para una mejor observación de los huevos (Elliott, Kelley, Rawlin, & Spithill, 2015).

Como se mencionó anteriormente, la fascioliasis crónica es la presentación más común en rumiantes infectados, en tales casos es muy probable que se vean huevos en la prueba de sedimentación. Sin embargo, es importante enfatizar que los hospederos que presenten fasciolosis aguda, probablemente no arrojen huevos en las heces, porque el daño mayor es causado por los trematodos migratorios juveniles. En tales casos, los métodos de sedimentación pueden no ser confiables, y se prefieren las pruebas de inmunodiagnóstico o serológicas (Verocai, Chaudhry, & Lejeune, 2020).

Mezo, González-Warleta, Carro, & Ubeira (2004) informan sobre un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) que usa un nuevo anticuerpo monoclonal (mAb MM3) para la detección de antígenos excretorios-secretorios (ESA) de *F. hepatica* en heces de hospederos infectados. El ensayo detectó el 100% de las ovejas con un trematodo y el 100%

del ganado con dos trematodos. Estos resultados indican que este ensayo es un método confiable y ultrasensible para detectar cantidades muy pequeñas de antígenos de *F. hepatica* en heces de ovejas y vacas, lo que facilita el diagnóstico temprano. ELISA MM3-SERO también es una prueba sensible y altamente específica para el serodiagnóstico de la fasciolosis bovina y ovina, además se puede usar con muestras individuales de suero o leche (Mezo, González-Warleta, Castro-Hermida, Muiño, & Ubeira, 2010).

Reichel, Vanhoff, & Baxter, (2005) probaron en muestras de leche, un ELISA indirecto que utiliza el antígeno f2 de *F. hepatica* y está comercialmente disponible (Institut Pourquier, Montpellier, Francia). En este estudio, se modificó la dilución sugerida para la leche muestreada. Y se concluyó que el ensayo de leche sin diluir, en comparación con la recomendación del fabricante de dilución 1 en 4, mejoró la sensibilidad del 81.3% al 95% respectivamente, con un efecto insignificante sobre la especificidad (cayó de 100% a 98.2%). Teniendo en cuentas las investigaciones anteriores se demuestra que la sensibilidad del diagnóstico de fasciolosis se puede aumentar utilizando pruebas coprológicas y serológicas en paralelo (George, George, Rolfe, & Emery, 2018).

2.3. Impacto productivo e importancia económica

La fasciolosis es un grave problema de salud animal en muchas áreas rurales y urbanas del mundo, que causa pérdidas financieras significativas (Mehmood *et al.*, 2017). *F. hepatica* infecta a más de 250 millones de ovinos y 300 millones de bovinos en todo el planeta y genera importantes perjuicios económicos para la agricultura mundial; estimado en más de US \$ 3 mil millones anuales (Robinson & Dalton, 2009). El impacto directo en la productividad ganadera incluye; mortalidad del hospedero y condena parcial o total de los hígados afectados. Las pérdidas indirectas en bovinos incluyen; menor producción y calidad de leche en ganado

lechero, menores tasas de crecimiento, mayores tasas de conversión alimenticia en ganado de engorde y gastos para fármacos antihelmínticos (Mohammed, 2010; Fitzpatrick, 2013).

La fasciolosis animal se reporta en 21 de las 24 regiones del Perú. Se estima una disminución considerable en la producción lechera de entre 8 a 20% dependiendo de la gravedad de la enfermedad, además se considera un decrecimiento de la ganancia de peso hasta un 8% y en la eficacia de conversión de alimentos hasta 11%. El mayor componente que abarca la pérdida económica generada por este parásito, es el costo por tratamiento utilizando antihelmínticos específicos, este valor se encuentra alrededor de 5,6 millones de dólares americanos por año, que a su vez va representar el 46,6% de la pérdida total. Según las investigaciones se evalúa que el impacto negativo generado por *F. hepatica* en la economía de Perú se encuentra en no menos de 50 millones de dólares americanos por año (Espinoza, Terashima, Herrera-Velit, & Marcos, 2010).

Ríos (2017) realizó una investigación durante los meses de abril y mayo del 2017 en el Camal Municipal de la Provincia de Cajamarca, lo que se buscó fue establecer el porcentaje de hígados contaminados por *F. hepatica* y a su vez, que tanta fue la pérdida económica ocasionada por el decomiso de los hígados en ovinos. En ese periodo de tiempo se obtuvo una población de 2 394 ovinos, de los cuales 882 hígados fueron positivos a fasciolosis, de esta manera se obtuvo una frecuencia de 36,8% a fasciolosis y una pérdida económica total de US \$ 2124.

En Apurímac, Perú, también se reportan pérdidas económicas y productivas ocasionadas por *F. hepatica*, en una evaluación solo con bovinos, ovinos, caprinos y cerdos faenados en los mataderos municipales de la provincia Andahuaylas en los años 2011 al 2016, basándose en el comiso de hígados infectados; se determinó que la infección producida por este parásito durante este periodo de tiempo fue de 35,7 %, se comisaron 3 236 hígados entre todas las especies y la pérdida económica fue de US \$ 238 551,1 (Reinoso, 2018).

En otra localidad altoandina, Huancayo, la prevalencia de condenas de hígado bovino por fasciolosis son muy altas, por ejemplo, en un matadero de esta localidad se evaluaron los registros durante 16 meses. Posteriormente se determinaron las pérdidas económicas directas e indirectas. La fasciolosis fue la principal causa de condena hepática, con una prevalencia del 55,72%. Se destruyeron aproximadamente 16.45 toneladas de hígados, estimando una pérdida económica directa de US \$ 35,080. La pérdida indirecta debida a la disminución del aumento de peso corporal (calculada utilizando el 10% del peso promedio de un cadáver de animales sanos) se estimó en US \$ 354,570. Adicionalmente, teniendo en cuenta que el hígado es una fuente muy rica de nutrientes que incluyen proteínas, vitaminas importantes (A, D, E y K) y minerales, su condena tiene un importante impacto en regiones donde la seguridad alimentaria no está asegurada (Arias-Pacheco, Lucas, Rodríguez, Córdoba, & Lux-Hoppe, 2020).

En otros países de Sudamérica, específicamente en el sur de Brasil, se determinó que la fasciolosis representa una reducción del 5.8% del peso de la canal entre el ganado infectado y no infectado, que son US \$ 35 menos de ingresos por cabeza (Dutra *et al.*, 2010). Con el paso del tiempo este monto se va acrecentando hasta llegar a una pérdida de US \$ 56.6 por animal, teniendo una pérdida de aproximadamente US \$ 210.4 millones por año (Molento, Bennema, Bertot, Pritsch, & Arenal, 2018). Si hablamos de rumiantes menores, en Mexico se estableció que existe una pérdida de US \$ 12.2 por ovino que presente este parásito y en el caso del caprino, su pérdida es de US \$ 3.4 por animal infectado (Hernández, Camacho, Rodríguez, Robles, & Rodríguez, 2018).

Las pérdidas también se registran en Europa, una investigación en Alemania estimó los costos económicos de fasciolosis en rebaños de ganado lechero, obteniendo pérdidas promedio de € 565.61 por granja por año. La disminución en la producción lechera refleja pérdidas anuales de € 7.95 por vaca, la inseminación artificial repetida, € 10.13 por vaca, los intervalos prolongados de parto, € 9.40 por vaca y por último, los costos anuales para el tratamiento

antihelmíntico son € 2.47 por vaca (Fanke *et al.*, 2017). A su vez existe una disminución en el rendimiento promedio anual de leche de 0.7 kg / día por vaca y una disminución en el porcentaje de grasa de leche de 0.06% (Charlier, Duchateau, Claerebout, Williams, & Vercruysse, 2007). Incluso en Pakistán se estableció la importancia económica de la fasciolosis en pequeños rumiantes, estimando una disminución de peso del 10% e incurriendo en pérdidas económicas directas (condena del hígado) e indirectas (depreciación de carcasa) de US \$ 36000 y US \$ 177000, respectivamente (Ahmad *et al.*, 2017).

2.4. Fasciolosis en salud pública

La fasciolosis es una enfermedad zoonótica transmitida por alimentos muy importante, clasificada por la OMS como una enfermedad tropical desatendida con un estimado de 17 millones de personas infectadas y otros 180 millones de personas en riesgo de infección (Cwiklinski, O'Neill, Donnelly, & Dalton, 2016). Las infecciones humanas ocurren después de la ingestión de vegetación comestible infectada con metacercarias, que generalmente se encuentra cerca de los animales infectados o por el consumo de agua contaminada (Torgerson, 2013).

La prevalencia de fasciolosis humana es inexacta debido a que aproximadamente el 50% de las infecciones humanas son asintomáticas, adicionalmente, el diagnóstico de las infecciones restantes puede variar según el método de detección utilizado (Cwiklinski *et al.*, 2016). Cabe recalcar que la fasciolosis no es una enfermedad de notificación obligatoria en el Perú ni en otros países; así que, si un médico detecta un caso, este no se encuentra en la obligación de reportarlo, y por otra parte, no todos los casos que llegan a un diagnóstico son publicados (Marcos *et al.*, 2007).

Los síntomas de una fasciolosis aguda son similares a los descritos anteriormente en animales, presentan fiebre, dolor abdominal, hepatomegalia hipereosinofilia; esta fase puede

llegar a generar complicaciones que pongan en riesgo la salud del paciente y a su vez originan gastos significativos, por ejemplo cuando existe un hematoma subcapsular o abscesos, los cuales generalmente terminan en cirugía o en una extensa hospitalización, e inclusive puede causar la muerte. En la fasciolosis crónica, si el parásito adulto obstruye parcialmente los conductos biliares, se presenta dolor crónico en el abdomen, si la obstrucción es por completo y ocupa toda la luz del conducto, se genera ictericia y necesita cirugía (Espinoza *et al.*, 2010).

El diagnóstico óptimo se realiza con una combinación de hallazgos clínico-epidemiológicos y pruebas de laboratorio específicas para cada etapa. La microscopía de heces y la serología se ordenan en casos sospechosos, pero al principio de la enfermedad, la microscopía suele ser negativa (Webb & Cabada, 2018). En algunos casos, también se pueden apoyar en pruebas complementarias por imágenes como la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética (Espinoza *et al.*, 2010).

Las mayores prevalencias de fasciolosis humana que hay en Perú, están en la sierra, sobre todo en los valles andinos de Cusco, Arequipa, Cajamarca y Junín. También se pueden encontrar diferentes situaciones epidemiológicas de esta zoonosis en el país: Primero están las regiones que no tienen casos autóctonos, en este caso la fasciolosis se origina por el consumo de vegetales contaminados traídos de zonas endémicas; segundo, las regiones con poblados hipo y mesoendémicos, en este caso si existe transmisión local y la prevalencia es menor a 10%; por último encontramos a las regiones con poblados hiperendémicos, donde también hay transmisión local pero la prevalencia es mayor o igual a 10% (Espinoza *et al.*, 2010).

Una investigación donde se pueden contabilizar todos los casos humanos con fasciolosis en el Perú, es la de Marcos *et al.* (2007), que realizaron una búsqueda electrónica de investigaciones nacionales e internacionales. “Un total de 1701 personas (1-71 años) con fasciolosis fueron reportadas en el Perú entre 1963 y 2005. Del total de casos, 191 eran casos

agudos (11%); 1313 en fase crónica (77.1%); y 167, crónicos asintomáticos (9.8%)” (Marcos *et al.*, 2007, p. 389). Los casos infectados se identificaron en 17 regiones del Perú lo cual representa casi el 71% del país. En la actualidad no existe una investigación similar donde se evalúen todos los casos que existen en el país, pero estos autores también manifiestan, que existió un aumento paulatino de los infectados, alcanzando a 54 casos por año.

Existen diversos factores que hacen a una persona más propensa a adquirir esta enfermedad, Marcos *et al.* (2005) determinaron que los factores de riesgo en un distrito de la región Puno, Perú, para la presentación de fasciolosis fueron: beber agua directamente de los canales, hábito de beber jugo de alfalfa, consumo de plantas acuáticas crudas, presentar un perro como mascota, defecar en los campos y criar cinco o más cabezas de ganado. En la región de Cajamarca coinciden con algunos factores y añaden el consumo de rábanos y masticar briznas de hierba (Rodríguez *et al.*, 2018).

No solo existen factores de riesgo ambientales sino también socioeconómicos, en la región de Cusco se demostró una fuerte asociación entre esta enfermedad y la pobreza, también en la probabilidad de vivir a mayor altitud, los padres de los niños infectados tenían menos educación y sus viviendas estaban construidas de adobe; incluso dentro de las mismas comunidades pobres, los sujetos con el nivel socioeconómico más bajo tenían un mayor riesgo de infección (Cabada *et al.*, 2018). Es tanto el alcance de este parásito en Perú que hasta se registró la presencia de la enfermedad en un área remota de la selva tropical en el Parque Nacional del Manu, región de Madre de Dios; es la comunidad de Yomibato perteneciente al grupo étnico Matsigenka donde la fasciolosis se presentó en 5 personas y aún no se gestablece como pudo llegar la infección hasta esta comunidad ya que, sus pobladores están aislados en la reserva nacional, para evitar el contacto con poblaciones externas (Cabada *et al.*, 2016).

Por último, al igual que en rumiantes, existe una presentación de esta parasitosis en humanos conocida como fasciolosis ectópica (FE), es una forma rara de fasciolosis donde los trematodos inmaduros pueden migrar a diferentes órganos además del hígado y el tracto biliar; esto a menudo ocurre durante la fase aguda de la infección. En una revisión sistemática hecha por Taghipour *et al.* (2019) encontraron 25 casos de FE, presentados hasta noviembre del 2018; incluidos EF abdominal e intestinal en seis casos, piel y tejidos subcutáneos en cinco casos, ojo en cuatro casos, cerebro y páncreas en tres casos cada uno, cuello y ganglios linfáticos en dos casos cada uno, y pulmón, columna dorsal y cavidad peritoneal en un caso cada uno. Esta investigación deja ver las diversas formas ectópicas que puede presentar la enfermedad, las cuales deberían ser más atendidas en las regiones endémicas de fasciolosis, teniendo mayor énfasis en el correcto diagnóstico para distinguirlas de otras enfermedades presentes.

2.5. Métodos de control contra la fasciolosis en ganadería

El control eficaz de la fasciolosis requiere un programa integrado, diseñado y ejecutado de forma adecuada, en el que se debe incluir, la aplicación estratégica de antihelmínticos para eliminar los trematodos de los hospederos definitivos y prevenir la contaminación del ambiente; así como también, la reducción del número de caracoles (hospederos intermediarios), y finalmente la disminución del riesgo de infección durante el pastoreo (Bonilla, 2016).

2.5.1. Métodos farmacológicos

El uso terapéutico de fármacos antihelmínticos tiene como objetivo eliminar la población de *F. hepatica* en el animal, evitando su desarrollo y todo lo que conlleva la enfermedad; y a su vez reducir la contaminación de los pastos con huevos de este parásito.

2.5.1.1. Fármacos antihelmínticos fasciolicidas

Existen diversos fármacos que actúan contra este trematodo, los más comunes que podemos encontrar en Perú y distintas partes del mundo son, Triclabendazol, Clorsulón, Albendazol, Closantel, Rafoxanida y Nitroxinil; estos antiparasitarios tiene una adecuada efectividad hacia *F. hepatica*, pero esta puede variar por factores como: uso excesivo del fármaco, dosis insuficiente, mala administración, mal cálculo del peso del animal, entre otras.

- **Bencimidazoles**

En este grupo están el Triclabendazol y Albendazol, tienen un mecanismo de acción que consiste en la unión con la beta tubulina helmíntica, de esa forma evita que se incorpore a unas estructuras celulares llamadas microtúbulos, inhibiendo a su vez la formación de estos últimos, los cuales son esenciales para diversas funciones vitales como la división celular, formación de citoesqueleto, transporte intracelular, entre otras (Martin, 1997). El Triclabendazol es efectivo contra trematodos (≥ 2 semanas de edad) a una dosis de 12 mg/kg vía oral (PO); el Albendazol es efectivo (≥ 7 semanas de edad) a una dosis de 10 mg/kg PO (FAO, 1994; SENASA, 2017).

Evaluando la efectividad de los fármacos en campo, García *et al.* (2016) compararon dos antihelmínticos, Albendazol y Triclabendazol, en 12 ovinos adultos de raza Pelibuey infectados con *F. hepatica*, en la provincia Camagüey, Cuba. Para esto se utilizó la prueba de reducción del recuento de huevos fecales (FECRT); los animales fueron distribuidos en dos grupos para recibir el tratamiento, al grupo 1 se le administró 10 mg/kg de Albendazol PO y al grupo 2, 10 mg/kg de Triclabendazol PO. A su vez se colectaron las muestras de heces los días 0, 14 y 28 post tratamiento. Se obtuvo como resultado al día 14, un 98,17 % de efectividad para la reducción de huevos en el grupo 1 y en el grupo dos se logró un 79,58 %; sin embargo, en el día 28, el grupo 1 obtuvo solo un 33 % de reducción de huevos, mientras que el grupo 2 llegó

hasta un 90,39 % de reducción, concluyendo así que el Triclabendazol mostró una eficacia contra *F. hepatica* por un período de tiempo más largo que el Albendazol.

Un estudio más actual evaluó la eficacia del Albendazol en ovejas con fasciolosis en Brasil y los cambios estructurales en los trematodos que fueron recuperados post tratamiento de los mismos animales. Se evaluaron 14 animales divididos en dos grupos, uno control y otro con el tratamiento a una dosis de 10 mg/kg PO. El FECRT reveló que el Albendazol presenta una eficacia del 97,06%. Los parásitos recuperados del grupo tratado presentaron cambios a partir de las 48hr post tratamiento como, espermatozonias en cantidades reducidas y con un citoplasma vacuolado, signos de apoptosis, como núcleos picnóticos, cariorexis; y un número reducido de espermatozoides. Demostrando así que la espermatogénesis parasitaria fue gravemente afectada por Albendazol (Batista *et al.*, 2019).

Buscando una alternativa en la vía de administración habitual del Triclabendazol, Rojas *et al.* (2019) sintetizaron un nuevo fármaco de Triclabendazol soluble en agua, llamado Fosfatriclaben, donde se aumentó la solubilidad acuosa 88,000 veces con respecto a su compuesto precursor, lo cual permitió la administración vía intramuscular. Se comparó este fármaco contra Triclabendazol y Closantel, en 24 bovinos lecheros infectados naturalmente con *F. hepatica*. Llegando a la conclusión de que el Fosfatriclaben presenta un 100% de eficacia contra un 99.7% - 100% del Triclabendazol y un 98.8% - 99.6% del Closantel.

- **Closantel y Rafoxanida**

El Closantel y la Rafoxanida pertenecen al grupo de las Salicinalidas, estos actúan como un desacoplador de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias de *F. hepatica*, lo que lleva a un aumento de la captación de glucosa, disminución del contenido de glucógeno y disminución de la síntesis de ATP (Kane, Behm, & Bryant, 1980). El Closantel tiene una gran unión a proteínas plasmáticas, lo cual influye en su efectividad, ya que, este parásito es hematófago y

la ingestión oral es la ruta principal de entrada del fármaco; no existe diferencia significativa entre la vía de administración (oral o subcutánea), a su vez, carece de actividad ovicida (Ceballos *et al.*, 2017). El Closantel es efectivo contra trematodos (≥ 6 semanas de edad) a una dosis de 10 mg/kg PO y de 3 – 5 mg/kg vía subcutánea (SC); la Rafoxanida es efectiva (≥ 4 semanas de edad) a una dosis de 7.5 mg/kg PO (FAO, 1994; Enejoh & Suleiman, 2017; SENASA, 2017).

Una investigación de Rojas (2018) determina la eficacia del Closantel en el control de fasciolosis bovina en cuatro establos de Cajamarca, Perú; mediante el FECRT. Se utilizaron 15 animales por establo, la dosis fue de 10 mg/kg PO. Se determinó que la eficacia en bovinos mediante el FECRT a los 28 días post tratamiento, fue de 99,40% en promedio, concluyendo así que la *F. hepatica* presente en los bovinos de los cuatro establos en Cajamarca, es susceptible al Closantel. Cabe resaltar que en este establo no se había utilizado este fármaco en los últimos 5 años.

- **Nitroxinil**

El Nitroxinil pertenece al grupo de los fenoles y actúa eficazmente contra *F. hepatica* con un mecanismo de acción similar al Closantel y Rafoxanida, consiste en ser un desacoplador de la fosforilación oxidativa, inhibiendo la actividad de la succinato deshidrogenasa y de esa manera reduce significativamente la producción de ATP, llevando a la muerte al parásito (Martin, 1997). El Nitroxinil es efectivo (≥ 6 semanas de edad) a una dosis de 10 mg/kg SC (FAO, 1994; Enejoh & Suleiman, 2017; SENASA, 2017).

Buscando comparar la eficacia del Triclabendazol (TCBZ) y el Nitroxinil, Romero *et al.* (2019) evaluaron treinta y nueve bovinos (4 grupos) infectados naturalmente con *F. hepatica*. El grupo 1 fue el control, al grupo 2 se le aplicó 12 mg/kg de TCBZ PO; el grupo 3 fue tratado con 24 mg/kg de TCBZ PO y el grupo 4 fue tratado con 10 mg/kg de Nitroxinil SC.

La eficacia antihelmíntica se calculó con la prueba FECRT a los 14 y 28 días post tratamiento. Los resultados indicaron que no hubo diferencias significativas entre el FECRT del grupo de control y el de los grupos tratados con 12 o 24 mg / kg de TCBZ (23.6 % y 29.5 % de eficacia a los 28 días post tratamiento, respectivamente). Por el contrario, el tratamiento con Nitroxinil redujo significativamente el FECRT y disminuyó el porcentaje de animales positivos con una eficacia del 99.8% a los 28 días post tratamiento.

- **Clorsulón**

El Clorsulón pertenece al grupo de las Sulfonamidas y ejerce su función antihelmíntica mediante la inhibición de las enzimas fosfoglicerato quinasa y fosfogliceromutasa del trematodo, por lo cual también inhibe la glicólisis, esto lo hace gracias a su similaridad estructural al 1,3-difosfoglicerato, el cual normalmente se uniría a la fosfoglicerato quinasa; en consecuencia se impide la utilización de la glucosa y la producción de ATP, llevando a la muerte al parásito (Martin, 1997). El Clorsulón es efectivo (≥ 8 semanas de edad) contra *F. hepatica* a una dosis de 2 - 5 mg/kg SC (FAO, 1994; SENASA, 2017).

Para determinar y comparar la eficacia de cuatro principios activos en el control de fasciolosis bovina, se realizó un estudio en un fundo lechero en la provincia San Marcos, Cajamarca; donde se evaluaron 60 bovinos Holstein infectados naturalmente. Los animales fueron distribuidos en cuatro grupos de 15 animales, sin medicación antiparasitaria por tres meses; la dosis terapéutica fue de Triclabendazol 12 mg/kg PO, Closantel 10 mg/kg PO, Nitroxinil 10 mg/kg SC y Clorsulón 2 mg/kg SC. Para determinar la eficacia de los antihelmínticos se utilizó FECRT. La resistencia antihelmíntica se declaró cuando la eficacia fue menor al 95%. La eficacia de los fármacos fue de 50% para el Triclabendazol, 100% del Closantel, 94% del Nitroxinil y 100% del Clorsulón. Concluyendo que *F. hepatica* en este fundo, es resistente al Triclabendazol y hay indicios de resistencia al Nitroxinil (Vergara, 2017).

2.5.1.2. Resistencia antihelmíntica: Ocurrencia en fasciolidas y detección

La Resistencia Antihelmíntica (RA) se define como la capacidad de una población de parásitos para sobrevivir a dosis de fármacos que normalmente matarían a sus congéneres de la misma especie y etapa; es un cambio heredable que va hacer que se presente un menor porcentaje de eficacia al esperado (Geary *et al*, 2012). Este es un fenómeno que se viene presentando en fasciolosis con cada vez mayor frecuencia en Perú y en diversos países del mundo, generalmente para los fármacos más usados como Triclabendazol (TCBZ) y/o Albendazol (ABZ), los cuales presentan más casos reportados, pero sin dejar de lado a otros con menos uso como Clorsulón o Closantel, para los cuales también se estaría generando resistencia en ciertas zonas.

Se ha demostrado que *F. hepatica* realiza una expansión clonal, que es la activación y proliferación de los genes que manifiestan la resistencia al Triclabendazol; todo este proceso tiene lugar dentro del hospedero intermediario (*G. truncatula*). Adicional a esto, la resistencia hacia los antihelmínticos se da por la acción de múltiples genes, los cuales aún no han sido tipificados debido a su variabilidad incluso por regiones, dando como ejemplo que los genes que brindan la resistencia en Holanda, no son los mismos que la brindan en Australia o Perú (Hodgkinson *et al*, 2018).

En el caso del TCBZ y ABZ, se va considerar que existe RA cuando ya no presenten niveles óptimos (mayores a 90%) de eficacia frente a *F. hepatica* (Wood *et al.*, 1995). Para conocer la eficacia de un fármaco hacia un parásito, se realiza el FECRT, el cual tiene la siguiente fórmula, donde hpg significa huevos por gramo de heces (Young *et al.*, 1999). El segundo punto de tiempo de recolección de muestra recomendado es 21 días post tratamiento, esto debido a que se debe esperar el tiempo suficiente para que todos los huevos de los parásitos muertos que se encuentran en la vesícula biliar, sean excretados (Kelley *et al.*, 2016).

$$\% \text{ Reducción} = \frac{\text{Promedio de hpg Pre tratamiento} - \text{Promedio de hpg Post Tratamiento}}{\text{Promedio de hpg Pre tratamiento}} \times 100$$

Luego de haber obtenido una eficacia menor al 90% con el FECRT, es importante investigar otras posibilidades por las que el fármaco no haya funcionado correctamente, antes de afirmar que se trata de resistencia hacia este; se debe asegurar que no haya habido una baja dosificación, reinfección, producto vencido, producto mal almacenado o mal cálculo del peso, también si existe la posibilidad, se debería hacer un examen post mortem; eliminando todas estas variables y sumado a una baja eficacia en el FECRT, se puede confirmar que existe resistencia antihelmíntica (Patrick *et al.*, 2018). Se le atribuye la causa de la RA a distintas acciones como, alta frecuencia de uso de un solo fármaco, dosis incorrecta, mala administración, elección inadecuada del producto, falta de pruebas de eficacia y falta de rotación de medicamentos (Kelley *et al.*, 2016).

Se han desarrollado múltiples estudios en busca de identificar los mecanismos que utilizan los trematodos para hacer resistencia a Triclabendazol (TCBZ-R) y se manejan tres propuestas. La primera consiste en una posible mutación en la beta tubulina a la que se une el fármaco, de esta forma no se podría incorporar y no ejercería su acción antihelmíntica; pero hasta la fecha no hay investigaciones que confirmen alguna alteración de esta proteína en TCBZ-R por lo que solo es una teoría (Fairweather, Brennan, Hanna, Robinson, & Skuce, 2020). La segunda trata sobre el Triclabendazol Sulfóxido (TCBZ-SO), el metabolito activo del TCBZ, que va ser el que ejerza la función antihelmíntica en el parásito; Robinson, Lawson, Trudgett, Hoey, & Fairweather (2004) demostraron que *F. hepatica* puede convertir el TCBZ-SO a Triclabendazol Sulfona (TCBZ-SO₂), un metabolito relativamente inactivo, de esta forma no existe daño al trematodo; y en el caso de TCBZ-R, presentan un 20.29% más de producción de TCBZ-SO₂ que los parásitos sensibles al fármaco (TCBZ-S). La última propuesta de mecanismos de TCBZ-R es la reducción de la absorción de TCBZSO, que se ha visto que es

menor en los que presentan resistencia, debido a una sobreexpresión de la Glicoproteína P, lo cual va incrementar la funcionalidad de las bombas de eflujo de drogas que están ligadas a esta glicoproteína (Brennan *et al.*, 2007; Fairweather, 2009). Estos dos últimos mecanismos son los que tienen mayor respaldo con las investigaciones realizadas, pero lamentablemente aún no se han identificado exactamente las bases moleculares que estarían involucradas. Por lo tanto, es probable que la resistencia a los medicamentos en *F. hepatica* sea de naturaleza poligénica (Fairweather *et al.*, 2020).

Existen casos de TCBZ-R como el de Kelley *et al.* (2020) en el sudeste de Australia, donde determinaron la prevalencia y resistencia de *F. hepatica* en vacas lecheras; la evaluación se realizó en 3 granjas (40 vacas) de regiones distintas. Se utilizó el FECRT en el día de la aplicación de TCBZ a dosis de 12mg/kg PO y otra prueba a los 21 días post tratamiento. Los resultados dieron una prevalencia para fasciolosis del 39% en promedio y se concluyó que existía la resistencia hacia el TCBZ en las tres granjas, por obtener eficacias del 2%, 47% y 59% respectivamente.

Un caso extremo se presenta en Inglaterra y Gales, donde existe una eficacia reducida y resistencia al Triclabendazol en rebaños de ovejas, al muestrear setenta y cuatro granjas entre el otoño de 2013 y la primavera de 2015, se detectaron huevos de *F. hepatica* en 42 de ellas; usando FECRT en 26 granjas positivas, donde una muestra se tomó el día de la aplicación del tratamiento (TCBZ 10 mg/kg PO) y la otra a los 21 después de este; se evidenció la falta de efectividad del fármaco en 21 granjas de las 26, en las que el FECRT tuvo reducciones de huevos fecales que van del 89% al 0%, esta falta total de efectividad ocurrió en 9 granjas (Kamaludeen *et al.*, 2019).

También existen casos locales como el de Ortiz *et al.* (2013) que confirmaron la resistencia a TCBZ por parte de *F. hepatica* aislada en ganado lechero en Cajamarca, mediante

dos evaluaciones. En la primera se usaron once vacas positivas a fasciolosis, tratadas con TCBZ a 12 mg/kg PO. Catorce y treinta días post tratamiento a los animales se les realizó el FECRT; se obtuvo como resultado una eficacia general de 31.05% y 13.63% respectivamente. En la segunda evaluación se hizo una prueba de eficacia in vivo con metacercarias de *F. hepatica* resistente a TCBZ, seis ovejas fueron infectadas con estas. Ciento seis días post infección ya presentaban huevos del trematodo en heces, para lo cual se medicó con TCBZ a 10 mg/kg PO. Quince días después, los animales fueron sacrificados y se contó el número de *F. hepatica* en sus hígados; los resultados mostraron una eficacia del fármaco de 25.2%.

El Perú no solo ha registrado resistencia al TCBZ, Chávez, Sánchez, Arana, & Suárez (2012) confirmaron la resistencia de *F. hepatica* al Albendazol y Triclabendazol en Jauja; luego de evaluar mediante FECRT a 72 vacas divididas en dos grupos, al primero (n=39) se le aplicó TCBZ a 12 mg/kg PO y se obtuvo a los 7, 14, 21 y 28 días post tratamiento, una eficacia de 53.4, 53.3, 36.4 y 34.9% respectivamente. Al segundo grupo (n=33) se le aplicó ABZ a 10 mg/kg PO y se obtuvo un 0% de eficacia en todas las evaluaciones.

La resistencia hacia el Triclabendazol no es exclusiva de animales, también existen reportes de fallas tratamiento utilizando este fármaco en humanos, en la región de Cusco, Perú se presentaron 7 de 19 casos de fascioliasis humana que no respondieron al TCBZ. Estos eran en su mayoría adultos sintomáticos de ambos sexos que a pesar de múltiples tratamientos con 2 dosis del antihelmíntico a una dosis de 10 mg/kg, se les seguían encontrando huevos de *F. hepatica* en heces. Estos hallazgos sugieren que la resistencia al TCBZ está siendo un problema emergente en la zona altoandina del Perú (Cabada *et al.*, 2016).

Otro fármaco al que se le registró RA, fue el Clorsulón, Martínez, Cordero, & Rojo (2014) compararon la eficacia de Albendazol (ABZ), Triclabendazol (TCBZ) y Clorsulón (CLOR) y probaron la asociación de dos de estos (ABZ + CLOR). Se analizó un rebaño de 58

ovejas en la provincia de León, España, las cuales estaban infectadas naturalmente y mediante el FECRT, ABZ tuvo una reducción de huevos por gramo de 68% contra trematodos adultos, 44.91% después del tratamiento con CLOR y 97.06% después de la administración de TCBZ. Además, la combinación de ABZ y CLOR a dosis recomendadas obtuvo una eficiencia con valores superiores al 95% contra estadios inmaduros y adultos del parásito.

Al igual que ya se ha reportado la falla del tratamiento para fasciolosis con Closantel en ganado de carne al suroeste de Suecia. Como antecedente mencionan que ya existía un uso habitual de Closantel en las tres granjas estudiadas. La evaluación se realizó mediante FECRT, con una prueba el día de la aplicación del tratamiento con Ivermectina + Closantel (Closamectin Pour On) a una dosis de 20 mg/kg y otro muestreo a los 21 días. La eficacia fue del 72% en la granja A, 97% en la B y no se observó ninguna reducción de huevos fecales en la granja C; confirmado así el fracaso del Closantel contra fasciolosis en dos de los tres establecimientos (Novobilský & Höglund, 2015).

Conociendo estos reportes, se hacen necesarias las alternativas para contrarrestar el avance de la resistencia antihelmíntica, podemos utilizar opciones como una mayor rotación de fármacos disponibles que siguen siendo efectivos como Rafoxanida, Clorsulón, Closantel o Nitroxinil. También se promueve el uso de fármacos combinados para que de esta forma aumenten su efectividad y se reduzca la posibilidad de generar resistencia. Por último, se fomenta el control ambiental del parásito y del hospedero intermediario, que se mostrará a continuación, para que de esta forma se reduzca el uso excesivo de antihelmínticos y la posterior aparición de resistencia hacia más fármacos (Fairweather *et al.*, 2020).

2.5.2. Métodos no farmacológicos

Existen distintos métodos de control contra *F. hepatica* en los que no están incluidos los fármacos, estos deben estar presentes en todas las granjas donde exista la prevalencia de

fasciolosis, con esto se contribuye a la disminución del uso de antihelmínticos y su posterior presentación de resistencia; los métodos que se van a desarrollar son, determinación de factores y áreas de riesgo, drenaje y rotación de pasturas, cercado de áreas pantanosas, control del hospedero intermediario y una estrategia que aún no se desarrolla por completo, las vacunas.

2.5.2.1. Métodos ambientales

Lo primero que se debe realizar para comenzar el control de la fasciolosis es identificar los factores de riesgo que van a predisponer la enfermedad. Innocent *et al.* (2017) mediante un modelo estadístico, indicaron que hay un mayor riesgo de infección en climas cálidos y húmedos; así como también en el ganado que tenga mayor edad. Takeuchi-Storm *et al.* (2017) muestran que vacas y vaquillas que pastan en pasturas húmedas, la raza, el uso de arroyos o estanques como fuentes de agua y la compra constante de nuevos animales, influyen de manera significativa en contraer *F. hepatica*. Da Rocha *et al.* (2020) coinciden con el autor anterior, revelando que los animales que están en contacto con áreas inundadas tienen 2.5 veces más de probabilidad de contraer este trematodo, que un animal que no está en estas áreas. Pinilla, Florez, & Uribe (2020) concuerdan en la influencia de la raza, las razas puras muestran 2.5 veces más probabilidad de infección, que las razas cruzadas; a su vez, los ovinos y bovinos de 12 a 24 meses de edad presentaron 2.5 y 5.9 veces más riesgo de adquirir el trematodo, respectivamente.

Es de vital importancia conocer cuales son los lugares donde existe mayor riesgo de contagio, que generalmente actúan como hábitat del hospedero intermediario. Para hayar estas zonas debemos apoyarnos en los conocimientos del ganadero o propietario, ya que son ellos los que más conocen acerca del terreno e identifican sobre todo cuales son las zonas más húmedas (Knubben-Schweizer & Torgerson, 2015). Los hábitats más probables pueden ser, manantiales

temporales o permanentes, surcos de drenaje abiertos, zanjas de caminos anegados, charcos, estanques y/o pequeñas corrientes (Dreyfuss, Vignoles, & Rondelaud, 2016).

Un nuevo método de identificación que podría ser más efectivo que el tradicional, fue desarrollado por Jones *et al.* (2018) que identificaron y mapearon con precisión las áreas de riesgo mediante ensayos de ADN ambiental (ADNa) que revelan la presencia de *Galba truncatula* y *F. hepatica*. Se analizaron 19 hábitats potenciales en cuatro granjas pastoreadas por ganado infectado; identificando ADNa de *G. truncatula* en 10/10 hábitats donde el caracol se detectó a simple vista y también en otros cuatro donde el caracol no se detectó físicamente. El ADNa de *F. hepatica* también se identificó en 5/19 zonas; demostrando ser una herramienta poderosa para mejorar el control de esta parasitosis.

Luego de ver cuales son las zonas donde el caracol puede habitar, se debe proceder a eliminarlas (Bonilla, 2016), una opción para esto es el drenaje de pasturas inundadas mediante canales o zanjas que capten el agua y la redireccionen hacia un punto específico, en algunos casos puede tener un costo elevado, pero con el tiempo se observa una disminución de la infección y de esta forma se compensan los gastos (Larroza, 2019). También se puede planificar un pastoreo rotativo, que va consistir principalmente en evitar pasturas de alto riesgo hasta que este ya no exista o haya disminuido, se puede realizar estableciendo grupos de animales y potreros, junto con un plan donde se especifique el tiempo en el que van a estar en cada potrero (Bonilla, 2016; Alemu, Alemayehu, Desta, & Wieland, 2019)

Otra estrategia es el cercado de áreas pantanosas y húmedas, las cuales van a tener una mayor presencia de caracoles, consiste básicamente en identificar la zona, delimitarla y colocar un alambrado aplicando una distancia de uno o dos metros del lugar establecido (Larroza, 2019; Knubben-Schweizer & Torgerson, 2015). Esta es una solución práctica ya que con esto evitas que los animales se acerquen o pastoreen en estas zonas peligrosas (Fairweather, 2011).

También se debe realizar un control con los animales nuevos que se van a unir al rebaño, comenzando por colocar al animal en cuarentena, realizarle los exámenes de diagnóstico correspondientes según las enfermedades prevalentes de la zona y su posterior desparasitación, de esta forma se evita que un animal nuevo contamine las pasturas o contagie al rebaño (Larroza, 2019; Fairweather, 2011).

Una medida acertada como método de control es la instalación de bebederos que no estén en contacto con el suelo, mediante los cuales se les proporcionará agua potable a los animales (Bonilla, 2016; Alemu *et al.*, 2019). Debemos asegurarnos que el agua que consumen los animales no esté contaminada con metacercarias; una forma de remover y/o filtrar los huevos de *F. hepatica* del agua fue realizada por González *et al.* (2013), para esto se diseñaron dos filtros empleando como material filtrante arena industrial y se colocaron 10 huevos de *F. hepatica* en la solución a filtrar, obteniendo como resultado una eficiencia del 100%, ya que el tamaño de la metacercaria es mayor al del huevo, este sistema también puede filtrarla; desarrollando así un método efectivo para el control de fasciolosis.

Se debe tener en cuenta que existe un reconocimiento específico entre el miracidio y el caracol, el cual está mediado por interacciones moleculares en la zona de contacto, reconociéndose glicanos que son sitios de unión de las lectinas (proteínas de unión). Con el objetivo de someter a caracoles y miracidios a la presencia de diferentes monosacáridos para ver cual es su capacidad de impacto en el reconocimiento de lectina/glicano, se evaluaron 50 caracoles con 7 diferentes monosacáridos, obteniendo un 92.7% de prevalencia de infección en el grupo control y en presencia de MetMan, Glc y GlcNAc (monosacáridos) se obtuvo un 36.9%, 10.9% y 11.9% de prevalencia, respectivamente; demostrando así que mediante estos azúcares se puede reducir la transmisión de *F. hepatica* (Georgieva, Hristov, Tsocheva-Gaytandzhieva, & Nanev, 2019).

Existe la alternativa de utilizar sustancias que eliminen a los caracoles pero que no generen un impacto dañino en el medio ambiente; (Abreu, Piña, Diéguez, Vásquez, & Fimia (2019) determinaron la actividad molusquicida de *Sapindus saponaria* sobre *Galba cubensis*, para lo cual se utilizó el pericarpio de este fruto y se obtuvo su extracto fluido con una solución etanólica, esta solución fue probada en 72 moluscos a diferentes concentraciones y se constató letalidad y disminución en la frecuencia cardíaca del caracol, obteniendo una mortalidad hasta del 100% cuando se utiliza a una concentración de 10 ml por litro.

Es importante demostrar con investigaciones la eficacia de los métodos de control ambientales sumados a métodos farmacológicos, en un estudio de 2 años donde se implementó un programa de control integrado con el fin de reducir la prevalencia de fasciolosis en bovinos de Cajamarca, Perú; se involucraron 1727 productores y 8000 animales. El plan tuvo un tratamiento farmacológico y ambiental como, limpieza y modificación de canales de riego, drenaje de tierras, limpieza de zanjas, entre otros; obteniendo como resultado al finalizar el programa, una reducción del 49% de la prevalencia de *F. hepatica*, un aumento del 38% de peso vivo en el ganado y un aumento del 75% de la producción lechera (Raunelli & Gonzalez, 2009).

2.5.2.2. Vacunación

El principio de la vacunación es inducir protección inmunológica al hospedero definitivo contra una infección posterior. Para esto, el sistema inmune puede ser estimulado con, el patógeno debilitado, muerto o con antígenos de él (Claerebout & Geldhof, 2020). Existe la premisa de que una vacuna comercial exitosa debe poseer un nivel de protección adecuado para aumentar la producción ganadera, en el caso de ovejas, esta se ve afectada con 30 – 54 trematodos, por lo que la vacuna debería disminuir esta cantidad (Beesley *et al.*, 2017). Se ha demostrado que la inmunidad adquirida puede ser estimulada en rumiantes después de la

infección por *F. hepatica* lo que sugiere que el desarrollo de una vacuna es potencialmente factible (Piedrafita *et al.*, 2004). Aun así, esta respuesta puede no ser la más óptima, debido a la naturaleza del parásito que tiene la capacidad de modular las respuestas inmunes del hospedero, para de esta forma mantener su supervivencia (Dalton, Robinson, Mulcahy, O'Neill, & Donnelly, 2013).

Múltiples investigaciones prueban la eficacia de antígenos para una posible vacuna, algunos de ellos incluyen proteínas de unión a ácidos grasos (FABP), Glutathion S transferasa (GST), Catepsina L1 (CatL1) y Leucina aminopeptidasa (LAP). En el caso de las dos primeras, quedan descartadas por sus limitadas eficacias (Molina *et al.*, 2015). El CatL1 secretado del intestino de los trematodos, ha demostrado una eficacia significativa del 42 - 69% en bovinos y 34 % en ovinos. También está el LAP que se encuentra en las células epiteliales intestinales de *F. hepatica*, han mostrado una protección del 49 - 89% en ovinos. La CatL1 en el ganado sería el mejor candidato para la producción comercial incorporando un adyuvante adecuado y/o es acompañado de otro antígeno, para mejorar su inmunidad (Toet, Piedrafita, & Spithill, 2014). También se menciona que la vacuna ideal podría estar dirigida hacia la etapa juvenil y migratoria, con el objetivo principal de prevenir la penetración de la cápsula hepática y el perjuicio que esta genera (Molina *et al.*, 2015).

Garza-Cuartero *et al.* (2018) evaluaron una versión recombinante de la cisteína proteasa catepsina L1 (rmFhCL1) y L3 (rmFhCL3) de *F. hepatica* en bovinos infectados, obteniendo una reducción del 37.6 % en comparación al grupo no vacunado, también hubo mayor respuesta anti-CL1 IgG1 y mayor producción de IgG2 anti-rmFhCL1, estas Ig son indicadores de protección; concluyendo que los dos antígenos usados son altamente inmunogénicos. Incluso se ha evaluado una vacuna oral en terneros y corderos con fasciolosis, utilizando lechugas con una cisteína proteasa de *F. hepatica*, obteniendo una inmunización en terneros de 68.1% y 45.8% para hembras y machos, respectivamente, y en corderos un promedio de 35.5%,

resaltando los machos con un 54.7%; adicionalmente hubo una considerable reducción de los huevos de este parásito (Wesolowska *et al.*, 2018). Es importante mencionar que hasta el momento no existe una vacuna comercial y efectiva para la fasciolosis, el progreso en el desarrollo de esta ha sido lento, pero los resultados de estudios recientes son optimistas para su futura implementación (McManus & Dalton, 2006).

3. Conclusiones

- El claro conocimiento del ciclo biológico, sumado a la epidemiología de *F. hepatica*, hará que se puedan desarrollar planes de control personalizados para la zona afectada, ya que no existe uno general, debido a la gran influencia que tiene el medio ambiente en el parásito y su hospedero intermediario.
- Al tener signos clínicos muy inespecíficos, va ser fundamental apoyarse en métodos de diagnóstico como los de sedimentación, tamizado o ELISA para la detección de la enfermedad, se ha demostrado que una combinación de técnicas incrementa en gran parte la sensibilidad y especificidad.
- El impacto negativo que tiene esta enfermedad a nivel productivo y económico en el país y el mundo, es muy importante, por eso se debe promover el registro de las pérdidas que genera, por parte de los productores para que puedan apreciar el alcance de esta parasitosis y a su vez tengamos una estadística más actualizada sobre el tema.
- La resistencia antihelmíntica es un fenómeno que cada vez abarca más zonas en el mundo, generado por el uso indiscriminado e irresponsable de fármacos; una forma de contrarrestarla es lograr una armonía entre métodos de control farmacológicos y ambientales, para de esta forma no abusar de ninguno y mantener sus eficacias.

- Los métodos de control alternativos (no farmacológicos) han sido probados y demuestran buena efectividad para disminuir la prevalencia de fasciolosis, se debe evaluar cual va ser el más eficaz según la región en la que se implemente y teniendo en cuenta que este no genere un impacto negativo en el ambiente; dentro de estos, la vacunación es la única que aún no está disponible, pero con el tiempo se espera su posible desarrollo.

4. Bibliografía

- Abebe, R., Abunna, F., Berhane, M., Mekuria, S., Megersa, B., & Regassa, A. (2010). Fasciolosis: Prevalence, financial losses due to liver condemnation and evaluation of a simple sedimentation diagnostic technique in cattle slaughtered at Hawassa Municipal abattoir, southern Ethiopia. *Ethiopian Veterinary Journal*, 14(1), 39-51.
- Abreu, O., Piña, M., Diéguez, L., Vásquez, R., & Fimia, R. (2019). Efecto molusquicida del fruto de *Sapindus saponaria* sobre *Galba cubensis*, hospedero intermediario de fasciolosis en Cuba. *Revista de Producción Animal*, 31(1), 47-54.
- Acha, P., & Szyfres, B. (2003). *Zoonosis y Enfermedades Transmisibles Comunes al Hombre y a los Animales: Parasitosis*. Washington DC: Organización Mundial de la Salud.
- Adamu, M., Wossene, A., Tilahun, G., & Kumar, A. (2019). Comparative diagnostic techniques in ruminant Fasciolosis: fecal sedimentation, indirect ELISA, liver inspection and serum enzyme activities. *Ethiopian Veterinary Journal*, 23(1), 42-58.
- Admassu, B., Shite, A., & Kinfu, G. (2015). A Review on Bovine Fasciolosis. *European Journal of Biological Sciences*, 7(3), 139-146.
- Ahmad, M., Nisar Khan, M., Sohail Sajid, M., Muhammad, G., Qudoos, A., & Muhammad Rizwan, H. (2017). Prevalence, economic analysis and chemotherapeutic control of small ruminant fasciolosis in the Sargodha district of Punjab, Pakistan. *Veterinaria Italiana*, 53(1), 47-53.
- Aksoy, D., Kerimoglu, U., Oto, A., Erguven, S., Arslan, S., Unal, S., . . . Bayraktar, Y. (2005). Infection with *Fasciola hepatica*. *Clinical Microbiology and Infection*, 859-861.
- Aleixo, M., França, D., Hermes, L., Malone, J., Freire, I., & M, B. (2015). *Fasciola hepatica*: epidemiology, perspectives in the diagnostic and the use of geoprocessing systems for prevalence studies. *Semina: Ciências Agrárias*, 36(3), 1451-1465.
- Alemu, B., Alemayehu, G., Desta, H., & Wieland, B. (2019). *Preventing Fasciolosis (liver fluke)*. Ethiopia: Climate Change, Agriculture and Food Security.

- Arias-Pacheco, C., Lucas, J., Rodríguez, A., Córdoba, D., & Lux-Hoppe, E. (2020). Economic impact of the liver condemnation of cattle infected with *Fasciola hepatica* in the Peruvian Andes. *Tropical Animal Health and Production* .
- Batista, M., Rauta, B., Barros, A., Vilhena, I., de Carvalho, L., & Barbour, F. (2019). Microscopic alterations in *Fasciola hepatica* from sheep treated with albendazole. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 28(1), 33-39.
- Beesley, N., Caminade, C., Charlier, J., Flynn, R., Hodgkinson, J., Martinez-Moreno, A., . . . Williams, D. (2017). *Fasciola* and fasciolosis in ruminants in Europe: Identifying research needs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65(1), 199-216.
- Bonilla, R. (2016). DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE TREMATODOSIS EN GANADO VACUNO DE COLOMBIA: FASCIOSIS Y PARAMPHISTOMIDOSIS. [TESIS DOCTORAL]. España: Facultade de Veterinaria de Lugo. Universidade de Santiago de Compostela.
- Bowman, D. (2011). *Georgis Parasitología para Veterinarios* . Madrid: Elsevier España.
- Brennan, G., Fairweather, I., Trudgett, A., Hoey, E., McCoy, McConville, M., . . . Brophy, P. (2007). Understanding triclabendazole resistance. *Experimental and Molecular Pathology*, 82, 104-109.
- Cabada, M., Castellanos, A., Lopez, M., Caravedo, A., Arque, E., & White, A. (2016). *Fasciola hepatica* Infection in an Indigenous Community of the Peruvian Jungle. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 94(6), 1309-1312.
- Cabada, M., Lopez, M., Cruz, M., Delgado, J., Hill, V., & Clinton, A. (2016). Treatment Failure after Multiple Courses of Triclabendazole among Patients with Fascioliasis in Cusco, Peru: A Case Series. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 10(1), 1-8.
- Cabada, M., Morales, M., Webb, C., Yang, L., Bravenec, C., Lopez, M., . . . Gotuzzo, E. (2018). Socioeconomic Factors Associated with *Fasciola hepatica* Infection Among Children from 26 Communities of the Cusco Region of Peru. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 99(5), 1180-1185.
- Campbell, A., Sheers, M., Moore, R., Edwards, S., & Montague, P. (1981). Proline Biosynthesis by *Fasciola hepatica* at Different Developmental Stages In Vivo and In Vitro. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 3(2), 91-101.
- Cañete, R., Noda, A., Domenech, I., & Brito, K. (2011). Infección por *Fasciola hepatica* y fasciolosis. *Revista Panamericana de Infectología*, 13(4), 33-39.
- Carrada-Bravo, T. (2007). *Fasciola hepatica*: Ciclo biológico y potencial biótico. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, 21-27.
- Carrada-Bravo, T., & Escamilla, J. (2005). Fasciolosis: Revisión clínico-epidemiológica actualizada. *Revista Mexicana de Patología Clínica* , 83-96.
- Ceballos, L., Canton, C., Cadenazzi, G., Larsen, K., Virkel, G., Moreno, L., . . . Alvarez, L. (2017). Understanding the main route of drug entry in adult *Fasciola hepatica*: Further insights into closantel pharmacological activity. *Experimental Parasitology*.

- Charlier, J., De Meulemeester, L., & Claerebout, E. (2008). Qualitative and quantitative evaluation of coprological and serological techniques for the diagnosis of fasciolosis in cattle. *Veterinary Parasitology*, *153*, 44-51.
- Charlier, J., Duchateau, L., Claerebout, E., Williams, D., & Vercruyssen, J. (2007). Associations between anti-Fasciola hepatica antibody levels in bulk-tank milk samples and production parameters in dairy herds. *Preventive Veterinary Medicine*, *78*, 57-66.
- Charlier, J., Vercruyssen, J., Morgan, E., Van Dijk, J., & Williams, D. (2013). Recent advances in the diagnosis, impact on production and prediction of Fasciola hepatica in cattle. *Parasitology*, 326-335.
- Chávez, A., Sánchez, L., Arana, C., & Suárez, F. (2012). RESISTENCIA A ANTIHELMÍNTICOS Y PREVALENCIA DE FASCIOSIS BOVINA EN LA GANADERÍA LECHERA DE JAUJA, PERÚ. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, *23*(1), 90-97.
- Claerebout, E., & Geldhof, P. (2020). Helminth Vaccines in Ruminants: From Development to Application. *Veterinary Clinics: Food Animal Practice*, *36*(1), 159-1171.
- Correa, S., Martínez, Y., López, J., & Velásquez, L. (2016). Evaluación de la técnica modificada de Dennis para el diagnóstico de fasciolosis bovina. *Biomédica*, *36*(1), 64-68.
- Cullen, J., & Stalker, M. (2016). Liver and Biliary System. En K. Jubb, P. Kennedy, & N. Palmer, *Pathology of Domestic Animals* (Vol. 2, págs. 320-322). Ontario: Elsevier.
- Cwiklinski, K., O'Neill, S., Donnelly, S., & Dalton, J. (2016). A prospective view of animal and human Fasciolosis. *Parasite Immunology*, *38*, 558-568.
- Da Rocha, A., Freire, I., Nunes, A., Gonçalves, M., Barioni, G., & Molinari, D. (2020). Fasciolosis in Cows in Espírito Santo, Brazil, and its Association with Risk Factors, Mastitis and Liver Enzymes. *EC Veterinary Science*, *5*(1), 1-5.
- Dalton, J., Robinson, M., Mulcahy, G., O'Neill, S., & Donnelly, S. (2013). Immunomodulatory Molecules of Fasciola hepatica: Candidates for Both Vaccine and Immunotherapeutic Development. *Veterinary Parasitology*, *195*(3-4), 272-285.
- Dreyfuss, G., Vignoles, P., & Rondelaud, D. (2016). Current decline in the number and size of Galba truncatula and Omphiscola glabra populations, intermediate hosts of Fasciola hepatica, on the acidic soils of Central France. *Parasite*, *23*(46), 1-8.
- Dutra, L., Molento, M., Naumann, C., Biondo, A., Fortes, F., Savio, D., & Malone, J. (2010). Mapping risk of bovine fasciolosis in the south of Brazil using Geographic Information Systems. *Veterinary Parasitology*, *169*, 76-81.
- Elliott, T., Kelley, J., Rawlin, G., & Spithill, T. (2015). High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against Fasciola hepatica in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia. *Veterinary Parasitology*, *209*(1-2), 117-124.
- Enejoh, O., & Suleiman, M. (2017). Anthelmintics and their Application in Veterinary Medicine. *Research in Medical & Engineering Sciences*, *2*(3), 117-126.

- Espinoza, J., Terashima, A., Herrera-Velit, P., & Marcos, L. (2010). FASCIOSIS HUMANA Y ANIMAL EN EL PERÚ: IMPACTO EN LA ECONOMÍA DE LAS ZONAS ENDÉMICAS. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 27(4), 604-612.
- Espinoza, P., & Muñoz, F. (2012). GALBA TRUNCATULA INDUCIDA A INFECCIÓN CON MIRACIDIOS DE FASCIOLA HEPATICA, COLECTADOS EN HUAYLLAPAMPA, SAN JERÓNIMO, CUSCO, PERU. *Neotropical Helminthology*, 6(2), 211-217.
- Fairweather, I. (2009). Triclabendazole progress report, 2005–2009: an advancement of learning? *Journal of Helminthology*, 83, 139-150.
- Fairweather, I. (2011). Reducing the future threat from (liver) fluke: realistic prospect or quixotic fantasy? *Veterinary Parasitology*, 180, 133– 143.
- Fairweather, I., Brennan, G., Hanna, R., Robinson, M., & Skuce, P. (2020). Drug resistance in liver flukes. *IJP: Drugs and Drug Resistance*, 12, 39-59.
- Fanke, J., Charlier, J., Steppin, T., von Samson-Himmelstjerna, G., Vercruysse, J., & Demeler, J. (2017). Economic assessment of Ostertagia ostertagi and Fasciola hepatica infections in dairy cattle herds in Germany using Paracalc®. *Veterinary Parasitology*, 1-37.
- FAO. (1994). *Enfermedades de los Animales Domésticos Causadas por Distomas*. Roma: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación - Red de Helminología para América Latina y El Caribe.
- Fitzpatrick, J. (2013). Global food security – the impact of veterinary parasites and parasitologists. *Veterinary Parasitology*, 1-57.
- García, Y., Sánchez, J., Días, A., Arenal, A., Buzatti, A., & Beltrao, M. (2016). Evaluación de la actividad del Albendazol y el Triclabendazol en rebaños de ovinos infectados por Fasciola hepatica. *Revista de Producción Animal*, 28(1), 44-47.
- Garza-Cuartero, L., Geurden, T., Mahan, S., Hardham, J., Dalton, J., & Mulcahy, G. (2018). Antibody recognition of cathepsin L1-derived peptides in Fasciola hepatica-infected and/or vaccinated cattle and identification of protective linear B-cell epitopes. *Vaccine*, 36(7), 958-968.
- Geary, T., Hosking, B., Skuce, P., von Samson-Himmelstjerna, G., Maeder, S., Holdsworth, P., . . . Vercruysse, J. (2012). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses. *Veterinary Parasitology*, 190, 306-316.
- George, S., George, A., Rolfe, P., & Emery, D. (2018). Comparative assessment of faecal diagnostics for detection and predictive modelling of endemic Fasciola hepatica infection in sheep and cattle on Australian farms. *Veterinary Parasitology*, 1-10.
- Georgieva, K., Hristov, P., Tsocheva-Gaytandzhieva, N., & Nanev, V. (2019). Inhibition of Fasciola hepatica infection in Galba truncatula snails by application of monosaccharides to the aquatic environment. *Biología*, 74, 463-467.

- Gonzales, B., Dalton, J., Vasquez, F., Parkinson, M., & Ndao, M. (2013). The Diagnosis of Human Fascioliasis by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Using Recombinant Cathepsin L Protease. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 7, 1-9.
- González, C., Sánchez, G., Castro, C., Gómez, C., Molina, F., & Velásquez, L. (2013). CONTROL DE *Fasciola hepatica* EN EL AGUA DE CONSUMO ANIMAL A TRAVÉS DE FILTRACIÓN RÁPIDA Y LENTA. *Rev. EIA. Esc. Ing. Antioq*, 10(19), 133-141.
- Graham-Brown, J., Williams, D., Skuce, P., Zadoks, R., Dawes, S., Swales, H., & Van Dijk, J. (2019). Composite *Fasciola hepatica* faecal egg sedimentation test for cattle. *Veterinary Record*, 1-8.
- Happich, F., & Boray, J. (1969). QUANTITATIVE DIAGNOSIS OF CHRONIC FASCIOSIS. *Australian Veterinary Journal*, 45, 326-328.
- Hernández, J., Camacho, J., Rodríguez, J., Robles, J., & Rodríguez, E. (2018). EXISTENCIA DE FASCIOLASIS OVINA Y CAPRINA QUE AFECTAN LA PRODUCCIÓN EN SAN JOSÉ CHIAPA, PUEBLA. *Revista Mexicana de Agronegocios*, 42, 843-853.
- Innocent, G., Gilbert, L., Jones, E., McLeod, J., Gunn, G., McKendrick, I., & Albon, S. (2017). Combining Slaughterhouse Surveillance Data with Cattle Tracing Scheme and Environmental Data to Quantify Environmental Risk Factors for Liver Fluke in Cattle. *Frontiers in Veterinary Science*, 4(65), 1-12.
- Isseroff, H., Sawma, J., & Reino, D. (1977). Fascioliasis: role of proline in bile duct hyperplasia. *Science*, 198, 1157-1159.
- Jiménez, A. (2008). *Fasciola Hepatica*. *Revista de Medicina Veterinaria Cría y Salud*, 48-50.
- Jones, R., Brophy, P., Davis, C., Davies, T., Emberson, H., Rees, P., & Wyn, H. (2018). Detection of *Galba truncatula*, *Fasciola hepatica* and *Calicophoron daubneyi* environmental DNA within water sources on pasture land, a future tool for fluke control? *Parasites & Vectors*, 11(342), 1-9.
- Kamaludeen, J., Graham-Brown, J., Stephens, N., Miller, J., Howell, A., Beesley, N., . . . Williams, D. (2019). Lack of efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* is present on sheep farms in three regions of England, and Wales. *Veterinary Record*, 1-6.
- Kane, H., Behm, C., & Bryant, C. (1980). Metabolic Studies on the New Fasciolicidal Drug, Closantel. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 1, 347-355.
- Kaufmann, J. (1996). *Parasitic Infections of Domestic Animals*. Basel: Springer Basel AG.
- Kelley, J., Elliott, T., Beddoe, T., Anderson, G., Skuce, P., & Spithill, T. (2016). Current Threat of Triclabendazole Resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends in Parasitology*, 32(6), 458-469.
- Kelley, J., Rathinasamy, V., Elliott, T., Rawlin, G., Beddoe, T., Stevenson, A., & Spithill, T. (2020). Determination of the prevalence and intensity of *Fasciola hepatica* infection in dairy cattle from six irrigation regions of Victoria, South-eastern Australia, further identifying significant triclabendazole resistance on three properties. *Veterinary Parasitology*, 277, 1-9.

- Kleiman, F., Pietrokovsky, S., Gil, S., & Wisnivesky-Colli, C. (2005). Comparison of two coprological methods for the veterinary diagnosis of fasciolosis. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, 57(2), 181-185.
- Kleiman, F., Pietrokovsky, S., Prepelitchi, L., Carbajo, A., & Wisnivesky-Colli, C. (2007). Dynamics of *Fasciola hepatica* transmission in the Andean Patagonian valleys, Argentina. *Veterinary Parasitology*, 145, 274-286.
- Knubben-Schweizer, G., & Torgerson, P. (2015). Bovine fasciolosis: Control strategies based on the location of *Galba truncatula* habitats on farms. *Veterinary Parasitology*, 208(1-2), 77-83.
- Larroza, M. (2019). Fasciolosis en Ovinos: Recomendaciones para su Control. *Presencia*(71), 27-30.
- Levieux, D., Levieux, A., Mage, C., & Venien, A. (1992). Early immunodiagnosis of bovine fascioliasis using the specific antigen f2 in a passive hemagglutination test. *Veterinary Parasitology*, 44, 77-86.
- Londoño, P., Chávez, A., Li, O., Suárez, A., & Pezo, D. (2009). Presencia de caracoles Lymnaeidae con formas larvarias de *Fasciola hepatica* en altitudes sobre los 4000 msnm en la Sierra Sur del Perú. *Rev Inv Vet Perú*, 20(1), 58-65.
- López, I., Artieda, J., Mera, R., Muñoz, M., Rivera, V., Cuadrado, A., . . . Montero, M. (2017). *Fasciola hepática*: aspectos relevantes en la salud animal. *Journal of the Selva Andina Animal Science*, 4(2), 137-146.
- Marcos, L., Maco, V., Samalvides, F., Terashima, A., Espinoza, J., & Gotuzzo, E. (2005). Risk factors for *Fasciola hepatica* infection in children: a case - control study. *Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 100, 158-166.
- Marcos, L., Maco, V., Terashima, A., Samalvides, F., Miranda, E., Tantalean, M., . . . Gotuzzo, E. (2004). Hiperendemicidad de Fasciolosis humana en el Valle del Mantaro, Perú: Factores de riesgo de la infección por *Fasciola hepatica*. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 24, 158-164.
- Marcos, L., Terashima, A., Leguia, G., Canales, M., Espinoza, J., & Gotuzzo, E. (2007). La Infección por *Fasciola Hepática* en el Perú: una Enfermedad Emergente. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 27, 389-396.
- Marcos, L., Terashima, A., Yi, P., Andrade, R., Cubero, F., Albanis, E., . . . Friedman, S. (2011). Mechanisms of Liver Fibrosis Associated with Experimental *Fasciola hepatica* Infection: Roles of Fas2 Proteinase and Hepatic Stellate Cell Activation. *Journal of Parasitology*, 97(1), 82-87.
- Martin, R. (1997). Modes of Action of Anthelmintic Drugs. *The Veterinary Journal*, 154, 11-34.
- Martínez, M., Cordero, C., & Rojo, F. (2014). Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. *Experimental Parasitology*, 136, 59-62.

- Martínez-Valladares, M., Cordero-Pérez, C., & Rojo-Vásquez, F. (2014). Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. *Experimental Parasitology*, *136*, 59-62.
- Mas-Coma, S. (2005). Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *International Journal for Parasitology*, *35*, 1255-1278.
- McManus, D., & Dalton, J. (2006). Vaccines against the zoonotic trematodes *Schistosoma japonicum*, *Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica*. *Parasitology*, *133*, 43-61.
- Mehmood, K., Zhang, H., Jawad Sabir, A., Zahid Abbas, R., Ijaz, M., Zameer Durrani, M., . . . Li, J. (2017). A review on epidemiology, global prevalence and economical losses of fasciolosis in ruminants. *Microbial Pathogenesis*, *109*, 253-262.
- Mezo, M., González-Warleta, M., & Ubeira, F. (2007). THE USE OF MM3 MONOCLONAL ANTIBODIES FOR THE EARLY IMMUNODIAGNOSIS OF OVINE FASCIOLIASIS. *Journal of Parasitology*, *93*(1), 65-72.
- Mezo, M., González-Warleta, M., Carro, C., & Ubeira, F. (2004). AN ULTRASENSITIVE CAPTURE ELISA FOR DETECTION OF FASCIOLA HEPATICA COPROANTIGENS IN SHEEP AND CATTLE USING A NEW MONOCLONAL ANTIBODY (MM3). *Journal of Parasitology*, *90*(4), 845-852.
- Mezo, M., González-Warleta, M., Castro-Hermida, J., Muiño, L., & Ubeira, F. (2010). Field evaluation of the MM3-SERO ELISA for detection of anti-*Fasciola* IgG antibodies in milk samples from individual cows and bulk milk tanks. *Parasitology International*, *59*, 610-615.
- Mohammed, B. (2010). The Impact of Fasciolosis on Food Security in Nigeria: A Review. *International Journal of Multidisciplinary and Current Research*, *3*, 758-761.
- Molento, M., Bennema, S., Bertot, J., Pritsch, I., & Arenal, A. (2018). Bovine fascioliasis in Brazil: Economic impact and forecasting. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, *12*, 1-3.
- Molina, V., Mulcahy, G., Pérez, J., Martínez, A., Donnelly, S., O'Neill, S., . . . Cwiklinski, K. (2015). *Fasciola hepatica* vaccine: We may not be there yet but we're on the right road. *Veterinary Parasitology*, *208*(1-2), 101-111.
- Muiño, L., Perteguer, M., Gárate, T., Martínez-Sernández, V., Beltrán, A., Romarís, F., . . . Ubeira, F. (2011). Molecular and immunological characterization of *Fasciola* antigens recognized by the MM3 monoclonal antibody. *Molecular & Biochemical Parasitology*, *179*, 80-90.
- Novobilský, A., & Höglund, J. (2015). First report of closantel treatment failure against *Fasciola hepatica* in cattle. *International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance*, *5*, 172-177.
- Olaechea, F. (2004). *Comunicación Técnica N°449 Área Producción Animal*. San Carlos de Bariloche: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria .
- Ortiz, P., Scarcella, S., Cerna, C., Rosales, C., Cabrera, M., Guzmán, M., . . . Solana, H. (2013). Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru):

- A clinical trial and an in vivo efficacy test in sheep. *Veterinary Parasitology*, 195, 118-121.
- Patrick, J., Anderson, F., McCormick, I., O'Roarke, J., Wilson, K., & Skuce, P. (2018). Triclabendazole-resistant liver fluke: issues and strategies. *Livestock*, 23(5), 4-14.
- Perea, M., Díaz, A., Pulido, M., & Bulla, D. (2018). Fasciolosis: una enfermedad emergente. *Pensamiento y Acción*(24), 55-66.
- Piedrafita, D., Raadsma, H., Prowse, R., & Spithill, T. (2004). Immunology of the host–parasite relationship in fasciolosis (*Fasciola hepatica* and *Fasciola gigantica*). *Canadian Journal of Zoology*, 82, 233-250.
- Pinilla, J., Florez, A., & Uribe, N. (2020). Prevalence and risk factors associated with liver fluke *Fasciola hepatica* in cattle and sheep in three municipalities in the Colombian Northeastern Mountains. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*, 19, 1-6.
- Pointier, J., & Cazzaniga, N. (2006). Anatomical studies of sibling species within Neotropical lymnaeids, snail intermediate hosts of fascioliasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 101(4), 431-435.
- Prepelitchi, L. (2009). Ecoepidemiología de *Fasciola hepática* (Trematoda, Digenea) en el norte de la provincia de Corrientes destacando aspectos ecológicos de *Lymnaea columella* (Pulmonata, Lymnaeidae) y su rol como hospedador intermediario. [TESIS DOCTORAL]. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
- Prichard, R. (1978). The metabolic profile of adult *Fasciola hepatica* obtained from rafoxanide-treated sheep. *Parasitology*, 76, 277-288.
- Rana, M., Roohi, N., & Khan, M. (2014). FASCIOLIASIS IN CATTLE - A REVIEW. *The journal of Animal & Plant Sciences*, 24(3), 668-675.
- Rapsch, C., Schweizer, G., Grimm, F., Kohler, L., Bauer, C., Deplazes, P., . . . Torgerson, P. (2006). Estimating the true prevalence of *Fasciola hepatica* in cattle slaughtered in Switzerland in the absence of an absolute diagnostic test. *International Journal for Parasitology*, 36, 1153-1158.
- Raunelli, F., & Gonzalez, S. (2009). Strategic Control and Prevalence of *Fasciola hepatica* in Cajamarca, Peru. A Pilot Study. *The International Journal of Applied Research in Veterinary Medicine*, 7(4), 145-152.
- Reichel, M., Vanhoff, K., & Baxter, B. (2005). Performance characteristics of an enzyme-linked immunosorbent assay performed in milk for the detection of liver fluke (*Fasciola hepatica*) infection in cattle. *Veterinary Parasitology*, 129, 61-66.
- Reinoso, S. (2018). INFECCIÓN Y PÉRDIDA ECONÓMICA POR *Fasciola hepatica* EN ANIMALES FAENADOS EN MATADEROS DE LA PROVINCIA DE ANDAHUAYLAS, APURÍMAC, 2011-2016. [TESIS PREGRADO]. Perú: Universidad Nacional Micaela Bastidas de Apurímac. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.

- Reyes, L., & Rodríguez, M. (2011). *Determinación de la Presencia de Fasciola hepatica en Rebaños Ovinos en la Sierra de los Cuchumatanes del Departamento de Huehuetenango por Medio de la Técnica de Sedimentación AMS III*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Ríos, A. (2017). Pérdida Económica por comiso de hígados Infectados por Fasciola hepatica en ovinos beneficiados en el Camal Municipal Provincial de Cajamarca - 2017. [TESIS PREGRADO]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca. Facultad de Ciencias Veterinarias .
- Robinson, M., & Dalton, J. (2009). Zoonotic helminth infections with particular emphasis on fasciolosis and other trematodiasis. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364, 2763–2776.
- Robinson, M., Lawson, J., Trudgett, A., Hoey, E., & Fairweather, I. (2004). The comparative metabolism of triclabendazole sulphoxide by triclabendazole-susceptible and triclabendazole-resistant Fasciola hepatica. *Parasitology Research*, 92, 205-210.
- Rodríguez, C., Rivera, M., del Valle, J., Cerna, C., Haban, C., Chilón, S., & Ortiz, P. (2018). Risk factors for human fascioliasis in schoolchildren in Baños del Inca, Cajamarca, Perú. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 1-7.
- Rojas, J. (2018). EFICACIA ANTIHELMÍNTICA DEL CLOSANTEL EN EL CONTROL DE Fasciola hepatica EN BOVINOS DEL VALLE DE CAJAMARCA. [TESIS DOCTORADO]. Perú: Universidad Nacional de Cajamarca.
- Rojas, M. (2014). *Fisiopatología Parasitaria veterinaria: Mapas mentales*. Lima: Perú Lactea .
- Rojas, T., Vera, Y., Flores, M., Castillo, R., Hernández, A., & Ibarra, F. (2019). Effectiveness of the Experimental Fosfatriclaben in Comparison with Two Commercial Fasciolicides in Cattle. *Pharmacology & Pharmacy*, 10, 498-506.
- Romero, J., Villaguala, C., Quiroz, F., Landaeta, C., Alfaro, G., & Pérez, R. (2019). Flukicide efficacy against Fasciola hepatica of Triclabendazole and Nitroxynil in cattle of the central valley of Chile. *Brazilian Journal of Veterinary Parasitology*, 28(1), 164-167.
- Samadi, S., & Roumegoux, A. (2000). Morphological Studies of Lymnaeid Snails from the Human Fascioliasis Endemic Zone of Bolivia. *Journal of Molluscan Studies*, 66, 31-44.
- SENASA. (2017). *Manual de Prevención y Control de Enfermedades Parasitarias* . Lima: Ministerio de Economía y Finanzas .
- Suárez, V., Olaechea, F., Romero, J., & Rossanigo, C. (2007). *Enfermedades parasitarias de los ovinos y otros rumiantes menores en el cono sur de América*. Buenos Aires: Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria .
- Taghipour, A., Zaki, L., Rostami, A., Foroutan, M., Ghaffarifard, F., Fathi, A., . . . A. (2019). Highlights of human ectopic fascioliasis: a systematic review. *Infectious Diseases*, 1-8.
- Takeuchi-Storm, N., Denwood, M., Alstrup, T., Halasa, T., Rattenborg, E., Boes, J., . . . Milan, S. (2017). Farm-level risk factors for Fasciola hepatica infection in Danish dairy cattle as evaluated by two diagnostic methods. *Parasites & Vectors*, 1-11.

- Taylor, M., Coop, R., & Wall, R. (2016). *Veterinary Parasitology*. Wiley Blackwell.
- Toet, H., Piedrafita, D., & Spithill, T. (2014). Liver fluke vaccines in ruminants: strategies, progress and future opportunities. *International Journal for Parasitology*, 44(12), 915-927.
- Torgerson, P. (2013). One world health: Socioeconomic burden and parasitic disease control priorities. *Veterinary Parasitology*, 195, 223–232.
- Valderrama, A. (2016). Prevalencia de fascioliasis en animales poligástricos de Perú, 1985-2015. *Revista de Medicina Veterinaria*, 121-129.
- Vergara, R. (2017). EFICACIA DE CUATRO PRINCIPIOS ACTIVOS EN EL CONTROL DE *Fasciola hepatica* EN BOVINOS DEL FUNDO “TURBA”, CASERÍO RÍO SECO, PROVINCIA SAN MARCOS. [TESIS PREGRADO]. Perú: Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de Cajamarca.
- Verocai, G., Chaudhry, U., & Lejeune, M. (2020). Diagnostic Methods for Detecting Internal Parasites of Livestock. *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*, 36, 125-143.
- Vignau, M., Venturini, L., Romero, J., Eiras, D., & Baso, W. (2005). *Parasitología Práctica y Modelos de Enfermedades Parasitarias en los Animales Domésticos*. Buenos Aires: Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata.
- Webb, C., & Cabada, M. (2018). Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of *Fasciola* infection. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 31, 1-6.
- Wesolowska, A., Basalaj, K., Kozak, M., Jedlina, L., Legocki, A., Wedrychowicz, H., & Kesik-Brodacka, M. (2018). Preliminary Study of a Lettuce-Based Edible Vaccine Expressing the Cysteine Proteinase of *Fasciola hepatica* for Fasciolosis Control in Livestock. *Frontiers in Immunology*, 9(2592), 1-26.
- WHO. (2007). *Report of the WHO Informal Meeting on use of triclabendazole in fascioliasis control*. Ginebra: World Health Organization.
- Wood, I., Amaral, N., Bairden, K., Duncan, J., Kassai, T., Malone, J., . . . Vercruyse, J. (1995). World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*, 58, 181-213.
- Young, K., Garza, V., Snowden, K., Dobson, R., Powell, D., & Craig, T. (1999). Parasite diversity and anthelmintic resistance in two herds of horses. *Veterinary Parasitology*, 85, 205–214.