

Eficacia del albendazol y rafoxanida contra *Fasciola hepatica* en vacunos procedentes del norte del Perú

Efficacy of albendazole and rafoxanide against *Fasciola hepatica* in cattle from northern Peru

Robby Fernández-Guzmán^{1*}, Milagros Limaymanta-Zavala²,
Daniel Zárate-Rendón²

RESUMEN

El objetivo del estudio fue determinar la eficacia de una combinación de albendazol y rafoxanida contra *Fasciola hepatica* en vacunos de un centro de engorde intensivo en Lima, Perú, que provenían de la región norteña de Lambayeque. Se trabajó con 21 toros naturalmente infectados y tratados con una combinación de albendazol (9 mg/kg) y rafoxanida (10 mg/kg) (Ranide Forte®, TQC, Perú). Se determinó la eficacia del antiparasitario mediante la prueba de reducción de conteo de huevos fecales (FECRT) con muestras fecales colectadas en los días 14 y 30 de la dosificación. La cantidad de huevos por gramo de heces (hpg) se determinó con el método de FLUKEFINDER®. Se empleó el método de *bootstrapping* en el programa R para generar los intervalos de confianza al 95%. La eficacia del compuesto fue de 94% (90:98 IC 95%) al día 14 y de 100% al día 30. Se demuestra que el rafoxanida en combinación con albendazol es una buena opción terapéutica contra la fasciolosis en vacunos provenientes del norte de Perú.

Palabras clave: *Fasciola hepatica*, fasciolosis, resistencia antihelmíntica

¹ Escuela Académico Profesional de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Facultad de Ciencias Veterinarias y Biológicas, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

² Laboratorio de Parasitología, Departamento Académico de Nutrición, Facultad de Zootecnia, Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima, Perú

* Autor para correspondencia: Robby Fernández-Guzmán; rwf1998@gmail.com

Recibido: 10 de diciembre de 2023

Aceptado para publicación: 21 de septiembre de 2024

Publicado: 31 de octubre 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 aim of this study was to determine the effectiveness of a combination of albendazole and rafoxanide against *Fasciola hepatica* in cattle from the northern region of Lambayeque fattened in an intensive fattening centre in Lima, Peru. Twenty-one naturally infected bulls treated with a combination of albendazole (9 mg/kg) and rafoxanide (10 mg/kg) (**Ranide Forte**[®], TQC, Peru) were used. The effectiveness of the drug was determined using the faecal egg count reduction test (FECRT) with faecal samples collected on days 14 and 30 of dosing. The number of eggs per gram of faeces (epg) was determined with the FLUKEFINDER[®] method. The bootstrapping method in the R program was used to generate the 95% confidence intervals. The efficacy of the compound was 94% (90:98 95% CI) on day 14 and 100% on day 30. It is shown that rafoxanide in combination with albendazole is a good therapeutic option against fasciolosis in cattle from the northern Peru.

Key words: *Fasciola hepatica*, fasciolosis, anthelmintic resistance

INTRODUCCIÓN

El sector ganadero en Perú constituye un importante pilar económico y fuente de empleo y seguridad alimentaria a nivel nacional, con énfasis en las regiones altoandinas que es donde se encuentra el 68% de las unidades agropecuarias (INEI, 2013). Dentro de los problemas sanitarios que afectan al ganado se encuentran las parasitosis. *Fasciola hepatica* es un parásito ampliamente difundido a nivel mundial, habiéndose detectado en más de 50 países en el mundo; produciendo la enfermedad denominada fasciolosis o distomatosis, clasificada en salud pública, como una enfermedad tropical desatendida (Mehmood *et al.*, 2017). Los hospederos definitivos son mayormente rumiantes (bovinos y ovinos) y como hospederos intermediarios se tienen a los caracoles del género *Lymnaea*, en donde se desarrolla la fase infectiva del parásito (Admassu *et al.*, 2015).

La fasciolosis produce varios efectos negativos en el animal, tales como la disminución de la producción (leche, carne y lana, entre otros), estimándose a nivel mundial una pérdida de 3.2 mil millones de dólares esta-

dounidenses por año debido a esta parasitosis (Meh-mood *et al.*, 2017). En el Perú se puede evidenciar el impacto económico que causa esta enfermedad, principalmente por el decomiso de hígados infectados. Entre los años 2011 y 2016 en la provincia de Andahuaylas, se estimó una pérdida de US\$ 238 000 (Reinoso, 2018), mientras que para Huancayo, solo con el decomiso de órganos infectados durante 16 meses se calculó una pérdida de US\$ 35 000 (Arias-Pacheco *et al.*, 2020) y en la provincia de Huaura, entre mayo y agosto del 2018, Silva-Castro *et al.* (2023) reportan 59.5% de hígados infectados.

El principal y más común método de control es el uso periódico de antihelmínticos con eficacia comprobada (Charlier *et al.*, 2013). Avances en cuanto al desarrollo de nuevas drogas contra *Fasciola hepatica* son escasos; los fármacos que se utilizan con mayor frecuencia (triclabendazol y rafoxanida) fueron desarrollados hace más de 40 años (Campbell y Brotowidjoyo, 1975; Craig y Huey, 1984). Por tal motivo y debido a la capacidad de adaptación que tienen los parásitos, se han ido reportando diversos casos de eficacia disminuida (Fairweather *et al.*, 2020).

Se ha reportado resistencia al triclabendazol en vacunos lecheros en el norte y centro del Perú (Chávez *et al.*, 2012; Ortiz *et al.*, 2013), por lo que se requiere evaluar este emergente problema con otros fasciolocidas en vacunos. Más recientemente, Zárate-Rendón *et al.* (2023) evaluó rafoxanida, clorsulón, nitroxinil, closantel y triclabendazol en bovinos del Valle del Mantaro, encontrando óptimos niveles de eficacia, con excepción del triclabendazol. Ante esto, el objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de una combinación de rafoxanida y albendazol contra *Fasciola hepatica* en vacunos de un centro de engorde intensivo con animales provenientes de la provincia de Chiclayo, región Lambayeque, Perú.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población y Área de Estudio

Los animales del estudio estuvieron conformados por ganado bovino macho criollo y cruces, principalmente Brown Swiss, Fleckvieh, Holstein y Brahman. Las edades, a partir de la dentadura, fueron entre 1 a 3 años, con peso vivo entre 200 a 350 kg y condición corporal entre 1.5 a 3 en una escala de 0 a 5.

Para el estudio se consideró la totalidad de ganado que llegó al Centro de Engorde «Establo Doña Lola» en el distrito de Lurín, Lima. Se trabajó con 98 toros provenientes de las ferias ganaderas realizadas en la provincia de Chiclayo, región Lambayeque, zona ubicada en la costa norte del Perú, a una altitud entre 0 a 50 msnm y con temperaturas promedio de 14 a 34.1 °C; donde en la época lluviosa (enero-abril) se presenta una precipitación media de 37.5 mm/mes (SENAMHI, 2021). La crianza en el lugar de origen era de tipo extensiva y con alimentación únicamente al pastoreo, por lo que fueron naturalmente infectados.

El estudio se realizó en el periodo marzo-abril de 2022 y el análisis de las muestras se ejecutó en el Laboratorio de Parasitología

de la Facultad de Zootecnia de la Universidad Nacional Agraria La Molina (UNALM).

Muestras y Técnica Coproparasitológica

La muestra de heces (50 g) se tomó directamente del recto del animal a la llegada de los bovinos al centro de engorde, utilizando guantes de exploración obstétrica, y fueron colocadas en bolsas de polietileno debidamente rotuladas. Las muestras fueron trasladadas al laboratorio en una caja térmica con gel refrigerante. El tiempo transcurrido entre la toma de muestras y su procesamiento fue alrededor de 5 horas.

Para el análisis de las muestras se utilizó el método FLUKEFINDER® a fin de determinar la presencia de huevos de *Fasciola hepatica*. Se utilizaron 2 g de heces en un vaso precipitado junto a 30 mL de agua destilada. La mezcla se vertió en el equipo FLUKEFINDER® para tamizarla. El contenido fue colocado en un tubo falcon de 15 mL, se dejó reposar, se retiró el sobrenadante y el sedimento se colocó en una placa petri marcada con cuadrantes. Se aplicaron tres gotas de azul de metileno para tener una mejor visualización de los huevos en un estereoscopio Leica EZ4 (Godoy, 2020). Se determinó el total de huevos que había en la placa petri y número se dividió entre dos para obtener la cantidad de huevos por gramo de heces (hpg).

Se seleccionaron 21 animales con una carga parasitaria mayor a 13 hpg para ser tratados con una combinación de rafoxanida y albendazol (Ranide Forte®, TQC, Perú) a dosis de 10 mg/kg y 9 mg/kg respectivamente (entre 20 a 35 mL de producto), siguiendo las indicaciones del fabricante y tomando como referencia las indicaciones de SENASA (2017), teniendo en cuenta que podrían haber estadios inmaduros del parásito, por lo que se aumenta ligeramente la dosis. Los días 14 y 30 posteriores al tratamiento se tomó una nueva muestra de heces para determinar la cantidad de hpg. Las muestras fueron procesadas siguiendo el método mencionado previamente.

Análisis Estadístico

El porcentaje de eficacia en términos de reducción del conteo de hpg se determinó con la fórmula de la «Prueba de reducción de conteo de huevos fecales» (FECRT, por sus siglas en inglés) (Ortiz *et al.*, 2013): % Reducción = ([Promedio hpg Día 0 - Promedio hpg día 14 o 30] / Promedio hpg Día 0) * 100. Asimismo, se tuvo en consideración la directriz pautada por la Asociación Mundial para el Avance de Parasitología Veterinaria (WAAVP) que menciona que un fasciolicida es muy efectivo cuando pasa el 98%, efectivo entre 90 y 98%, moderadamente efectivo entre 80 y 89%, e insuficientemente activo cuando es menor de 80% (Wood *et al.*, 1995).

Adicionalmente se determinaron los intervalos de confianza al 95% utilizando la técnica estadística de Bootstrapping (Cabaret y Berrag, 2004). Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software R v. 4.1.2. (R Core Team, 2013).

RESULTADOS

Se evidenció que utilizando una dosis única de 10 mg/kg de rafoxanida y 9 mg/kg de albendazol al día 14 del tratamiento existe eficacia del 94% (90-98 IC 95%) contra *F. hepatica* y al día 30 esta fue aún más efectiva (100%) (Cuadro 1)

DISCUSIÓN

Los resultados confirman la alta eficacia de una combinación de rafoxanida y albendazol en el control de fasciolosis en bovinos procedentes del norte del país. Pese a que la zona periurbana de Lima no es un área con presencia de distomatosis bovina, se ha reportado la existencia de zonas hiperendémicas y mesoendémicas en provincias aledañas (Marcos *et al.*, 2007); por otro lado, la

Cuadro 1. Recuento de huevos fecales de *Fasciola hepatica* registrado a los 0, 14 y 30 días pos-tratamiento de rafoxanida + albendazol en 21 toros de 1-3 años infectados naturalmente

Resultados	Valores
hpg día 0 (n)	29.76 ± 14.54
hpg (día 14) (n)	1.81 ± 3.57
Eficacia de reducción de huevos (día 14) (% + IC)	94% (90-98)
hpg (día 30) (n)	0
Eficacia de reducción de huevos (día 30) (% + IC)	100%

presencia de centros de engorde intensivo en la zona de Lima involucra el arribo de animales infectados de otras provincias, tal como se ha comprobado en este estudio.

Uno de los pocos estudios que evalúan rafoxanida en Perú es el de Zárate-Rendón *et al.* (2023) en bovinos del Valle del Mantaro quienes reportan una eficacia de 92.1% (79.6-98.9%) y 97.4% (94.1-99.4%) a los 15 y 30 días pos-tratamiento respectivamente, considerándose una buena opción terapéutica. Sin embargo, no es fácil poder extrapolar resultados de eficacia de este fármaco hacia otras regiones por la variabilidad que hay en los genes de resistencia (gen de la glicoproteína P) (Hodgkinson *et al.*, 2018; Fairweather *et al.*, 2020).

Kelley *et al.* (2016) sustenta que la alta frecuencia de uso sin rotación de antihelmínticos es uno de los principales factores de riesgo asociados a la aparición de resistencia. El rafoxanida es un fasciolicida introducido en el mercado hace varias décadas (Fairweather y Boray, 1999), pero fue largamente superado en ventas por el éxito del

triclabendazol; sin embargo, debido a los numerosos reportes de resistencia de este último fármaco, se ha empezado a usar con mayor frecuencia el rafoxanida (D. Zárate, comunicado personal, 2023).

Estudios en otros países como el de Shokier *et al.* (2013) quienes evaluaron la eficacia de cinco antihelmínticos contra *F. hepatica* en ganado bovino de Egipto, teniendo una reducción de hpg al día 14 del 100% para triclabendazol, oxiclozanida y levamisol, mientras que fue solo de 80.6 y 75% de eficacia para rafoxanida y albendazol, respectivamente. Un reporte similar presenta Elitok *et al.* (2006) en Turquía donde el fármaco que obtuvo mayor eficacia fue el clorsulón (84.2%), y mucho menos que albendazol (66.7%) y rafoxanida (68.2%), lo que demuestra un claro caso de resistencia antihelmíntica hacia estos dos fármacos en estas zonas del mundo.

La técnica FLUKEFINDER® no está muy difundida en el país a pesar de tener altos valores de sensibilidad y especificidad. En Perú se realizó un comparativo contra la prueba Dennis modificada, donde Godoy (2020) concluyó que FLUKEFINDER® tiene un desempeño similar a la prueba de Dennis en cuanto a la detección de huevos, pero a su vez, dicho método detectó mayores cargas del parásito, así como una mayor practicidad al momento de ejecutarse.

Para obtener la eficacia del fármaco, se utilizó el FECRT con la fórmula que establece la WAAVP. Este método está validado y utilizado en diversos trabajos (Chávez *et al.*, 2012; Murguía, 2023) que evalúan resistencia antihelmíntica, obteniéndose buenos resultados. Con esta fórmula se pudo evidenciar una eficacia para rafoxanida de 94% (90:98 IC 95%) a los 14 días que, según los parámetros de Wood *et al.* (1995), corresponde a un fármaco efectivo (entre 90 y 98%), teniendo así una buena opción terapéutica contra la distomatosis.

CONCLUSIONES

El presente trabajo confirma la eficacia de la combinación de rafoxanida y albendazol contra *Fasciola hepatica* en vacunos provenientes de la región Lambayeque.

LITERATURA CITADA

1. **Admassu B, Shite A, Kinfe G. 2015.** A review on bovine fasciolosis. *Eur J Biol Sci* 7: 139-146.
2. **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. *Trop Anim Health Pro* 52: 1927-1932. doi: 10.1007/s11250-020-02211-y
3. **Cabaret J, Berrag B. 2004.** Faecal egg count reduction test for assessing anthelmintic efficacy: average versus individually based estimations. *Vet Parasitol* 121: 105-113. doi: 10.1016/j.vetpar.2004.01.020
4. **Campbell N, Brotowidjono M. 1975.** The efficiency of clioxanide and rafoxanide against *Fasciola hepatica* in sheep by different routes of administration. *Aust Vet J* 51: 500-503. doi: 10.1111/j.1751-0813.1975.tb06899.x
5. **Charlier J, Vercruyse 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* 141: 326-335. doi: 10.1017/S0031182013001662
6. **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.
7. **Craig T, Huey R. 1984.** Efficacy of triclabendazole against *Fasciola hepatica* and *Fascioloides magna* in naturally infected calves. *Am J Vet Res* 45: 1644-1645.

8. **Elitok B, Elitok ÖM, Kabu M. 2006.** Field trial on comparative efficacy of four fasciolicides against natural liver fluke infection in cattle. *Vet Parasitol* 135: 279-285. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.10.008
9. **Fairweather I, Boray JC. 1999.** Fasciolicides: efficacy, actions, resistance and its management. *Vet J* 158: 81-112. doi: 10.1053/tvjl.1999.0377
10. **Fairweather I, Brennan GP, Hanna REB, Robinson MW, Skuce PJ. 2020.** Drug resistance in liver flukes. *Int J Parasitol-Drug* 12: 39-59. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.11.003
11. **Godoy D. 2020.** Evaluación de la prueba Flukefinder® para el diagnóstico de distomatosis hepática en vacunos lecheros de la sierra central del Perú. Tesis de Ingeniero Zootecnista. Lima: Univ. Nacional Agraria La Molina. 82 p.
12. **Hodgkinson JE, Cwiklinski K, Beesley N, Hartley N, Allen K, Williams D. 2018.** Clonal amplification of *Fasciola hepatica* in *Galba truncatula*: within and between isolate variation of triclabendazole-susceptible and -resistant clones. *Parasite Vector* 11:363. doi: 10.1186/s13071-018-2952-z
13. **[INEI] Instituto Nacional de Estadística e Informática. 2013.** Resultados definitivos. IV Censo Nacional Agropecuario 2012. Lima: Ministerio de Agricultura y Riego. 3 p.
14. **Kelley J, Elliott T, Beddoe T, Anderson G, Skuce P, Spithill T. 2016.** Current threat of triclabendazole resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends Parasitol* 32: 458-469. doi: 10.1016/j.pt.2016.03.002
15. **Marcos L, Romani L, Florencio L, Terashima A, Canales M, Nestares J, Gotuzzo E. 2007.** Zonas hiperendémicas y mesoendémicas de la infección por *Fasciola hepatica* aledañas a la ciudad de Lima: ¿una enfermedad emergente? *Rev Gastroenterol Peru* 27: 31-36. doi: 10.47892/rgp.2007.271.538
16. **Mehmood K, Zhang H, Sabir AJ, Abbas RZ, Ijaz M, Durrani AZ, Li J. 2017.** A review on epidemiology, global prevalence and economical losses of fasciolosis in ruminants. *Microb Pathogenesis* 109: 253-262. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.006
17. **[MINAGRI] Ministerio de Agricultura y Riego. 2017.** Plan nacional de desarrollo ganadero. Lima. [Internet]. Disponible en: <https://repositorio.midagri.gob.pe/bitstream/20.500.13036/329/1/plan-nacional-ganadero-2017-2027.pdf>
18. **Murguía M. 2023.** Comparar la efectividad del clorsulón y triclabendazol en el tratamiento de fasciolosis bovina en la comunidad campesina San Martín de Challe Grande – Frías – Ayabaca – Piura – 2022. Tesis de Médico Veterinario. Piura, Perú: Univ. Nacional de Piura. 14 p.
19. **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. *Vet Parasitol* 195: 118-121. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.01.001
20. **Reinoso, S. 2018.** Infección y pérdida económica por *Fasciola hepatica* en animales faenados en mataderos de la provincia de Andahuaylas, Apurímac, 2011-2016. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnista. Abancay: Univ. Nacional Micaela Bastidas de Apurímac. 11 p.
21. **[SENAMHI] Servicio Nacional de Meteorología e Hidrología del Perú. 2021.** Datos Hidrometeorológicos. Normales climáticas estándares y medias 1991 – 2020. Lima. 2 p.
22. **SENASA. 2017.** Manual de prevención y control de enfermedades parasitarias. Lima: SENASA. 45 p.
23. **Shokier K, Aboelhadid S, Waleed M. 2013.** Efficacy of five anthelmintics against a natural *Fasciola* species infection in cattle. *Beni Suef Univ J Basic Appl Sci* 2: 41-45. doi: 10.1016/j.bjbas.2013.09.006
24. **Silva-Castro J, Rentería-Mendoza J, Hidalgo-Vasquez YN, Velásquez-Vergara C. 2023.** *Fasciola hepatica* como causal de decomiso de hígados en

- bovinos faenados en la provincia de Huaura, Perú. Cienc Tecnol Agropec 24: e3090. doi: 10.21930/rcta.vol24_num2_art:3090
25. **Wood I, Amaral N, Bairden K, Duncan J, Kassai T, Malone J, Vercruysse 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). Vet Parasitol 58: 181-213. doi: 10.1016/0304-4017(95)00806-2
26. **Zárate-Rendón D, Briones-Montero A, Huaraca-Oré N, Suarez G, Levecke B, Geldhof P. 2023.** Comparison of the therapeutic efficacy of five anthelmintics against natural *Fasciola hepatica* infections in dairy cattle from the Mantaro Valley, Peru. Vet Parasitol 38: 100827. doi: 10.1016/j.vprsr.2022.100827