

Resistencia y sensibilidad de *Fasciola hepatica* frente a cuatro principios activos antihelmínticos en cuyes (*Cavia porcellus*), Cajamarca, Perú

Resistance and sensitivity of *Fasciola hepatica* against four active anthelmintic principles in guinea pigs (*Cavia porcellus*), Cajamarca, Peru

Juan Rojas-Moncada¹, José Ravines¹, Severino Torrel¹, Amarante Florián Alcántara², Luis Vargas-Rocha¹, Judit Estela Manrique²

RESUMEN

El estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia de cuatro antihelmínticos en el control de *Fasciola hepatica* en la Estación Experimental del Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA), Baños del Inca, Cajamarca, Perú. Se utilizaron 40 cuyes de 5 a 12 meses de edad, de la línea Inka infectados naturalmente con *F. hepatica* (≥ 1 HPG) no desparasitados en los últimos 4 meses, bajo el mismo sistema de manejo y alimentación. Los cuyes fueron distribuidos en cuatro grupos (n=10): triclabendazol (25 mg/kg), closantel (20 mg/kg) vía oral, clorsulón + ivermectina (15 mg/kg en base a clorsulón) y nitroxinil (50 mg/kg), vía subcutánea. Se determinó la carga parasitaria el día 0 y 30 posdosificación. El Test de Reducción del Conteo de Huevos determinó una eficacia de 0% para triclabendazol y 100% para closantel, clorsulón + ivermectina, y nitroxinil. Se concluye *F. hepatica* es resistente al triclabendazol y sensible a closantel, clorsulón + ivermectina y nitroxinil en cuyes del INIA-Cajamarca.

Palabras clave: cuyes, eficacia, fasciolícidas, resistencia, sensibilidad

¹ Laboratorio de Parasitología Veterinaria y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Cajamarca, Perú

² Estación Experimental Baños del Inca, Instituto Nacional de Innovación Agraria, Cajamarca, Perú

*E-mail: jrojas@unc.edu.pe

Recibido: 25 de marzo de 2022

Aceptado para publicación: 16 de marzo de 2024

Publicado: 30 de abril de 2024

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

ABSTRACT

The study aimed to evaluate the efficacy of four anthelmintics in the control of *Fasciola hepatica* at the Estación Experimental del Instituto Nacional de Innovación Agraria (INIA), Baños del Inca, Cajamarca, Perú. Forty guinea pigs from 5 to 12 months of age of the Inka line, naturally infected with *F. hepatica* (≥ 1 HPG), not dewormed in the last 4 months, under the same management and feeding system were used. The animals were distributed into four groups (n=10): triclabendazole (25 mg/kg) and closantel (20 mg/kg) orally, clorsulon + ivermectin (15 mg/kg based on clorsulon) and nitroxinil (50 mg/kg) subcutaneously. The parasite load was determined on days 0 and 30 post-dosing. The Egg Count Reduction Test determined an efficacy of 0% for triclabendazole and 100% for closantel, clorsulon + ivermectin, and nitroxinil. It is concluded that *F. hepatica* is resistant to triclabendazole and sensitive to closantel, clorsulon + ivermectin and nitroxinil in guinea pigs from INIA-Cajamarca.

Key words: guinea pigs, efficacy, fasciolicides, resistance, sensitivity

INTRODUCCIÓN

El cuy es un roedor mamífero y herbívoro originario de la zona andina, usado en la alimentación, medicina y rituales mágico-religiosos, siendo criado en las tres regiones del Perú: costa, sierra y selva (Chauca, 2007). Además, su valor nutricional (calidad proteica, bajo contenido de colesterol y grasas) y facilidad en la actividad comercial hacen atractiva su explotación (Gil, 2007). No obstante, su crianza se enfrenta a diversos problemas sanitarios, entre ellos las parasitosis, que retardan el crecimiento, merman la ganancia de peso, y predisponen a padecer de otras enfermedades (Huamán *et al.*, 2019). Entre los parásitos helmintos más importantes se encuentran *Fasciola hepatica*, *Trichuris* spp, *Paraspidodera uncinata* y *Capillaria* spp (García *et al.*, 2013; Vargas *et al.*, 2014; Ríos *et al.*, 2020).

Fasciola hepatica afecta a una gran variedad de mamíferos (incluido al humano), siendo el cuy una de las especies afectadas y al que le puede llegar a causar una muerte repentina (Huamán *et al.*, 2019). En el intento de controlar a este parásito en el ganado se ha recurrido al uso de antihelmínticos,

muchas veces de manera indiscriminada, lo cual ha ocasionado la ocurrencia de resistencia parasitaria a triclabendazol en bovinos (Rojas, 2012; Ortiz *et al.*, 2013; Brockwell *et al.*, 2014; Romero *et al.*, 2019), ovinos (Oliveira *et al.*, 2008; Hanna *et al.*, 2015; Kamaludeen, 2019), caprinos (Oliveira *et al.*, 2008) e incluso en humanos (Gil *et al.*, 2014; Cabada *et al.*, 2016).

El triclabendazol es aún muy utilizado a pesar de los reportes de resistencia. Por tal motivo, el objetivo de la presente investigación fue realizar la evaluación de la eficacia fasciolicida de cuatro principios activos (triclabendazol, closantel, clorsulon + ivermectina y nitroxinil) en cuyes de la línea Inka en la Estación Experimental Baños del Inca, Cajamarca.

MATERIALES Y MÉTODOS

La investigación se llevó a cabo en la Estación Experimental Baños del Inca del Instituto Nacional de Innovación Agropecuaria (INIA, Cajamarca), la cual está ubicada a una altitud de 2665 msnm, presenta clima templado seco, con una temperatura media anual de 15.2 °C (SENAMHI, 2016).

Se utilizaron 40 cuyes de la línea Inka con edades entre 5 a 12 meses, sin distinción de sexo, con infección natural de *Fasciola hepatica* diagnosticado mediante el uso de la Técnica de Dennis, Stone y Swanson (Ueno y Gonçalves, 1998), con una carga parasitaria ≥ 1 huevo por gramo de heces (HPG). Los cuyes se mantuvieron con un mismo manejo y alimentación, distribuidos en cuatro grupos de 10 animales cada uno, y sin medicación antiparasitaria por un periodo de cuatro meses previo al estudio.

El control de la fasciolosis en cuyes estaba basado en la administración periódica de antiparasitarios a base de triclabendazol cada tres meses, sin realizar análisis coproparasitológicos previos o de control, ni cálculos de dosis terapéuticas (se administraba 0.2 ml por cuy).

Las dosis terapéuticas de los antiparasitarios fueron suministradas con una jeringa tuberculina. Por vía oral triclabendazol 25 mg/kg y closantel 20 mg/kg, por vía subcutánea a la altura de la cruz clorsulón + ivermectina 15 mg/kg en base a clorsulón, y nitroxinil 50 mg/kg. En horas de la tarde del día previo a la dosificación, los cuyes fueron colocados en forma individual en cajas de cartón y recibieron 100 g de rye grass (*Lolium* sp) y en la mañana del día siguiente se recolectaron las muestras de heces (20 g) en bolsas de polietileno que fueron llevadas bajo refrigeración en una caja de poliestireno expandido (tecnopor) con geles refrigerantes al Laboratorio de Parasitología Veterinaria y Enfermedades Parasitarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca. Este procedimiento de colección de heces (día cero) fue repetido el día 30 pos-dosificación.

Las dosis terapéuticas elevadas de los principios activos se debieron a que los antiparasitarios empleados fueron diseñados para especies de mayor tamaño. A la fecha no se comercializan fasciolicidas específicos para cuyes. Dado que estos productos suelen venir en concentraciones altas y los cuyes

tienen un peso significativamente menor, lo que resulta en un volumen insuficiente para calcular la dosis con precisión, se administró la menor cantidad visible en una jeringa tuberculina (0.1 - 0.2 ml). No se optó por diluir los antiparasitarios para evitar posibles alteraciones fisicoquímicas.

Para determinar la existencia de resistencia antihelmíntica se utilizó el Test de Reducción del Conteo de Huevos (T.R.C.H.) contando el número de huevos con la técnica de Dennis, Stone y Swanson. Se consideró que hubo resistencia antihelmíntica cuando la eficacia fue menor al 95% y fue sensible cuando fue $\geq 95\%$ (Márquez, 2007).

Para determinar la eficacia de los antihelmínticos se comparó el número de huevos encontrados en las heces de los animales tratados antes de la aplicación antihelmíntica (día cero) y del día 30 posdosificación, para lo cual se aplicó la fórmula: $[(A-B)/A] \times 100$, donde A representa el número de huevos en el día cero y B el número de huevos del día 30 pos-dosificación multiplicado por cien (Ueno y Gonçalves, 1998).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos indican que *F. hepatica* en cuyes es resistente al triclabendazol y sensible a closantel, clorsulón + ivermectina y nitroxinil (Cuadro 1). A pesar de las dosis terapéuticas administradas (mayores en comparación a las dosis recomendadas en rumiantes, según información en el inserto adjunto de cada fármaco y literatura científica), no se observaron signos clínicos o comportamiento de toxicidad en los cuyes.

Se ha descrito que existe resistencia antihelmíntica cuando el porcentaje de reducción del conteo de huevos (eficacia) es menor al 95%, y esto ocurre debido al uso de la misma droga durante varios años, frecuencia excesiva de tratamientos, y sub-dosis, entre otras causas (Márquez, 2007).

Cuadro 1. Eficacia de cuatro principios activos (hpg) en el tratamiento de *Fasciola hepatica* en cuyes (n=10) de la Estación Experimental Baños del Inca, Cajamarca, Perú (10 cuyes por tratamiento)

	Triclabendazol (25 mg/kg)	Closantel (20 mg/kg)	Clorsulón (15 mg/kg) + ivermectina	Nitroxinil (50 mg/kg)
Día 0	163	162	163	162
Día 30	295	0	0	0
Eficacia ¹ (%)	-81.0 ¹	100	100	100

¹ Indica 0% de eficacia fasciolicida

No se reportan estudios de resistencia a triclabendazol en cuyes; sin embargo, se encuentran hallazgos en otras especies animales; así, en bovinos, el primer reporte en Cajamarca arrojó una eficacia de 2.8 a 68% (Rojas, 2012), y posteriormente Ortiz *et al.* (2013) reportaron una eficacia de 13.6%, en tanto que, en un estudio realizado en Junín, Perú, se reportó una eficacia de 34.9% (Chávez *et al.*, 2012). Asimismo, en otros países se han reportado diversos niveles de resistencia en bovinos, ovinos y caprinos (Oliveira *et al.*, 2008; Olaechea *et al.*, 2011; Hanna *et al.*, 2015; Kamaludeen *et al.*, 2019). Debido a esto, se requiere llevar a cabo una vigilancia epidemiológica en lugares endémicos (Ministerio de Salud, 2019), toda vez que esta parasitosis es una zoonosis y una enfermedad emergente (Perea-Fuentes *et al.*, 2018).

En el presente estudio, closantel, clorsulón + ivermectina y nitroxinil demostraron una eficacia del 100% en el control de *F. hepatica* en cuyes (Cuadro 1). No se dispone de estudios previos de estos principios activos que indiquen la eficacia fasciolicida en cuyes, se reporta una eficacia de 100% de estos antihelmínticos en bovinos en Cajamarca (Saldaña, 2014; Urteaga, 2015; Vergara, 2017; Rojas 2018). Asimismo, estudios en bovinos en el Reino Unido y Holanda en bovinos utilizando clorsulón + ivermectina

y closantel + ivermectina dieron eficacias mayores al 95% (Borgsteede *et al.*, 2008; Geurden *et al.*, 2012); closantel mostró una eficacia del 100% en ovinos en Querétaro, México (Rojas-Campos *et al.*, 2021), closantel y nitroxinil en bovinos (Nzalawahe *et al.*, 2018), y nitroxinil en vacunos en Chile (Romero *et al.*, 2019).

Se concluye que *F. hepatica* en cuyes de la Estación Experimental Baños del Inca es resistente al triclabendazol y sensible a closantel, clorsulón y nitroxinil.

LITERATURA CITADA

1. **Borgsteede FHM, Taylor SM, Gaasenbeek CPH, Couper A, Cromie L. 2008.** The efficacy of an ivermectin/closantel injection against experimentally induced infections and field infections with gastrointestinal nematodes and liver fluke in cattle. *Vet Parasitol* 155: 235-241. doi: 10.1016/j.vetpar.2008.05.004
2. **Brockwell Y, Elliott T, Anderson G, Stanton R, Spithill T, Sangster N. 2014.** Confirmation of *Fasciola hepatica* resistant to triclabendazole in naturally infected Australian beef and dairy cattle. *Int J Parasitol-Drug* 4: 48-54. doi: 10.1016/j.ijpddr.2013.11.005

3. **Cabada MM, Lopez M, Cruz M, Delgado JR, Hill V, White AC. 2016.** Treatment failure after multiple courses of triclabendazole among patients with fascioliasis in Cusco, Peru: a case series. *Plos Neglect Trop D* 10: e0004361. doi: 10.1371/journal.pntd.0004361
4. **Chauca L. 2007.** Logros obtenidos en la mejora genética del cuy (*Cavia porcellus*). Experiencias del INIA. En: XX Reunión ALPA. Cusco: Asociación Latinoamericana de Producción Animal.
5. **Chávez A, Sánchez L, Arana C, Suárez F. 2012.** Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fasciolosis bovina en la ganadería lechera de Jauja, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 23: 90-97.
6. **García C, Chávez A, Pinedo R, Suárez F. 2013.** Helmintiasis gastrointestinal en cuyes (*Cavia porcellus*) de granjas de crianza familiar-comercial en Ancash. *Rev Inv Vet Perú* 24: 473-479.
7. **Geurden T, Bartram D, Van Brussel L, Bo L, Scott-Baird E, Rugg D. 2012.** Evaluation of the comparative efficacy of a moxidectin plus triclabendazole pour-on solution against adult and immature liver fluke, *Fasciola hepatica*, in cattle. *Vet Parasitol* 189: 227-232. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.04.019
8. **Gil L, Díaz A, Rueda C, Martínez C, Castillo D, Apt W. 2014.** Fascioliasis hepática humana: resistencia al tratamiento con triclabendazol. *Rev Med Chil* 142: 1330-1333. doi: 10.4067/S0034-98872014001000014
9. **Gil V. 2007.** Importancia del cuy y su competitividad en el mercado. En: XX Reunión ALPA. Cusco: Asociación Latinoamericana de Producción Animal.
10. **Hanna R, McMahon C, Ellison S, Edgar HW, Kajugu PE, Gordon A, Irwin D, et al. 2015.** *Fasciola hepatica*: a comparative survey of adult fluke resistance to triclabendazole, nitroxylinil and closantel on selected upland and lowland sheep farms in Northern Ireland using faecal egg counting, coproantigen ELISA testing and fluke histology. *Vet Parasitol* 207: 34-43. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.11.016
11. **Huamán M, Killerby M, Chauca L. 2019.** Manual de bioseguridad y sanidad en cuyes. Lima, Perú: Instituto Nacional de Innovación Agraria. 90 p.
12. **Kamaludeen J, Graham-Brown J, Stephens N, Miller J, Howell A, Beesley NJ, Hodgkinson J, et al. 2019.** Lack of efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* is present on sheep farms in three regions of England, and Wales. *Vet Rec* 184: 502. doi: 10.1136/vr.105209
13. **Márquez D. 2007.** Resistencia a los antihelmínticos en nematodos de rumiantes y estrategias para su control. Bogotá, Colombia: Corpoica. 166 p.
14. **Ministerio de Salud. 2019.** MINSA implementa mediadas de prevención y control contra la fasciolosis humana en el país. [Internet]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/26763-minsa-implementa-medidas-de-prevencion-y-control-contra-la-fasciolosis-humana-en-el-pais>
15. **Nzalawahe J, Hannah R, Kassuku AA, Stothard JR, Coles G, Eisler MC. 2018.** Evaluating the effectiveness of trematocides against *Fasciola gigantica* and amphistomes infections in cattle, using faecal egg count reduction tests in Iringa Rural and Arumeru Districts, Tanzania. *Parasite Vector* 11: 384. doi: 10.1186/s13071-018-2965-7
16. **Olaechea F, Lovera V, Larroza M, Faffo F, Cabrera R. 2011.** Resistance of *Fasciola hepatica* against triclabendazole in cattle in Patagonia (Argentina). *Vet Parasitol* 178: 364-366. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.12.047
17. **Oliveira D, Ferreira D, Stival C, Romero F, Cavagnolli F, Kloss A, Molento, M. 2008.** Triclabendazole resistance involving *Fasciola hepatica* in sheep and goats during an outbreak in Almirante Tamandare, Parana, Brazil. *Rev Bras Parasitol V* 17: 149-153.
18. **Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, Lamenza P, Solana H. 2013.** Resistance of *Fasciola hepatica* against

- triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): a clinical trial and an *in vivo* efficacy test in sheep. *Vet Parasitol* 195: 118-121. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.01.001
19. **Perea-Fuentes M, Díaz-Anaya A, Pulido-Medellín M, Bulla-Castañeda D. 2018.** Fasciolosis: una enfermedad emergente. *Pensamiento y Acción* 24: 55-66.
 20. **Ríos W, Pinedo R, Casas E, Abad D, Chávez A. 2020.** Prevalencia de helmintiasis gastrointestinal en cuyes (*Cavia porcellus*) de crianza familiar-comercial en Junín, Perú. *Rev Inv Vet Perú* 31: e17817. doi: 10.15381/rivep.v31i1.17817
 21. **Rojas J. 2012.** Resistencia de *Fasciola hepatica* al triclabendazol en bovinos de Cajamarca-Perú. [Internet], [14 marzo 2022]. Disponible en: https://www.engormix.com/ganaderia/fasciola-hepatica/resistencia-fasciola-hepatica-triclabendazol_a29410/
 22. **Rojas J. 2018.** Eficacia antihelmíntica del closantel en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos del valle de Cajamarca. Tesis de Doctorado. Cajamarca, Perú: Univ. Nacional de Cajamarca. 114 p.
 23. **Rojas-Campos T, Ibarra-Velarde F, Vera-Montenegro Y, Flores-Ramos M, Cruz-Mendoza I, Leyva-Gómez G, Hernández-Campos A. 2021.** Effectiveness of an experimental injectable prodrug formulation against *Fasciola hepatica* of different ages in experimentally infected sheep. *Vet Parasitol* 298: 109524. doi: 10.1016/j.vetpar.2021.109524
 24. **Romero J, Villaguana C, Quiroz F, Landaeta-Aqueveque C, Alfaro G, Pérez R. 2019.** Flukicide efficacy against *Fasciola hepatica* of triclabendazole and nitroxylnil in cattle of the central valley of Chile. *Rev Bras Parasitol* V 28: 164-167. doi: 10.1590/S1a984-296120180089
 25. **Saldaña L. 2014.** Antihelmínticos en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos de la Cooperativa Agraria de Trabajadores Atahualpa Jerusalén, Granja Porcón, provincia Cajamarca. Tesis de Médico Veterinario. Cajamarca, Perú: Univ. Nacopnal de Cajamarca. 63 p.
 26. **[SENAMHI] Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología del Perú. 2016.** Cajamarca. [Internet]. Disponible en: <https://www.senamhi.gob.pe/>
 27. **Ueno H, Goncalves P. 1998.** Manual para diagnóstico das helmintoses de ruminantes. 4ª ed. Tokio: Japan International Cooperation Agency. 143 p.
 28. **Urteaga V. 2015.** Eficacia de cuatro fasciolicidas de uso común en el control de *Fasciola hepatica* en bovinos, evaluados mediante el test de reducción del conteo de huevos en el fundo Tres Molinos. Distrito Cajamarca. Tesis de Médico Veterinario. Cajamarca: Univ Nac. de Cajamarca. 60 p.
 29. **Vargas M, Chávez A, Pinedo R, Morales S, Suárez F. 2014.** Parasitismo gastrointestinal en dos épocas del año en cuyes (*Cavia porcellus*) de Oxapampa, Pasco. *Rev Inv Vet Perú* 25: 276-283. doi: 10.15381/rivep.v25i2.8500
 30. **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 de Médico Veterinario. Cajamarca, Perú: Univ. Nacional de Cajamarca. 56 p.