

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA



**EFICACIA DE TRES PRINCIPIOS ACTIVOS NEMATOCIDAS E
IDENTIFICACIÓN DE GÉNEROS DE NEMATODOS ESTRONGILÍDEOS
GASTROINTESTINALES EN BOVINOS DEL FUNDO TURBA, CASERÍO RÍO
SECO, PROVINCIA SAN MARCOS, 2017**

TESIS

Para optar el Título Profesional de

MÉDICO VETERINARIO

Presentada por el Bachiller

WILFREDO MANTILLA CULQUI

ASESOR

M.V. M.Cs. Juan de Dios Rojas Moncada

CO-ASESOR

M.V. M.Cs. Miguel Enrique Chávez Farro

CAJAMARCA - PERÚ

2017



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

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



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS


En Cajamarca, siendo las once de la mañana del seis de Julio del dos mil diecisiete, se reunieron en el Auditorio de la Facultad de Ciencias Veterinarias “**César Bazán Vásquez**” de la Universidad Nacional de Cajamarca, los integrantes del Jurado Calificador, designados por el Consejo de Facultad, con el objeto de evaluar la sustentación de Tesis Titulada: **“EFICACIA DE TRES PRINCIPIOS ACTIVOS NEMATOCIDAS E IDENTIFICACIÓN DE GÉNEROS DE NEMÁTODOS ESTRONGILÍDEOS GASTROINTESTINALES EN BOVINOS DEL FUNDO TURBA, CASERÍO RÍO SECO, PROVINCIA SAN MARCOS, 2017”**, asesorada por el docente **M. Cs. M.V. Juan de Dios Rojas Moncada** y presentada por el Bachiller en Medicina Veterinaria: **WILFREDO MANTILLA CULQUI**.

Acto seguido el Presidente del Jurado procedió a dar por iniciada la sustentación, y para los efectos del caso se invitó al sustentante a exponer su trabajo.


Concluida la exposición de la Tesis, los miembros del Jurado Calificador formularon las preguntas que consideraron convenientes, relacionadas con el trabajo presentado; asimismo, el Presidente invitó al público asistente a formular preguntas concernientes al tema.


Después de realizar la calificación de acuerdo a las Pautas de Evaluación señaladas en el Reglamento de Tesis, el Jurado Calificador acordó: **APROBAR** la sustentación de Tesis para optar el Título Profesional de **MÉDICO VETERINARIO**, con el Calificativo Final obtenido de **DIECISIETE (17)**.

Siendo la una de la tarde del mismo día, el Presidente del Jurado Calificador dio por concluido el proceso de sustentación.


Dr. ABEL MELCHOR GARCÍA BAZÁN
PRESIDENTE


Dr. TEÓFILO SEVERINO TORREL PAJARES
SECRETARIO


Dr. JOSÉ FERNANDO CORONADO LEÓN
VOCAL


M. Cs. M.V. JUAN DE DIOS ROJAS MONCADA
ASESOR

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mi hijo Josué Matías, por ser mi fuente de motivación e inspiración para poder superarme cada día más y así poder luchar para que la vida nos depara un futuro mejor.

A mis padres: Francisco y Presila, pilares fundamentales de mi vida con mucho amor y cariño, los dedico todo mi esfuerzo, en reconocimiento a su sacrificio puesto en mi para poder hacer realidad mi sueño.

A mis queridos hermanos: Antonio, Jaime, Víctor, Gilberto, Dominel; por ser ellos mi apoyo incondicional en la parte moral y económicamente.

EL AUTOR

AGRADECIMIENTO

Le agradezco a Dios, por guiarme por buen mi camino a lo largo de mi vida, por ser mi apoyo, mi luz, darme sabiduría, inteligencia y fortaleza para seguir adelante en aquellos momentos de debilidad para hacer realidad este sueño anhelado.

Le doy gracias a mis progenitores por todo el apoyo brindado a lo largo de mi vida y darme la oportunidad de estudiar esta carrera además de promover el desarrollo y la unión familiar.

A mis hermanos por apoyarme en aquellos momentos de necesidad. Por ser un gran apoyo a lo largo de mi carrera. A todos ellos por llenar mi vida de grandes momentos que hemos compartido.

A toda mi familia quienes han creído en mí siempre, además de darme ejemplo de superación, humildad y sacrificio, enseñándome a valorar todo lo que tengo.

A Ofelia por ser una parte muy importante de mi vida por las cosas buenas y malas que pasamos desde el día que la conocí. Por todo el apoyo en los momentos difíciles de mi vida.

A mis amigos por todos los momentos que pasamos estudiando. Por los trabajos que juntos realizamos y las veces que me explicaron y por la confianza que en mí depositaron.

A todos las personas que de una u otra forma colaboraron en la realización del presente trabajo.

EL AUTOR

RESUMEN

La investigación se realizó en el fundo “Turba”, ubicado en el caserío Río Seco, provincia San Marcos–Cajamarca, entre los meses de abril y mayo de 2017, con la finalidad de determinar la eficacia de Fenbendazol, Levamisol e Ivermectina en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales e identificación de géneros de nematodos prevalentes en bovinos. Se utilizó 30 bovinos hembras Holstein positivas a Nematodos, crianza al pastoreo, alimentados con Rye grass más Trébol, sin medicación antiparasitaria por tres meses. Los animales fueron distribuidos en tres grupos de 10 animales, en cada grupo se evaluó la eficacia de un grupo químico antihelmíntico. El Fenbendazol y Levamisol fue suministrado en dosis de 7,5 mg/kgpv, vía oral y subcutánea, respectivamente. La Ivermectina en una dosis de 0,2mg/kgpv, vía subcutánea. La dosis fue calculada de acuerdo al peso corporal individual. Las heces fueron obtenidas directamente del recto aproximadamente 100g tres días antes de la dosificación y al día 10 pos dosificación. La eficacia fue determinada mediante el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.), haciendo uso de la técnica Mc Máster Modificada empleando cámara INTA y el cultivo de larvas para identificar los géneros de nematodos existentes; ambas técnicas fueron las de Roberts & O’Sullivan. Los datos obtenidos fueron procesados aplicando la fórmula $Eficacia = \frac{[(\text{Número de huevos encontrados antes de la dosificación} - \text{número de huevos encontrados pos dosificación}) / (\text{número de huevos encontrados antes de la dosificación})] \times 100}{100}$. En los resultados se determinó una eficacia de 88%, 74% y 65% para Fenbendazol, Levamisol e Ivermectina en el control de nematodos; respectivamente. En el cultivo de larvas en la pre dosificación fueron identificados *Haemonchus* y *Ostertagia*; y al día 10 pos dosificación en el grupo de animales dosificados con Ivermectina se encontró *Haemonchus* y *Ostertagia*, en los grupos Fenbendazol y Levamisol se encontró solamente *Ostertagia*. Se concluye que *Haemonchus* es resistente a Ivermectina y sensible a Fenbendazol y Levamisol, en tanto que *Ostertagia* es resistente a Fenbendazol, Levamisol e Ivermectina; respectivamente.

Palabras clave: Eficacia, nematodos, ivermectina, levamisol, fenbendazol.

ABSTRACT

The research was carried out in the "Turba" fund, located in the Río Seco farmhouse, San Marcos-Cajamarca province, between April and May 2017, in order to determine the efficacy of Fenbendazole, Levamisole and Ivermectin in the control Of Gastrointestinal Strongyloid Nematodes and identification of nematode genera prevalent in cattle. We used 30 Holstein female bovines positive to Nematodes, raised to grazing, fed with Rye grass plus Trefoil, without antiparasitic medication for three months. The animals were divided into three groups of 10 animals, in each group the efficacy of an anthelmintic chemical group was evaluated. Phenbendazole and Levamisole were given in doses of 7.5 mg / kgpv, orally and subcutaneously, respectively. Ivermectin at a dose of 0.2mg / kgpv, subcutaneously. The dose was calculated according to individual body weight. Feces were obtained directly from the rectum approximately 100g three days before dosing and at day 10 post dosing. Efficacy was determined by means of the egg counting reduction test (T.R.C.H.), using the modified Mc Master method using INTA chamber and larval culture to identify the nematode genera; Both techniques were those of Roberts & O'Sullivan. The data obtained were processed using the formula
$$\text{Efficacy} = \left[\frac{\text{Number of eggs found before dosing} - \text{number of eggs found post dosing}}{\text{number of eggs found before dosing}} \right] \times 100$$
. In the results an efficiency was determined Of 88%, 74% and 65% for phenobendazole, Levamisole and Ivermectin in nematode control; respectively. *Haemonchus* and *Ostertagia* were identified in pre-dosing larvae culture; And at day 10 post dosing in the group of animals dosed with Ivermectin was found *Haemonchus* and *Ostertagia*, in the groups Fenbendazol and Levamisole only *Ostertagia* was found. It is concluded that *Haemonchus* is resistant to Ivermectin and sensitive to Fenbendazole and Levamisole, while *Ostertagia* is resistant to Fenbendazole, Levamisole and Ivermectin; respectively.

Keywords: Efficacy, nematodes, ivermectin, levamisole, fenbendazole.

ÍNDICE

Pág.

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

CAPÍTULO I

Introducción	1
Objetivos.....	3

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO	4
2.1. Antecedentes	4
2.2. Base teórica	5
2.2.1. Nematodos	5
2.2.2. Antihelmínticos en el control de nematodos	11
Fenbendazol	12
Levamisol	14
Ivermectina	17
2.2.3. Resistencia a los antihelmínticos	20

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS	24
3.1. Localización del trabajo de investigación.....	24

3.2. Materiales y equipos	25
3.2.1. Material biológico	25
3.2.2. Material farmacológico	25
3.2.3. Material de trabajo de campo	25
3.2.4. Material y equipo de laboratorio	26
3.3. Metodología	27
3.3.1. Trabajo de campo	27
3.3.2. Trabajo de laboratorio	29
3.4. Análisis estadístico.....	33
 CAPÍTULO IV	
RESULTADOS	34
 CAPÍTULO V	
DISCUSIÓN	39
 CAPÍTULO VI	
CONCLUSIONES.....	42
 CAPÍTULO VII	
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	43
 ANEXO	47
Anexo 1. Figuras que registran localización del trabajo de tesis y la metodología utilizada.....	47
Figura 6. Localización del trabajo de tesis.....	47

Figura 7. Material biológico.....	47
Figura 8. Recolección de muestra de heces	48
Figura 9. Estimación de peso vivo con cinta bovinométrica.....	48
Figura 10. Dosificación	48
Anexo 2. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Técnica de Mc Máster modificada por Roberts & O'Sullivan utilizando cámara INTA.....	49
Figura 11. Codificación de las muestras	49
Figura 12. Pesando 3 g de heces	49
Figura 13. Colocando la muestra en la cámara INTA	49
Figura 14. Observando en el microscopio	49
Anexo 3. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Cultivo de larvas utilizando la Técnica de Roberts & O'Sullivan	50
Figura 15. Mezclando heces con aserrín.....	50
Figura 16. Incubando la muestra.....	50
Anexo 4. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Colección de larvas utilizando la técnica de Baermann	51
Figura 17. Colocando el coprocultivo en una gasa	51
Figura 18. Colocando la gasa con el coprocultivo	51
Figura 19. Obteniendo el sedimento con larvas L3	51
Figura 20. Tipificando larvas L3 según género	51
Cuadro 2. Medidas (μm) de larvas infectivas de nematodos gastrointestinales de bovinos (Resumen del trabajo de Keith, R.K. 1953 (Ueno y Gonçalves, 1998).....	52
Anexo 5. Registro de datos obtenidas en la investigación.....	53

Cuadro 3. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Fenbendazol en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales	53
Cuadro 4. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Levamisol en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales...	54
Cuadro 5. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Ivermectina en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales	55
Anexo 6. Análisis estadístico (prueba de hipótesis)	56

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN

Las parasitosis causada por nematodos Estrongilídeos son muy difundidas, y tienen la característica de ser endémicas; afectan a rumiantes domésticos y silvestres, principalmente a los jóvenes. Estos nematodos se localizan en el abomaso e intestino, generalmente las infecciones son mixtas, interviniendo dos o más géneros y varias especies (Cordero et al., 1999). Su control ha sido ineficientemente porque no se han establecido criterios técnicos integrales y se han usado exclusivamente compuestos químicos por largo tiempo, dando lugar a la aparición del fenómeno resistencia a los antihelmínticos (McKellar, 1997; Coles, 2002; Lumaret y Martínez, 2005; Floate, 2006; Besier, 2006). También se presenta resistencia antihelmíntica debido a la alta frecuencia de desparasitaciones, subdosificaciones, uso indiscriminado de antiparasitarios y la falta de rotación de principios activos (Fiel, 2001; Botana et al., 2002; Adams, 2003).

Estudios realizados en Cajamarca indican que *Haemonchus* es resistente a Levamisol en bovinos en distintos predios y el *Trichostrongylus* es resistente al Fenbendazol y Albendazol en algunos predios (Rojas, 2008).

En recientes investigaciones se hace conocer que en un Establo de ganado bovino en el valle de Cajamarca los nematodos estrongilídeos que prevalecen son *Haemonchus*, *Oesophagostomum*, *Ostertagia* y *Trichostrongylus* y que fueron resistentes al Levamisol (Saldaña y Rojas, 2015) y en otro Fundo del distrito de Cajamarca, fuera del valle se detectó resistencia de *Trichostrongylus* al Levamisol, *Ostertagia* y *Trichostrongylus* al Fenbendazol e Ivermectina (Portal y Rojas, 2014).

En el fundo "Turba", caserío Río Seco, provincia San Marcos, se explota ganado bovino de raza especializada a la producción láctea. Sin embargo, la nematodosis ocasionada por parásitos nematodos estrongilídeos gastrointestinales afectan la producción; y para su control únicamente es utilizada la quimioterapia, pero, sin conocer su eficacia de los principios activos, ni su dosis terapéutica real. El fármaco utilizado es conocido principalmente por su nombre comercial y la dosis que aplican es la que indica el inserto, que a veces está en sub dosis. Además no manejan registros de dosificaciones de años anteriores, lo cual hace suponer que a veces utilizan antiparasitarios del mismo principio activo y por largos periodos de tiempo, siendo causales primordiales de la aparición de resistencia antihelmíntica. Los bovinos en este fundo son dosificados con antiparasitarios nematocidas cada tres meses, entre los cuales, la Ivermectina en combinación con el Clorsulón se utilizó en la última dosificación antiparasitaria; por lo que requirió ser investigado la eficacia tanto de Ivermectina como de Levamisol y Fenbendazol en el control de nematodos estrongilídeos en bovinos del fundo antes indicado.

- **OBJETIVOS**

Objetivo general.

Determinar la eficacia de tres principios activos en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales mediante el test de reducción del conteo de huevos e identificar a través de cultivo de larvas los géneros de nematodos prevalentes en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, provincia San Marcos.

Objetivos específicos:

1. Determinar la eficacia de Fenbendazol en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba".
2. Determinar la eficacia de Levamisol en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba".
3. Determinar la eficacia de Ivermectina en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba".
4. Identificar a los géneros de nematodos estrombilídeos gastrointestinales prevalentes en bovinos del fundo "Turba".

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

En Cajamarca se reporta casos de resistencia antihelmíntica de nematodos estrombilídeos gastroentéricos en bovinos al Levamisol en distintos establos, evaluados mediante el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H) y cultivo de larvas; entre los cuales figuran los Establos La Argentina, ABC, El Cortijo, Tartar-UNC y Tres Molinos; donde la eficacia fue 58%, 54%, 73%, 31% y 77 %; respectivamente. Del mismo modo se indica una insuficiente eficacia del Fenbendazol en los Establos La Argentina (63%), y Tartar-UNC (86%); respectivamente. Al cultivo de larvas en los cinco establos investigados se encontró *Haemonchus* resistentes al Levamisol, así como *Trichostrongylus* resistentes en los Establos ABC y Tres Molinos. Siendo los géneros de nematodos prevalentes en bovinos en todos los fundo investigados el *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia* y *Oesophagostomum*; identificados en el grupo control no dosificado (Rojas, 2008).

En recientes estudios se determinó resistencia al Levamisol (52% de eficacia), al Fenbendazol (70% de eficacia) y a Ivermectina (88% de eficacia); en el control de nematodos estrombilídeos en vacunos Jersey de la Cooperativa Agraria de Trabajadores Atahualpa Jerusalén, Granja Porcón. En el cultivo de larvas, los nematodos identificados como resistentes fueron: *Trichostrongylus* al Levamisol. *Ostertagia* y *Trichostrongylus* al Fenbendazol e Ivermectina; respectivamente (Portal y Rojas, 2014). Del mismo modo, en bovinos del Establo Tres Molinos, valle de Cajamarca se detectó nematodos resistentes al Levamisol (54,30% de eficacia), identificando como géneros resistentes al *Haemonchus*, *Trichostrongylus*, *Ostertagia* y *Oesophagostomum*; es decir todos los

géneros que fueron identificados en el cultivo de larvas en pre dosificación. En tanto que la eficacia del Fenbendazol fue de 96,60% y de Ivermectina 100% en el control de nematodos strongilídeos (Saldaña y Rojas, 2015).

2.2 BASE TEÓRICA

2.2.1. NEMATODOS

- **Introducción.** Los nematodos son helmintos sin segmentación, normalmente de forma cilíndrica y alargada (Soulsby, 1987). El cuerpo es filiforme, con simetría bilateral, pero las hembras de algunas especies desarrollan dilataciones corporales más o menos globulosas. Tienen un tracto digestivo completo y una cutícula resistente, elástica y semejante a la piel. La zona bucal puede estar especializada para pegársele al huésped y alimentarse. Poseen sexos separados y ciclos vitales directos o indirectos (Cordero et al., 1999; Basso et al., 1987; Quiroz, 2011).
- **Gastroenteritis verminosa de los rumiantes.** Es una enfermedad parasitaria de curso agudo o crónico que afecta primariamente a animales jóvenes o adultos jóvenes, producida por una complejo etiológico de nematodos strongilídeos, que puede cursar en forma clínica o subclínica y que se caracteriza por emaciación progresiva, disturbios digestivos y anemia, ocasionando serios perjuicios económicos en la explotación pecuaria (Basso et al., 1987; Quiroz, 2011).
- **Etiología.** Los agentes que producen la gastroenteritis verminosa por nematodos strongilídeos son vermes pequeños que oscilan entre unos pocos milímetros y en general no más de 3 cm; pertenecen a diversos géneros que se localizan a lo largo de todo el tracto gastrointestinal. En bovinos, en abomaso se localizan

Haemonchus, Trichostrongylus, Ostertagia; en intestino delgado principalmente Cooperia y en colon Oesophagostomum (Basso et al., 1987; Cordero et al., 1999).

- **Clasificación taxonómica.** Referido por (Urquhart et al., 2001).

Reino	: Animal
Phylum	: Nematelminthes
Clase	: Nematoda
Orden	: Strongylida
Suborden	: Strongylina
Superfamilia	: Trichostrongyloidea
Familia	: Trichostrongylidae
Géneros	: <i>Haemonchus</i> , <i>Trichostrongylus</i> , <i>Ostertagia</i> , <i>Cooperia</i> , etc.

- **Ciclo biológico.** La evolución es directa, es decir, no involucra ningún hospedero intermediario. En condiciones favorables de temperatura y humedad, dentro de las primeras 24 horas, la mórula (embrión) que presenta cada huevo en su interior evoluciona completamente formándose una larva de primer estadio (L1), que eclosiona, su esófago es rabadiforme (bulboso), se alimenta de bacterias y luego de una fase letárgica, en 1 ó 2 días, muda a larva de segundo estadio (L2), la cual presenta el esófago más estrecho, también se alimenta de bacterias y en 2 ó 3 días crece, se vuelve letárgica y muda a larva de tercer estadio (L3) o larva infectiva, la cual retiene la envoltura anterior formando una vaina la cual no le permite alimentarse, pero sus células intestinales poseen gránulos alimenticios de donde se nutre. Cuando estas reservas se agotan la larva muere (Basso et al., 1987). Los animales parasitados excretan con sus heces huevos prácticamente indiferenciables (Cordero et al., 1999).

El periodo prepatente, que transcurre desde que el animal ingiere las L3 infectivas hasta que aparecen los huevos en las heces (Basso et al., 1987; Quiroz, 2011). El periodo prepatente de *Trichostrongylus axei* es de unos 20 días, *Ostertagia sp* 18-21 días, *Cooperia sp* 14 días, *Haemonchus placei* 26 a 28 días, *Bunostomum sp* de 30 a 56 días, *Chabertia ovina* 49 días, *Oesophagostomum radiatum* 32 días, *Nematodirus sp* 15 a 21 días (Soulsby, 1987).

La excreción de huevos es variable y depende del hospedador (edad, estado inmunitario, consistencia fecal) y del parásito (prolificidad de las hembras). Al respecto, algunos parásitos son muy prolíficos (*Haemonchus*: 5000 – 10 000 huevos/día); moderadamente prolíficos (*Trichostrongylus* y *Ostertagia*: 100 – 200 huevos/día); y poco prolíficos (*Nematodirus*: 50 huevos/día) (Cordero et al., 1999).

- **Identificación de géneros y especie de nematodos estrogilídeos gastrointestinales de bovinos a través de cultivo de larvas L3.**

Técnica de Keith, R.K. (1953), mencionado por (Ueno y Gonçalves, 1998).

Género y especie	Longitud total de la larva (micras)	Cola de la cubierta larval (vaina) (micras)
<i>Trichostrongylus axei</i>	619 - 762	25 - 39
<i>Haemonchus placei</i>	793	87 - 119
<i>Cooperia punctata</i>	666 - 866	47 - 71
<i>C. pectinata</i>	666 - 937	51 - 70
<i>C. oncophora</i>	809 - 976	79 - 111
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	726 - 857	134 - 182
<i>Ostertagia ostertagi</i>	784 - 928	55 - 75

- **Epidemiología.** Desde el punto de vista de la dinámica poblacional, mientras el 5% se encuentran parasitando a los animales, el 95% restante se encuentran en las pasturas del potrero. Por lo tanto, de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad parasitaria, más que animales enfermos, existen “potreros enfermos” (Eddi, 1996). Uno de los factores más importantes en la epidemiología de los trichostrongylidos es la elevación en el periparto, que constituye una importante fuente de contaminación de los animales. Consiste en un incremento en la excreción fecal de huevos; hay evidencias que indican que es resultado de una ruptura inmunitaria temporal que puede estar relacionada con cambios endocrinos. En el exterior, el desarrollo y la supervivencia dependen, sobre todo, de la temperatura y la humedad. La temperatura crítica para el desarrollo de los parásitos se estima en 5°C, a medida que la temperatura aumenta lo hace también la velocidad de desarrollo hasta alcanzar el máximo alrededor de los 26 – 27°C en la mayoría de las especies (Cordero et al., 1999).
- **Patogenia.** El daño que ejercen las diferentes especies de trichostrongilidos varía según distintos factores. El estado evolutivo puede ser larva en el lumen, larva tisular en desarrollo, larva en letargo o hipobiosis o el adulto; si se alimenta con sangre, mucosa o con contenido intestinal o gástrico, tamaño del parásito, cantidad de sangre utilizada por individuo, capacidad de infiltrar los tejidos con sustancias anticoagulantes por una parte o la condición general del huésped si es primoinfección o reinfección, estado nutritivo, reproductivo, época del año, especie, edad y la cantidad (Quiroz, 2011). Tanto las larvas en desarrollo como los nematodos adultos pueden ser patógenos; el curso de la infección depende de la carga parasitaria y géneros que la componen, así por ejemplo; *Haemonchus* es hematófago y por ende el más patógeno y los animales jóvenes y mal nutridos son los más susceptibles (Kassai, 2002). La parasitosis en el abomaso da

lugar a la disminución de la secreción del ácido clorhídrico repercutiendo negativamente en la digestión proteica. Del mismo modo aumenta la síntesis de gastrina que conlleva al aumento de la contractibilidad del cuajar y del peristaltismo intestinal (Cordero et al., 1999). Además de lo indicado, las larvas en la cuarta fase como los adultos de *Haemonchus* son fuertes chupadores de sangre, originando pérdidas de los componentes sanguíneos incluyendo eritrocitos y proteína plasmática (Blood et al., 1988).

- **Síntomas Clínicos.** Las infecciones severas pueden ocasionar la muerte antes de que aparezcan los signos clínicos. Otros signos variables incluyen debilidad, pelo áspero y anorexia (Merck et al., 1988). En general, los principales síntomas son: inapetencia, menor ganancia de peso, disminución de la producción, anemia, diarrea, deshidratación (Cordero et al., 1999). Concurrentemente con la diarrea y la anemia, hay a menudo hipoproteinemia y edema, especialmente debajo de la mandíbula inferior (mandíbula en botella) y algunas veces a lo largo del abdomen ventral (Merck et al., 1988).
- **Diagnóstico.** El diagnóstico se puede establecer mediante el examen clínico, en donde la existencia de un síndrome anémico, mal estado general, enflaquecimiento, retardo en el crecimiento y el síndrome gastroentérico caracterizado por heces diarreicas, permiten sospechar del problema parasitario (Quiroz, 2011). Sin embargo además de la observación de la sintomatología clínica, también se puede utilizar otras técnicas específicas como: biopatológicas, parasitológicas e inmunológicas y los hallazgos de necropsia (Cordero et al., 1999). El método coproparasitoscópico más utilizado es el de flotación fecal que se basan en las diferencias existentes en la densidad de los huevos, en relación de los residuos fecales; el mismo que permite concentrar al material parasitario en las muestras fecales; para lo cual se debe usar soluciones de flotación (saturadas con azúcar o sales). El

diagnóstico puede ser basado en el conteo de huevos por gramo de heces expresado en HPG (Ueno y Gonçalves, 1998), la técnica Mc Master es la más práctica para evaluar fármacos nematocidas (Echevarria, 2002).

- **Control.** Los métodos de control parasitario necesariamente deben tener en cuenta las características epidemiológicas locales junto al correcto diagnóstico de la situación parasitaria del rodeo en particular. Para alcanzarlo, será necesario integrar técnicas diagnósticas como los conteos de huevos por gramo de heces (HPG) y larvas en pasto; junto a parámetros productivos como el seguimiento de las diferencias en las ganancias de peso del rodeo. El control parasitario tendrá como finalidad la reducción de los efectos de los parásitos sobre la producción con la menor utilización de antihelmínticos, a fin de evitar la presentación de resistencia antihelmíntica. En este sentido, el manejo del rodeo será fundamental para exponer a los animales a la menor cantidad de L3 y también evitar la contaminación de las pasturas. El rol del Veterinario es central en el control parasitario, si pretendemos que en el futuro el uso de drogas antihelmínticas continúe siendo una de las herramientas más sencillas y de mayor impacto productivo en el sector ganadero (Fiel, 2009).
- **Tratamiento.** El control y profilaxis de las tricostrongilidosis debe contemplar un conjunto de acciones que combinen los tratamientos antihelmínticos estratégicos con prácticas de pastoreo que limiten los riesgos de infección. Estas medidas deben ser diseñadas para cada zona de acuerdo con los sistemas de explotación y las condiciones climáticas (Cordero et al., 1999).

El control eficaz de nematodos no puede lograrse solamente con fármacos; sin embargo, los agentes antihelmínticos desempeñan un papel importante. Estos agentes deben usarse para reducir la contaminación y, para lograrlo, deben usarse en momentos críticos para la supervivencia de las etapas de vida libre. La

coordinación con otros métodos de control, como pastoreo alternado de diferentes especies de huéspedes, pastoreo rotacional integrado de grupos de distintas edades dentro de la misma especie, etc. (Merck et al., 1988).

2.2.2. ANTIHELMÍNTICOS EN EL CONTROL DE NEMATODOS

Una revolución en el tratamiento del parasitismo por nematodos empezó con el descubrimiento de Tiabendazol a principios de la década de 1960. Este éxito estimuló investigaciones activas, y desde entonces se han hecho grandes adelantos en el descubrimiento de antihelmínticos que poseen potencia y actividad de amplio espectro cada vez mayores (Merck et al., 1988).

Un fármaco antihelmíntico se clasifica como muy eficaz cuando su eficacia es superior al 98%, es eficaz cuando su eficacia está entre 90-98%, es moderadamente eficaz o todavía un grado aceptable de eficacia cuando su eficacia está entre 80-89% y es insuficientemente activo cuando su eficacia es menor del 80% (Kassai, 2002).

Principales propiedades de los antihelmínticos más utilizados en bovinos:

MECANISMO DE ACCIÓN	FAMILIA FARMACOLÓGICA	PRINCIPIOS ACTIVOS
Fijadores de tubulina Inhibidores de la Fumarato reductasa	Benzimidazoles	Cambendazol Oxfendazol Flubendazol Mebendazol Albendazol Thiabendazol Fenbendazol Parbendazol
	Probenzimidazoles	Febantel Thiofanato Netobimin
Bloqueadores Ganglionares	Imidazotiazoles	Tetramisol Levamisol
	Tetrahidropirimidinas	Morantel Pirantel
Potenciadores del GABA	Avermectinas	Ivermectina Doramectina
	Milbemicinas	Moxidectin

Fuente. Cordero et al., 1999

FENBENDAZOL

- **Descripción.** Es un polvo cristalino, su nombre químico es [5-(feniltio)-1H-benzimidazol-2-il] ácido carbámico metiléster. Su fórmula condensada es $C_{15}H_{13}N_3O_2S$ (Sumano y Ocampo, 2006).
- **Farmacocinética.** Su acción del Fenbendazol es actuar principalmente uniéndose a la tubulina de los nematodos. Concretamente, se une a la tubulina β , lo que a su vez impide su dimerización con tubulina y la polimerización de los oligómeros de tubulina en los microtúbulos. Los microtúbulos son unidades

estructurales esenciales de varios orgánulos y son necesarios para numerosos procesos celulares, que incluyen la mitosis, el ensamblaje de las proteínas y el metabolismo energético (Adams, 2003).

La acción larvicida y ovicida de estos compuestos se basa en el mismo efecto de la unión a la tubulina, siendo su capacidad de penetración al huevo, alterando la morfología de los huevos y por ende se bloquea la eclosión de la larva (Sumano y Ocampo, 1997). La expulsión de los nematodos es lenta y puede prolongarse hasta 2-3 días después de la administración (Kassai, 2002).

El cultivo de huevos de parásitos en las heces después del tratamiento de los animales con benzimidazoles sustituidos sugiere una fuerte propiedad ovicida de estos fármacos. Se ha visto que estos compuestos son ovicidas para los huevos de trichostrongilidos de rumiantes (Booth y McDonald, 1987).

- **Absorción.** Se absorbe de las vías gastrointestinales sólo una pequeña proporción, alcanzándose los máximos valores plasmáticos en un promedio variable de 6 a 30 horas, según sea la especie (Sumano y Ocampo, 1997; Booth y McDonald, 1987).
- **Metabolismo.** Usualmente se aplica el Fenbendazol por vía oral, por lo que sólo pequeñas cantidades pasan por el hígado, razón por la cual sólo se detectan pequeñas cantidades del metabolito 5 – (4-hidroxifenil-tio) benzimidazol -2-carbamato de metilo y algunos otros metabolitos en cantidades muy pequeñas (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Excreción.** El medicamento no absorbido se elimina por heces, pero el absorbido puede eliminarse por la orina y la leche en donde sólo se detecta 0.3% de la dosis aplicada (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Toxicidad.** El Fenbendazol es poco tóxico en todas las especies. Por ejemplo ha sido administrado al perro a 10 veces la dosis terapéutica y al ganado vacuno, ovino y porcino a dosis de 400 – 1000 veces la dosis terapéutica, sin producir signos clínicos (Booth y McDonal, 1987). No se han detectado efectos de teratogenicidad ni embriotoxicidad en alguna especie. Este fármaco se usa en ganado bovino, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos y monos (Sumano y Ocampo, 1997).

No hay evidencia de toxicidad en vacas preparturientas tratadas con Fenbendazol, tampoco hay anomalías en los productos, no irrita las mucosas ni tiene efectos sensibilizantes. Por esto, se le considera poco tóxico y se le puede utilizar en animales caquéxicos y gravemente enfermos (Booth y McDonald, 1987; Sumano, 1996).

- **Usos y dosis.** Bovinos 7.5 mg/kg, ovinos 5 a 7 mg/kg (Sumano y Ocampo, 1997). Su eficacia a dosis de 7.5 mg/kg alcanza 99.81%, 99.51% y 99.91% contra nematodos adultos de *Haemonchus spp*, *Ostertagia spp* y *Cooperia spp*; respectivamente (Sumano, 1996). Y elimina más del 90% de las formas de cuarta fase y las inmaduras de quinta fase de todos los principales parásitos gastrointestinales de los rumiantes (Adamas, 2003).

LEVAMISOL

- **Descripción.** Su nombre químico es (S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazol[2,1-b]. Su fórmula condensada es $C_{11}H_{12}N_2S$ (Booth y McDonal, 1987; Sumano y Ocampo, 2006).
- **Características fisicoquímicas.** Se presenta como polvo microcristalino inodoro, muy soluble en agua y en metanol, y prácticamente insoluble en éter y acetona. La sal más utilizada es el clorhidrato. Esta forma levógira es muy soluble en agua y más

eficaz que el tetramisol, y presenta menos toxicidad, en la forma de fosfato de levamisol. Es útil en la aplicación parenteral, pero es menos irritante que el clorhidrato. Es muy estable en condiciones normales de almacenamiento (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Farmacocinética.** El clorhidrato de Levamisol es un colinérgico directo y paraliza a los nematodos mediante contracción muscular sostenida (Adams, 2003). No mata al parásito, y éste es expulsado vivo. Se cree también que tiene una débil acción inhibitoria de la acetilcolinesterasa que reforzaría su acción (Botana et al., 2002).

La biodisponibilidad de este fármaco en rumiantes varía según la vía de administración. Por vía oral se absorbe rápidamente en el intestino. Por vía subcutánea genera una máxima concentración dentro de los 30 minutos post administración, en tanto que por vía oral es de 2 a 6 horas post administración (Botana et al., 2002). Los parásitos son expulsados dentro de las primeras 24 horas posteriores a la administración del fármaco (Sumano, 1996).

- **Absorción.** La absorción del Levamisol es rápida y eficaz, tanto por vía oral como por vía parenteral. Sin embargo, cuando se aplica por vía intramuscular o subcutánea, la biodisponibilidad del compuesto es tres veces mayor que cuando se administra por vía entérica, sobre todo a nivel de vías respiratorias, en donde muestra magníficos resultados contra gusanos pulmonares. Cuando se administra por vía subcutánea, alcanza valores plasmáticos máximos a los 30 minutos y a las tres o cuatro horas no se detecta en plasma (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Metabolismo.** El Levamisol se metaboliza en el hígado (cuatro procesos reconocidos): El proceso principal es la rotura hidrolítica del anillo tiazólico (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Excreción.** Las vías de excreción son la orina, heces, leche y moco bronquial (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Residuos.** Al parecer, no se fija extensamente a los tejidos pero no se recomienda mandar al rastro animales tratados, hasta que pasen por lo menos siete días del último tratamiento. En general, no se recomienda administrar levamisol a los animales destinados a la producción de leche (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Toxicidad.** La toxicidad del Levamisol se presenta en un reducido porcentaje de los animales tratados, aun a dosis terapéuticas. Su margen terapéutico es de dos a tres veces las dosis terapéuticas. En la intoxicación, son marcados los efectos reflejos causador por la acción muscarínica y nicotínica del producto y se presenta depresión, salivación, defecación, disnea, temblores musculares, convulsiones o ataxia, y el animal salta y corre, y muere por asfixia, la cual se caracteriza por su efecto en músculo liso. No se recomienda tratar animales desnutridos, deshidratados, muy jóvenes o muy enfermos (Sumano y Ocampo, 1997). En bovinos y ovinos, la sintomatología predominante es la colinérgica, con hipersalivación, excitación, temblores y sacudimiento de la cabeza. Generalmente desaparecen en dos horas (Botana et al., 2002).
- **Usos y dosis.** En bovinos de 5-8 mg/kg, ovinos y caprinos 7.5 mg/kg (Sumano y Ocampo, 1997). 8 mg/kg en bovinos (Booth y McDonal, 1987).
- **Eficacia.** Su eficacia alcanza más de 98% en nematodos estrogilídeos adultos (Kassai, 2002).

IVERMECTINA

- **Descripción.** Es el resultado de la fermentación del *Streptomyces avermitilis*. La Ivermectina es un análogo semisintético de la abamectina (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Características fisicoquímicas.** Se prepara comercialmente en forma inyectable con solventes orgánicos en virtud de su reducida hidrosolubilidad. Es un compuesto fotosensible que se debe almacenar en frascos de color ámbar y en un lugar fresco y seco (Sumano, 1996).
- **Farmacocinética.** En un principio se creía que los macrólidos endectocidas aumentaban la liberación de ácido gammaaminobutírico (GABA) en los sinaptosomas del sistema nervioso. Esto, a su vez, abría los canales del cloro modulados por el GABA (Adams, 2003).

Las lactonas macrocíclicas ejercen su efecto mediante la unión selectiva a los canales de iones cloro mediados por glutamato en las membranas celulares musculares y nerviosos de los invertebrados, abriendo de forma irreversible estos canales; esto incrementa la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloro, con hiperpolarización de las células musculares o nerviosas, provocando una parálisis flácida y la muerte del parásito (Kassai, 2002). La parálisis tiene lugar en la musculatura faríngea y somática de los parásitos (Botana et al., 2002).

También impiden la reproducción de los parásitos nematodos y artrópodos, pero los mecanismos de estas acciones son poco conocidos. Son ejemplos de esta actividad la disminución de la puesta de huevos en las garrapatas, la formación de huevos anormales en los nematodos de los rumiantes (Adams, 2003).

- **Absorción.** El fármaco es muy liposoluble y poco hidrosoluble, por lo que se puede aplicar por todas las vías, siendo las más

recomendadas, la subcutánea, intramuscular y por derrame dorsal. Los procesos de absorción, manifiestan diferencias según las vías de aplicación y las especies tratadas; por ejemplo en el perro después de recibir el fármaco por vía oral, se alcanza un valor máximo en plasma en un lapso de cuatro a seis horas, y una vida media de 36 horas en promedio. Si se administra por vía intravenosa, la vida media es de 30 horas en promedio; en ovinos y bovinos, por esta misma vía, la vida media del medicamento es de 40 a 43 horas, respectivamente. Sin embargo, es de interés el conocer que la vida media del fármaco que se administra por vía intrarruminal en el ovino es de 178 horas (Sumano y Ocampo, 1997).

Se ha detectado que el contenido gástrico posee la menor concentración del fármaco y, por otro lado, se concentra en grandes cantidades en el moco y el contenido intestinal. Por ello, es factible recuperar gran cantidad por las heces, sin importar su vía de administración. Así mismo, el volumen de distribución tan amplio indica que una gran cantidad se localiza en los diferentes tejidos, incluyendo piel. Este dato es de importancia en medicina veterinaria por dos efectos básicos: 1) que puede constituir un problema en salud pública si la carne o subproductos comerciales de animales tratados con este medicamento llega a ser consumida por el ser humano, y 2) por el efecto benéfico residual del fármaco que en muchos casos puede ser 10 a 12 semanas, considerado ideal para el control de ectoparásitos como pulgas, garrapatas, moscas, etcétera (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Metabolismo.** Parece ser que éste se realiza por procesos de hidroxilación a partir incluso de rumen, estómago o intestino (Sumano y Ocampo, 1997).
- **Excreción.** Independientemente de la vía de administración, el medicamento se elimina por bilis, por lo que se detectarán grandes cantidades en heces aunque también se excreta por

orina y leche; el posible efecto en salud pública se deba a la persistencia del compuesto en productos de origen animal (Sumano y Ocampo, 1997).

- **Residuos.** Se encuentra en diferentes tejidos. En la leche 28 a 30 días, en carne de 21 días; posteriores a la medicación. Las heces de los nueve días posterior al tratamiento del ganado con ivermectinas no favorecen el desarrollo de larvas de moscas que se desarrollan en el estiércol (Sumano, 1996).
- **Toxicidad.** El fármaco se puede considerar para la mayoría de las especies altamente seguro; sin embargo, los informes indican que a dosis de 6 µm/kg en el perro, en especial en la raza Collie y en el gato, se pueden presentar luego de la administración ligera somnolencia, midriasis, comportamiento anormal, temblores, salivación, letargia, coma, convulsiones, vómito, hipertermia e incluso la muerte, que ocurre por hipoxia y bradicardia. Los signos clínicos señalados se presentan en un 5% y la muerte en un 2% de los animales tratados (Sumano y Ocampo, 1997).

Se puede administrar a sementales sin alteraciones en su eficacia reproductiva y a hembras gestantes sin que se presente teratogénesis. Los becerros son más susceptibles al efecto tóxico y se recomienda una dosis de 0.05 mg/kg para evitar la depresión, a menudo irreversible de los animales susceptibles (Sumano, 1996).

- **Usos y dosis.** La Ivermectina se administra a dosis de 0.2 mg/kg en ganado vacuno y ovino por vía subcutánea; proporcionando eficacias de 97 – 100% contra los adultos y larvas de cuarta fase de los nematodos de rumiantes (Adams, 2003).

2.2.3 RESISTENCIA A LOS ANTIHELMÍNTICOS

- **Definición.** La resistencia a los antihelmínticos se define como un aumento significativo en la capacidad de los vermes de tolerar dosis de fármacos que normalmente son letales (Booth y McDonal, 1987). Por ejemplo menor al 95% de efectividad; siendo la heredabilidad de la resistencia la característica más importante de este fenómeno (Echevarria, 2002; Kassai, 2002; Márquez, 2003).

- **Formas de resistencia:**
 - ✓ **Resistencia paralela.** Se presenta cuando los parásitos de una población resistente a una sustancia química son también resistentes a otro compuesto que tiene similar mecanismo de acción (Márquez, 2003).

 - ✓ **Resistencia cruzada.** Se presenta cuando se involucran sustancias químicas de modo de acción diferentes (Márquez, 2003).

 - ✓ **Resistencia múltiple.** Se presenta cuando los parásitos son resistentes a más de dos grupos de antihelmínticos diferentes (Márquez, 2003).

- **Aspectos bioquímicos de la resistencia.** Las modificaciones genéticas que confieren resistencia se traducen en diferentes modificaciones bioquímico-moleculares que determinan la disminución del efecto de un fármaco en la célula u organismo resistente:
 - 1) Cambios celulares estructurales y/o funcionales que modifican la captación (llegada) de una droga al sitio de acción o incrementan su metabolismo/inactivación y/o eflujo celular, afectando la capacidad de la droga para acumularse intracelularmente;

- 2) Alteración de sistemas enzimáticos necesarios para que se produzca el efecto farmacológico de la droga;
 - 3) Alteración de los receptores celulares, por disminución en el número ó en su afinidad, lo cual afecta la unión del fármaco con su sitio de acción y, por lo tanto, su efecto farmacológico;
 - 4) Variaciones en diferentes procesos celulares que compensan o contrarrestan el efecto inducido por un fármaco (Mottier y Lanusse, 2001), mencionado por (Torres et al., 2007).
- **Desarrollo de la resistencia.** La resistencia ocurre como un fenómeno preadaptativo de los parásitos, en los cuales el gen o genes que confieren resistencia existen ya en un rango fenotípico de las especies. Así, la introducción y el continuo uso de los antihelmínticos confieren cierta ventaja de supervivencia a aquellos parásitos portadores de genes de resistencia.

El surgimiento y la velocidad de desarrollo de la resistencia es un fenómeno complejo que involucra factores internos (propios del parásito) y externos controlados por el ser humano. Dentro de los primeros se encuentran las características genéticas de los parásitos como el tipo de heredabilidad, dominancia, nivel de resistencia, habilidad biológica, potencial biótico, intervalo entre generaciones, estado expuesto a la droga y la proporción de la población en refugio.

Los factores externos u operacionales tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas, su grado de eficacia, principios activos combinados con excipientes, lipofilicidad (absorción-toxicidad), selectividad por el blanco (toxicidad), frecuencia de tratamientos, dosis, rotaciones y formas de manejo de los animales (Márquez, 2003).

- **Detección de la resistencia antihelmíntica.** Se sospecha que en un rebaño hay resistencia cuando la respuesta clínica después de un tratamiento es menor al 95% de efectividad; y antes de que la falla de un antihelmíntico sea detectada por los signos clínicos, la selección para resistencia ya ha ocurrido. Existen varias técnicas para detectar resistencia, pero la prueba de reducción de huevos fecales, es la más común, la cual provee una estimación de la eficacia antihelmíntica mediante la comparación de recuentos de huevos en heces de animales antes y después de los tratamientos (Márquez, 2003; Adams, 2003). En la prueba de diagnóstico in vivo mediante el test de reducción del conteo de huevos se declara resistencia antihelmíntica cuando el porcentaje de eficacia es menor al 95% (Echevarria, 2002).
- **Control de la resistencia.** El control de la resistencia, para retardar su inicio o para disminuir su velocidad de desarrollo, está desarrollado indiscutiblemente con los métodos diseñados para el control de helmintos, los cuales están siendo enfocados cada vez más en mantener bajos los niveles de la población de parásitos que no afecten la producción de los rumiantes, y menos en eliminar los parásitos adultos de los huéspedes, siendo la adopción de medidas que reduzcan la frecuencia de los tratamientos el eje central de las recomendaciones.

A pesar de los importantes avances alcanzados en la caracterización molecular y genética poblacional de la resistencia de parásitos a la acción de drogas antihelmínticas, tenemos aún muchas dificultades para proponer soluciones concretas, tendientes a frenar el desarrollo del fenómeno de resistencia en condiciones prácticas. En general se pueden hacer las siguientes recomendaciones: Rotación de antihelmínticos con mecanismos de acción diferentes a intervalos de uno a dos años, utilización mínima de antihelmínticos dosificación exacta de animales basada en el peso individual, tratamiento inmediato de animales

recientemente adquiridos, fomentar la cría de animales que han resultado ser genéticamente resistentes, manejo del pastoreo, diagnóstico adecuado, control de calidad del fármaco, medidas de cuarentena, educar a los veterinarios de campo y ganaderos sobre la resistencia frente a los antihelmínticos y su control (Booth y McDonald, 1987; Mottier y Lanusse, 2001; Márquez, 2003; Adams, 2003; FAO, 2003).

Una vez que se ha dejado de administrar una clase de antihelmíntico, el retorno a la sensibilidad de las poblaciones de vermes resistentes es un proceso muy lento, por eso, cuando se diseña un programa de tratamiento antihelmíntico, se debe pensar en la prevención de la resistencia, esto es rotar a los antihelmínticos después de un año de uso y con el mínimo de dosificaciones (Adams, 2003).

CAPÍTULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Localización del trabajo de investigación

La investigación se realizó en el fundo “Turba”, ubicado en el caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos (Anexo 1. Fig.6). Está localizado al sur de la ciudad de Cajamarca. Tiene las siguientes características geográficas y climatológicas (*):

Las pruebas de diagnóstico fueron procesadas en el Laboratorio de Parasitología Veterinaria de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca.

Altitud	: 2 675 msnm
Clima	: Variedad climática, desde cálido – seco hasta sub – húmedo y frío.
Temperatura promedio anual	: Valles interandinos de 18°C a 30°C : Zona quechua de 15°C- a 20°C : Zona jalca de 8°C a 15°C
Época de lluvia	: Octubre - abril
Época de verano	: Mayo a septiembre
Precipitación pluvial anual	: Varía de 600 a 800mm
Humedad relativa promedio anual	: 60% - 70%

(*)Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Provincia_de_San_Marcos#Clima

3.2. Materiales y equipos:

3.2.1. Material Biológico

Se utilizó 30 bovinos Holstein, positivos a nematodos estrogilídeos, con una carga parasitaria no menor a 30 huevos por gramo de heces (HPG). Todos los animales son criados bajo el sistema de pastoreo (crianza extensiva), tres meses sin dosificar con antiparasitarios nematocidas. (Anexo 1. Fig.7).

3.2.2. Material Farmacológico:

- ✓ Ivermectina 1%, inyectable, vía sub cutánea
- ✓ Fenbendazol 10%, suspensión, vía oral
- ✓ Levamisol 15%, inyectable, vía sub cutánea

3.2.3. Material de trabajo de campo:

- ✓ Botas de jebe.
- ✓ Mameluco.
- ✓ Naricera.
- ✓ Cinta bovinométrica para raza Holstein
- ✓ Sogas.
- ✓ Bolsas de polietileno.
- ✓ Jeringas hipodérmicas.
- ✓ Jeringa y cánula dosificadora.
- ✓ Agujas hipodérmicas N° 16 x ½".
- ✓ Bolígrafo.
- ✓ Caja tecnoport.
- ✓ Lápiz marcador.
- ✓ Tablero de campo.
- ✓ Cámara fotográfica.
- ✓ Lapiceros de tinta indeleble.
- ✓ Planillas para registro de datos.

3.2.4. Material y equipo de laboratorio:

- ✓ Estereoscopio.
- ✓ Microscopio.
- ✓ Ocular micrométrico.
- ✓ Cámara INTA (Instituto Nacional de Tecnología Argentina).
- ✓ Balanza de precisión.
- ✓ Colador de té.
- ✓ Frascos de vidrio de boca ancha.
- ✓ Aserrín de cedro lavado y esterilizado.
- ✓ Incubadora.
- ✓ Probeta.
- ✓ Placas Petri.
- ✓ Vasos de plástico de capacidad 80 mL.
- ✓ Embudos de vidrio.
- ✓ Gasa.
- ✓ Tubos de prueba de 50 mL de capacidad.
- ✓ Baguetas.
- ✓ Lugol parasitológico (5g iodo metálico + 10g yoduro de potasio, diluido en 100 ml de agua).
- ✓ Papel toalla.
- ✓ Estiletes.
- ✓ Guantes quirúrgicos.
- ✓ Mandil.
- ✓ Láminas y laminillas.
- ✓ Solución saturada de cloruro de sodio (400 g de sal diluido en 1litro de agua caliente= densidad 1.2).
- ✓ Detergente comercial.

3.3. Metodología. La presente investigación tiene un diseño experimental, tipo de estudio transversal y analítico.

Determinación de la eficacia de Fenbendazol, Levamisol e Ivermectina. La eficacia de los antihelmínticos se determinó mediante el test de reducción del conteo de huevos (T.R.C.H.), el mismo que se desarrolló en trabajo de campo y laboratorio y la identificación de los géneros de nematodos estrogilídeos gastrointestinales, se llevó a cabo en el laboratorio de Parasitología:

3.3.1. Trabajo de campo. Consistió en realizar tres visitas al fundo “Turba”, caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos:

Primera visita. Se realizó las siguientes actividades:

- ✓ **Identificación de los animales.** Se lo obtuvo del arete.
- ✓ **Recolección de muestras de heces.** Se colectó directamente del recto, en aproximadamente 100 g de heces, en primeras horas de la mañana (Anexo 1, Fig. 8).
- ✓ **Determinación del peso vivo.** Se realizó utilizando la cinta bovinométrica para raza Holstein (Anexo 1, Fig. 9).
- ✓ **Formación de grupos experimentales a evaluar.** Luego de haber realizado la cuantificación de huevos por gramo de heces (HPG) de todos los animales en la primera extracción de heces, fueron considerados solamente 30 vacunos, de los cuales se formó tres grupos de 10 animales cada uno. Éstos, al azar fueron ubicados en cada grupo experimental, tratando de homogenizar HPG (Anexo 5 , cuadros 3,4 y 5).

Formación de grupos experimentales:

Animales N°	Grupo Experimental	Dosis terapéutica (mg/kgpv)	Administración (vía)
10	Fenbendazol 10 %	7,5	Oral
10	Levamisol 15%	7,5	Sub Cutánea
10	Ivermectina 1%	0,2	Sub Cutánea

Cálculo de la dosis terapéutica de los antihelmínticos a evaluar. Se calculó multiplicando el peso vivo del animal por la dosis terapéutica de cada fármaco a ser evaluado en mg/kg. La cantidad del antiparasitario calculado para dosificar fue en mL., para lo cual se aplicó una regla de tres simple, teniendo en cuenta la concentración de la base química.

Registro de datos. Se registraron los siguientes datos:

Animales	Identidad	Peso vivo	Dosis	Día 3 pre dosifi.	Día 10 post dosif.
N°		(kg)	(mL)	(H.P.G)	(H.P.G.)
1					
...					
10					

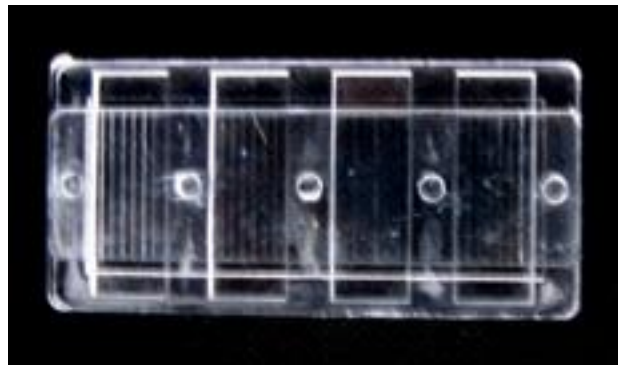
Segunda visita. En esta visita se realizó la dosificación y fue en el día 3 después de la primera visita (Anexo 1, Fig. 10).

Tercera visita. Esta visita fue al día 10 post dosificación. Se extrajo directamente del recto aproximadamente 100 g para determinar la eficacia de los principios activos mediante la reducción del conteo de huevos y cultivo de larvas para identificar los géneros de nematodos que no murieron a los principios activos evaluados.

3.3.2. Trabajo de Laboratorio:

Determinación de la carga parasitaria expresada en huevos por gramo de heces (HPG). La carga parasitaria expresada en huevos por gramo de heces (HPG), se determinó mediante la técnica Mc Máster modificada por Robert y O'Sullivan, 1949. Se utilizó la cámara INTA que tiene cuatro celdas, cada una de 0,5 mL de volumen. Tiene una capacidad total de 2mL, su factor de proporción es 10 (Fiel et al., 2011).

Cámara INTA



Materiales y equipo:

- ✓ Balanza de precisión
- ✓ Microscopio
- ✓ Probeta de 100 mL de capacidad
- ✓ Sifón con malla metálica de 80hilos/pulgada (orificios de 200 micras de diámetro)
- ✓ Vasos de plástico de 80 mL de capacidad
- ✓ Vaguetas
- ✓ Cronómetro
- ✓ Solución saturada de azúcar (SSA)
- ✓ Cámara INTA de cuatro celdas de 0,5 mL cada una (2mLcapacidad total)

Técnica: (Anexo 2, Fig. 11,12,13,14).

- ✓ Verter 57 mL de solución saturada de cloruro de sodio (densidad de 1.2) en un frasco de vidrio de unos 120-150mL de capacidad y de boca ancha.
- ✓ Pesar 3g de heces y agregar al frasco que contiene la solución.
- ✓ Mezclar vigorosamente con batidora eléctrica (de cocina) o manualmente con espátula.
- ✓ Introducir una pipeta en el frasco de vidrio luego de haber agitado vigorosamente el contenido para permitir la distribución homogénea de huevos, extraer el líquido del nivel medio de la muestra, procurando tomar la cantidad suficiente para completar rápidamente la cámara sin dejar excedente.
- ✓ Completar los 4 retículos de la cámara de Mc Máster INTA con la precaución de dejar la mínima cantidad de burbujas de aire. Para ello resulta práctico humedecer la cámara previamente a su llenado.
- ✓ Dejar reposar unos minutos y transferir al microscopio para su lectura.
- ✓ Contar los huevos de nematodos que aparezcan en los 4 retículos y multiplicar por el factor 10 para expresar el resultado en Huevos por gramo (H.P.G.) de materia fecal.

Determinación de los géneros de nematodos strongilídeos gastrointestinales:

Cultivo de larvas L3. Para el cultivo de larvas L3 se utilizó el protocolo indicado por Robert & Sullivan (1950), mencionado por (Ueno y Gonçalves, 1998). Se realizó un coprocultivo de todas las muestras de heces (pre dosificación) y un coprocultivo de las muestras positivas pos dosificación (día 10), de cada grupo de fármaco evaluado.

Materiales:

- ✓ Recipiente de vidrio boca ancha (frasco), 250 a 300 ml.
- ✓ Aserrín de cedro, lavado y esterilizado.
- ✓ Frasco de plástico de 500 ml.
- ✓ Placas Petri.
- ✓ Papel doblado.

Técnica: (Anexo 3, Fig. 15,16)

- ✓ Colocar 20-30 g de heces frescas, extraídas directamente del recto.
- ✓ Mezclar las heces con el aserrín, en una proporción más o menos dos partes de aserrín y una parte de heces, dentro de un frasco con un poco de agua. El agua deber estar en cantidad que se forme una masa, hasta el punto en que quede exprimida en la palma de la mano, fluya un poco de líquido. Homogenizar las heces y el aserrín manualmente con un agitador mecánico.
- ✓ Echar al frasco una mezcla hasta más o menos $\frac{3}{4}$ de su capacidad. Limpiar los bordes del frasco del cultivo y taparlo con una placa Petri, colocar un papel doblado entre la placa y el borde del frasco para que haya aireación del cultivo. Esto se hace para proporcionar aerobiosis, evitando el crecimiento de hongos que influirá adversamente en la vida de las larvas.
- ✓ Llevar a la estufa o dejar al medio ambiente, de acuerdo con el clima. Humedecen un poco cuando haya desecamiento del cultivo. Mantener este cultivo por siete días, ya que generalmente los huevos de nematodos gastrointestinales evolucione en un periodo aproximado de siete días, transformándose en larvas infectivas.

Colección de larvas L3

Se utilizó la técnica de Baermann (Ueno y Gonçalves, 1998).

Materiales:

- ✓ Embudo de vidrio.
- ✓ Gasa.
- ✓ Tubo de goma conectado en la parte estrecha del embudo.
- ✓ Tubo de centrífuga.
- ✓ Soporte.
- ✓ Clip.
- ✓ Hilo.

Técnica: (Anexo 4, Figs. 17,18,19,20)

- ✓ Preparar y fijar el embudo en el soporte
- ✓ Colocar las heces incubadas en la gasa, atándolas con hilo y colocarlas en el embudo.
- ✓ Añadir agua tibia (40°C), hasta que cubra toda la gasa con las heces incubadas.
- ✓ Dejar reposar por 2 a 3 horas.
- ✓ Abrir un poco el clip para recibir el sedimento en un tubo de centrífuga.
- ✓ Refrigerar por 2-3 horas.
- ✓ Retirar el sedimento y colocar en lámina porta objetos y observar al microscopio.

Identificación de larvas L3 para determinar el género. Para identificar el género de nematodo se utilizó un ocular micrométrico para medir las características que indica Keith, R.K. 1953 referido por Ueno y Gonçalves (1998). (Anexo 4, cuadro 2).

Determinación de eficacia de los antihelmínticos. Para determinar la eficacia antihelmíntica, se aplicó la siguiente fórmula referida por (Ueno y Gonçalves, 1998).

$$E = \frac{C}{A} \times 100$$

$$(C = A - B).$$

Donde:

E: Es la eficacia (expresada en porcentaje).

C: Es la diferencia de huevos que resultan del pre dosificación y pos dosificación.

A: Es el número de huevos encontrados antes de la aplicación del antihelmíntico.

B: Es el número de huevos encontrados pos dosificación (Ueno y Goncalves, 1998).

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para la contrastación de la hipótesis, se aplicó la prueba de "Z" de proporciones (Anexo 6).

$$Z = \frac{|p_0 - p|}{\sqrt{\frac{pq}{n}}}$$

$$H_0 \geq 0.95 ; H_a < 0.95$$

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

Tabla 1. Eficacia del Fenbendazol 10 % a 7,5 mg/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos, 2017.

Animales (N°)	Identificación	H.P.G. pre dosificación		H.P.G. post dosificación	
		Día 0	Día 10	Día 0	Día 10
1	92	120	0		
2	91	110	0		
3	Cocoita	50	0		
4	Alba	30	0		
5	Malú	30	10		
6	Elegante	50	20		
7	100	100	40		
8	Pasajera	40	10		
9	99	90	0		
10	84	60	0		
Total HPG:		680	80		
Eficacia:			88%		

Tabla 2. Eficacia del Levamisol 15 % a 7,5 mg/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos, 2017.

Animales (N°)	Identificación	H.P.G. pre dosificación	H.P.G. post dosificación
		Día 0	Día 10
1	Fabulosa	50	20
2	90	40	20
3	Traviesa	50	30
4	Flor	30	0
5	Azucena	40	10
6	Sobervia	60	0
7	Andaluza	50	30
8	94	110	60
9	98	110	0
10	97	150	70
Total HPG:		690	240
Eficacia:		65%	

Tabla 3. Eficacia de la Ivermectina 1% a 0,2 mg/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos, 2017.

Animales (N°)	Identificación	H.P.G. pre dosificación	
		Día 0	Día 10
1	95	140	70
2	Huérfana	50	0
3	88	70	50
4	Añoranza	50	0
5	Anabel	40	0
6	Malta	50	0
7	Rocío	30	0
8	Iris	50	0
9	Movida	60	0
10	86	150	60
Total hpg		690	180
Eficacia:		74%	

Cuadro 1. Larvas L₃ de nematodos estrogilídeos gastrointestinales identificadas obtenidos mediante coprocultivo antes y después de dosificar a bovinos Holstein del fundo “Turba”, caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos, 2017.

Coprocultivo día 0 Pre dosificación (Géneros identificados)		Coprocultivo día 10 Post dosificación (Géneros identificados)	
Control	Fenbendazol	Levamisol	Ivermectina
<i>Ostertagia</i>	<i>Ostertagia</i>	<i>Ostertagia</i>	<i>Ostertagia</i>
<i>Haemonchus</i>			<i>Haemonchus</i>

LARVAS L3 IDENTIFICADAS PRE DOSIFICACIÓN

Fig. 1. *Ostertagia* L₃

- ✓ Longitud total: 825 micras, medición a 100x
- ✓ Distancia de la punta de la cauda a la punta de la vaina de la cauda = 59 micras, medición a 100x (9 líneas x 6,6).

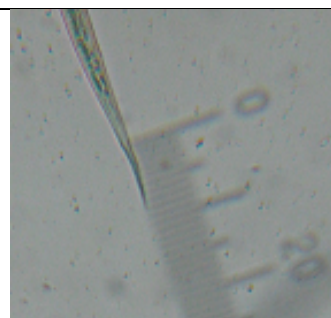


Fig. 2. *Haemonchus* L₃

- ✓ Longitud total: 792 micras, medición a 100x
- ✓ Distancia de la punta de la cauda a la punta de la vaina de la cauda = 79 micras, medición a 100x (13 líneas x 6,6).



Figs. 1 y 2. Larvas L₃ de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales obtenidas en coprocultivo en el día 0 (pre dosificación) en bovinos del fundo “Turba”, caserío Río Seco, distrito Gregorio, Prov. San Marcos, 2017.

LARVAS L3 IDENTIFICADAS POST DOSIFICACIÓN

Fig. 3. *Ostertagia* L₃

- ✓ Longitud total: 825 micras, medición a 100x
- ✓ Distancia de la punta de la cauda a la punta de la vaina de la cauda = 59 micras, medición a 100x (9 líneas x 6,6).

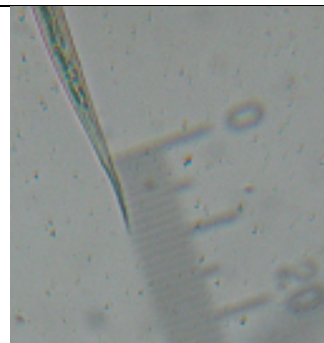


Fig. 3. Larvas L₃ de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales obtenidas en coprocultivo en el día 10 post dosificación con Fenbendazol y Levamisol en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, distrito Gregorio, Prov. San Marcos, 2017.

Fig. 4. *Ostertagia* L₃

- ✓ Longitud total: 825 micras, medición a 100x.
- ✓ Distancia de la punta de la cauda a la punta de la vaina de la cauda = 59 micras, medición a 100x (9 líneas x 6,6).

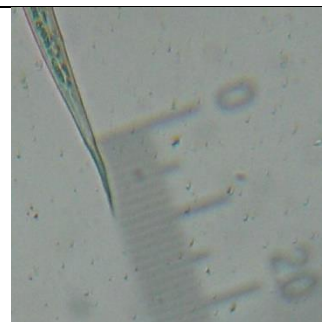
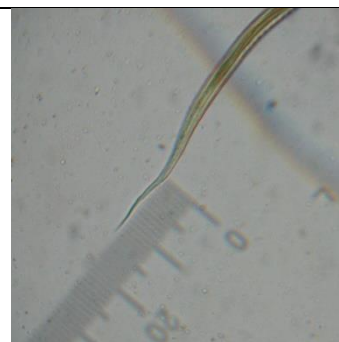


Fig. 5. *Haemonchus* L₃

- ✓ Longitud total: 792 micras, medición a 100x.
- ✓ Distancia de la punta de la cauda a la punta de la vaina de la cauda = 79 micras, medición a 100x (13 líneas x 6,6).



Figs. 4 y 5. Larvas L₃ de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales obtenidas en coprocultivo en el día 10 post dosificación con Ivermectina en bovinos del fundo "Turba", caserío Río Seco, distrito Gregorio, Prov. San Marcos, 2017.

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

Un fármaco antihelmíntico se clasifica como muy eficaz cuando su eficacia es superior al 98%, es eficaz cuando su eficacia está entre 90-98%, es moderadamente eficaz o todavía un grado aceptable de eficacia cuando su eficacia está entre 80-89% y es insuficientemente activo cuando su eficacia es menor del 80% (Kassai, 2002). Los resultados obtenidos en la presente investigación muestran que Levamisol (65%) e Ivermectina (74%)”, han alcanzado un grado de eficacia insuficientemente activo en el control de nematodos estrongilídeos en bovinos Holstein del fundo “Turba. En tanto, que el Fenbendazol (88%) expresó un grado de eficacia moderada (Tablas 1, 2, 3).

En el cultivo de larvas en la pre dosificación (día cero), se identificó a *Haemonchus* y *Ostertagia* y en la pos dosificación (día 10), en los grupos Fenbendazol y Levamisol se encontró solamente a *Ostertagia*, en tanto que en el grupo Ivermectina se encontró a *Ostertagia* y *Haemonchus*; es decir, los mismos géneros de nematodos identificados en la pre dosificación (Cuadro 1, Figs. 1 - 5).

La disminución de eficacia de los antiparasitarios Fenbendazol y Levamisol podría deberse a que han sido utilizados por muchos años consecutivos, con una frecuencia de dosificaciones cada tres meses, sin realizar una programación de rotación de estos principios activos, lo cual tendría una relación con la aparición de resistencia antihelmíntica. Por otro lado, algunos fármacos como el Levamisol la dosis terapéutica que indica en el inserto sugerido por el fabricante está aproximadamente a la mitad de la dosis (1mL cada 40 kg de peso vivo, a una concentración del 15%); lo cual resulta que se ha dosificando en sub-dosis, es decir, a una dosis terapéutica de 3,75 mg/kgpv, cuando la dosis indicada en vacunos es de 5 a 8 mg/kgpv; según refieren Sumano y Ocampo (1997), y en el caso de Ivermectina continuamente se está

utilizando en los últimos años combinado con el Clorsulón, también con una frecuencia de dosificaciones cada tres meses; datos que fueron obtenidos en el transcurso de la presente investigación. Estos antecedentes, son las principales causas de una probable presentación de resistencia antihelmíntica, lo cual concuerda con lo referido por Márquez (2003); quien manifiesta que la resistencia antihelmíntica está relacionada con los factores externos u operacionales, lo que tienen que ver con el mecanismo de acción de las drogas, su grado de eficacia, principios activos combinados con excipientes, lipofilicidad, selectividad del blanco, frecuencia de tratamientos, dosis, rotación de principios activos, forma de manejos de los animales, desarrollo de enfermedades por parte del huésped, capacidad de metabolización del fármaco e inmunosupresión.

En cuanto a la eficacia de Fenbendazol de 88% obtenida en nuestra investigación, es similar a la información referida por Rojas (2008); y Portal y Rojas (2014) quienes en sus trabajos de investigación reportan haber encontrado resistencia a este grupo químico en fundos del valle Cajamarca, específicamente el primer autor determina una eficacia de 63% en el fundo “La Argentina” y en el fundo “Tartar” una eficacia de 86%, Portal y Rojas (2014) determinan una eficacia de 70% en bovinos Jersey de la Granja Porcón. Mediante el cultivo de larvas, identificamos *Ostertagia*, resultado que es similar a lo referido por Portal y Rojas (2014), quienes identifican a *Ostertagia* y *Trichostrongylus*; pero es distinto a lo encontrado por Rojas (2008) quien en los dos fundos encuentra solamente al género *Haemonchus*. Sin embargo, Saldaña y Rojas (2015) refieren que el Fenbendazol obtuvo una eficacia del 96% en bovinos del fundo Tres Molinos y al cultivo de larvas no hubo desarrollo de nematodo estrongilídeo L3.

En lo que se refiere a la eficacia de Levamisol de 65% obtenida en la presente investigación, tiene similitud a los estudios realizados por Rojas (2008) en Cajamarca, quien encuentra deficientes eficacias del Levamisol en el control de los nematodos estrongilídeos en cinco fundos de bovinos evaluados en el valle Cajamarca: La Argentina (58%); ABC (54%); El Cortijo (73%) y Tartar (31%) y Tres Molinos (67%). Del mismo modo con Portal y Rojas (2014) que

determinan el 52% en bovinos Jersey de la Granja Porcón; así mismo con Saldaña y Rojas (2015) que reportan haber obtenido una eficacia de 54% en bovinos del fundo Tres Molinos. En el cultivo de larvas, en bovinos del fundo Turba, identificamos solamente *Ostertagia*, de los dos géneros identificados antes de la dosificación o día cero (*Ostertagia* y *Haemonchus*), resultado que tiene diferencias con lo referido por Portal y Rojas (2014), quienes en bovinos de la Granja Porcón encuentran solamente al género *Trichostrongylus* como resistente a este principio activo de los cuatro géneros encontrados en la pre dosificación (*Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Oesophagostomum*). De igual manera no concordamos con lo referido por Saldaña y Rojas (2015) que identifican como resistentes a Levamisol a todos los géneros de nematodos estrogilídeos prevalentes en el ganado bovino del fundo Tres Molinos (*Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Oesophagostomum*).

Finalmente, respecto a la eficacia de Ivermectina con 65% en nuestro estudio, tiene similitud al resultado obtenido por Portal y Rojas (2014) que determinan una eficacia de 88% en bovinos Jersey de la Granja Porcón, pero es distinto al resultado encontrado por Rojas, (2008) que encuentra el 100% de eficacia en bovinos de los fundos La Argentina, ABC, El Cortijo, Tartar y Tres Molinos. Del mismo modo con Saldaña y Rojas (2015) que también encuentran el 100% de eficacia en los bovinos del fundo Tres Molinos.

Al cultivo de larvas en el grupo de Ivermectina encontramos L3 resistentes de los mismos géneros encontrados en la pre dosificación (*Haemonchus* y *Ostertagia*), resultado distinto al obtenido por Portal y Rojas (2014) quienes identifican a dos géneros (*Ostertagia* y *Trichostrongylus*) como resistentes a este antihelmíntico de los cuatro géneros de nematodos encontrados en la pre dosificación (*Haemonchus*, *Ostertagia*, *Trichostrongylus* y *Oesophagostomum*).

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES

Evaluada la eficacia antihelmíntica de Fenbendazol 10%, Levamisol 15%, e Ivermectina 1% en el control de nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo “Turba” caserío Río Seco, distrito Gregorio Pita, provincia San Marcos; se concluye que:

1. La eficacia de Fenbendazol 10% en dosis de 7,5 mg/kgpv vía oral, fue de 88%.
2. La eficacia de Levamisol 15% en dosis de 7,5 mg/kgpv vía subcutánea fue de 65%.
3. La eficacia de Ivermectina 1% en dosis de 0,2 mg/kgpv subcutánea fue 74%.
4. En el cultivo de larvas al día 0 (pre dosificación) se encontró los géneros de nematodos estrogilídeos gastrointestinales *Ostertagia* y *Haemonchus*.
5. En el coprocultivo al día 10 post dosificación se encontró al género *Ostertagia* como único nematodo resistente al Fenbendazol y Levamisol; respectivamente.
6. En el coprocultivo al día 10 post dosificación se encontró a los géneros *Ostertagia* y *Haemonchus* como resistentes a Ivermectina.

CAPÍTULO VII

LISTA DE REFERENCIAS

Adams, R. 2003. Farmacología y terapéutica veterinaria, 2ª edición, Edit. Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp1011-1046.

Basso, N., Calzetta, E., Dughetti, R., Gimenez, R., Perez, G., Rosa, A., Welch, E. 1987. Fundamentos de Parasitología Veterinaria, 1ª edición, Edit. Hemisferio Sur. Buenos Aires-Argentina. pp17-40.

Besier, B. 2006. New anthelmintics for livestock: the time is right. Trends in Parasitology 23(1): 20-24.

Blood, D., Henderson, J., Radostits O. 1988. Medicina Veterinaria. 6ª Edición. Editorial Interamericana. México. pp1017-1026.

Booth, N., McDonald, L. 1987. Farmacología y terapéutica Veterinaria. Vol. II. 1ª edición, Edit. Acribia, S.A., Zaragoza-España. pp131-157.

Botana, L., Landoni, F., y Jiménez, F. 2002. Farmacología y Terapéutica Veterinaria. 1ª Edición, Editorial McGraw-Hill, Interamericana, Madrid-España. pp564-570.

Coles, G. 2002. Sustainable use of anthelmintics in grazing animals. Veterinary Record 151: 165-169.

Cordero, M., Rojo, F., Martínez, A., Sánchez, M., Hernández, S., Navarrete, I., Diez, P., Quiroz, H., Carvalho, M. 1999. Parasitología Veterinaria, 1ª Edición, Editorial McGraw-Hill-Inteamericana. Madrid, España. pp113, 237-252.

Echevarria, F. 2002. Detectando resistencia antihelmíntica. III Curso Internacional de Progresos en diagnóstico de las parasitosis de los animales de producción. Salvador. Brasil. pp47-61.

Eddi, C. 1996. Parásitos gastrointestinales, patogénesis, epidemiología y control; epidemiología y control de la fasciolosis bovina. Memoria del II Foro Internacional sobre infecciones Parasitarias de los bovinos. 3º Congreso de Ciencias Veterinarias, Maracay. Vol.1, N°3. p9.

FAO. Documento. 2003. Resistencia a los Antiparasitarios: Estado Actual con Énfasis en América Latina. Roma, Italia.

Disponible en: <ftp://ftp.fao.org/docrep/fao/005/y4813s/y4813s00.pdf>. Consultado el 05 de enero de 2017.

Fiel, C. 2001. Resistencia Antihelmíntica en bovinos: Causas, diagnóstico y profilaxis. Revista Virtual Producción Bovina, Córdoba-Argentina. <http://www.produccionbovina.com> ver en este link http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/53-Parasitosis_gastrointestinal.pdf

Fiel, C. 2009. Parasitosis gastrointestinal de los bovinos: Epidemiología, Control y Resistencia a Antihelmínticos. Disponible en: http://www.vet.unicen.edu.ar/html/Areas/Prod_Animal/Documentos/2009/CESARFIELEpidemiologia,%20control%20y%20RATH.7.pdf. Consultado el 04 de enero de 2017.

Fiel, C., Steffan, P., Ferreyra, D. 2011. Diagnóstico de las parasitosis más frecuentes de los ruminantes: técnicas de laboratorio e interpretación de resultados. Primera edición, Editorial Abad Benjamin. Buenos Aires. Argentina. 131pp.

Floate, K. 2006. Endectocide use in cattle and fecal residues: environmental effects in Canada. The Canadian Journal of Veterinary Research 70: 1-10.

Kassai, T. 2002. Helminología Veterinaria. 1ª Edición. Editorial Acribia S.A. Zaragoza- España. pp58,147-159.

Lumaret, J., Martínez, I. 2005. El impacto de productos veterinarios sobre insectos coprófagos: consecuencias sobre la degradación del estiércol en pastizales. *Acta Zoológica Mexicana* 21(3): 137-148.

Márquez, D. 2003. Resistencia a los Fármacos Antihelmínticos. *Revista CORPOICA* Vol. 04 N° 1, Colombia.

McKellar, Q. 1997. Ecotoxicology and residues of anthelmintic compounds. *Veterinary Parasitology* 72(3-4): 413-435.

Merck, C., Amstutz, H., Archibald, J., Armour, J., Blood, D., Newberne, P., Snoeyenbos, G. 1988. El Manual Merck de veterinaria. 3ª Edición. Editorial Centrum. Madrid, España. pp231- 244,1815.

Mottier L. y Lanusse C. 2001. Bases Moleculares de la Resistencia a Fármacos Antihelmínticos. Universidad Nacional del Centro. Tandil-Argentina. Disponible en: <http://helminto.inta.gob.ar/pdf%20Resistencia/Bases%20Moleculares%20de%20la%20Resistencia%20Mottier.htm>. Consultado el 10 de marzo de 2017.

Portal, L., Rojas, J., 2014. Antihelmínticos en el control de nematodos strongilídeos gastroentéricos en vacunos en la Cooperativa Agraria de Trabajadores Atahualpa Jerusalén, Granja Porcón, Cajamarca, 2014. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Veterinario. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú. 66pp.

Quiroz, H., 2011. Parasitología y Enfermedades Parasitarias de los Animales Domésticos. Editorial Limusa S.A., México. pp430-475.

Rojas, J. 2008. Resistencia de *Haemonchus sp* y *Trichostrongylus sp* de los bovinos a benzimidazoles (fenbendazol y albendazol) e imidazotiazoles (levamisol), en los fundos de la campiña de Cajamarca. Perú. Disponible en: http://www.produccion-animal.com.ar/sanidad_intoxicaciones_metabolicos/parasitarias/parasitarias_bovinos/118-resistencia_Haemonchus.pdf. Consultado el 20 de marzo de 2017.

Saldaña, N., Rojas, J., 2015. Resistencia de nematodos estrogilídeos gastrointestinales a los antiparasitarios en bovinos del fundo Tres Molinos, distrito de Cajamarca, 2014. Tesis para optar el Título Profesional de Médico Veterinario. Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú. 64pp.

Sangster, N. 2001. Managing parasiticide resistance. *Veterinary Parasitology* 98: 89-109.

Soulsby, E.1987. Parasitología y enfermedades parasitarias, 7ª edición, editorial Interamericana, México. pp136,185-254.

Sumano, H. 1996. Farmacología Clínica en Bovinos, 1ª edición, Edit. Trillas, México. pp128-141.

Sumano, H., Ocampo, L. 1997. Farmacología Veterinaria, 2ª edición, Edit. McGraw- Hill Interamericana, México. pp253-283.

Sumano, H., Ocampo, L. 2006. Farmacología Veterinaria, 3ª edición, Edit. McGraw- Hill Interamericana, México. pp453-482.

Torres, P., Prada, G., Márquez, D. 2007. Resistencia antihelmíntica en los nematodos gastrointestinales del bovino. Disponible en: https://books.google.com.pe/books?id=ENxJzXBzhNQC&pg=PA119&lpg=PA119&dq=www.+inta.gov.ar/producto/helminto/pdf%2520resistencia/Motier2.pdf&source=bl&ots=PUNclIkAS1&sig=LmBxVsldJmgVCInjE2wPqlaVx-Y&hl=es419&sa=X&ved=0ahUKEwjDrMyQIs_RAhVISCYKHehIA5oQ6AEIGjAA#v=onepage&q=www.%20inta.gov.ar%2Fproducto%2Fhelminto%2Fpdf%2520resistencia%2FMotier2.pdf&f=false. Consultado el 10 de marzo de 2017.

Ueno, H., Gonçalves, P. 1998. Manual para diagnóstico de los helmintos de Rumiantes, 4ª Edición, Edit. Japan Internacional Cooperation Agency (JICA). Tokio, Japan. pp1,14.

Urquhart, G., Armour, J., Duncan,J., Dunn,A., Jennings, F., 2001. Parasitología Veterinaria, 2ª edición, Edit. Acribia, S.A. Zaragoza, España. pp3-31.

ANEXO

Anexo 1. Figuras que registran la localización del trabajo de tesis y la metodología utilizada en campo.

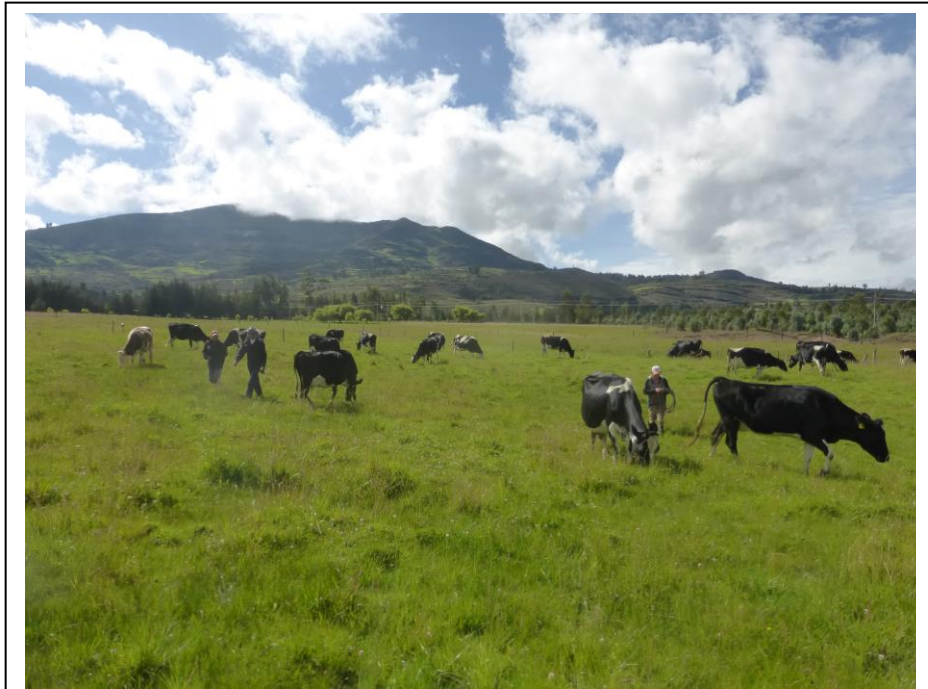


Fig. 6. Lugar: Fundo "Turba"-Río Seco, San Marcos



Fig. 7. Material biológico (bovinos utilizados)



Fig. 8. Recolección de muestra de heces



Fig. 9. Estimación de peso vivo con cinta bovinométrica



Fig. 10. Dosificando

Anexo 2. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Técnica de Mc Máster modificada por Roberts & O'Sullivan utilizando cámara INTA.



Fig. 11. Codificación de las muestras



Fig. 12. Pesando 1 g de heces



Fig. 13. Colocando la muestra en las celdas de la cámara INTA



Fig. 14. Observando en microscopio a 100 X

Anexo 3. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Cultivo de larvas utilizando la técnica de Roberts & O' Sullivan



Fig. 15. Mezclando heces con aserrín



Fig. 16. Incubando a 27°C

Anexo 4. Figuras que registran el trabajo de laboratorio: Colección de larvas utilizando la técnica de Baermann



Fig. 17. Colocando el coprocultivo en una gasa



Fig. 18. Colocando la gasa con el coprocultivo



Fig. 19. Obteniendo el sedimento con larvas L3



Fig. 20. Tipificando larvas L3 según género

Cuadro 2. Medidas (μm) de larvas infectivas de nematodos gastrointestinales de bovinos (Resumen del trabajo de Keith, R.K. 1953 (Ueno y Gonçalves, 1998).

Género y especie	Longitud total de la larva (micras)	Cola de la cubierta larval (vainas) (micras)
<i>Trichostrongylus axei</i>	619 – 762	25 - 39
<i>Haemonchus placei</i>	793	87 - 119
<i>Cooperia punctata</i>	666 – 866	47 - 71
<i>C. pectinata</i>	666 – 937	51 - 70
<i>C. oncophora</i>	809 – 976	79 - 111
<i>Oesophagostomum radiatum</i>	726 – 857	134 - 182
<i>Ostertagia ostertagi</i>	784 – 928	55 - 75

Anexo 5. Registro de datos obtenidos en la investigación

Cuadro 3. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Fenbendazol 10% en dosis de 7,5 mg/kgpv en el control de Nematodos estrombilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Nº	Identificación	H.p.g. día 0 pre dosif.	H.p.g. día 10 pos dosif.	Edad (años)	Peso (kg)	Dosis mL
1	92	120	0	1	210	15,8
2	91	110	0	1	210	15,8
3	Cocoita	50	0	4	500	37,5
4	Alba	30	0	5	550	41,3
5	Malú	30	10	4	500	37,5
6	Elegante	50	20	3	450	33,8
7	100	100	40	1	150	11,3
8	Pasajera	40	10	4	550	41,3
9	99	90	0	1	150	11,3
10	84	60	0	2	350	26,3
	Sumatoria H.p.g.	680	80			

Cuadro 4. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Levamisol 15% en dosis de 7,5mg/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Nº	Identificación	H.p.g. día 0 pre dosif.	H.p.g. día 10 pos dosif.	Edad (años)	Peso (kg)	Dosis mL
1	Fabulosa	50	20	3	500	25
2	90	40	20	1	240	12
3	Traviesa	50	30	4	400	20
4	Flor	30	0	6	480	24
5	Azucena	40	10	11	450	22,5
6	Sobervia	60	0	13	550	27,5
7	Andaluza	50	30	4	450	22,5
8	94	110	60	1	250	12,5
9	98	110	0	1	120	6
10	97	150	70	1	150	7,5
	Sumatoria H.p.g.	690	240			

Cuadro 5. Datos obtenidos para evaluar eficacia de Ivermectina 1% en dosis de 0,2 mg/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Nº	Identificación	H.p.g. día 0 pre dosif.	H.p.g día 10 pos dosif.	Edad (años)	Peso (kg)	Dosis mL
1	95	140	70	1	200	4
2	Huérfana	50	0	4	450	9
3	88	70	50	2	300	6
4	Añoranza	50	0	3	500	10
5	Anabel	40	0	3	500	10
6	Malta	50	0	9	550	11
7	Rocío	30	0	8	450	9
8	Iris	50	0	7	550	11
9	Movida	60	0	3	400	8
10	86	150	60	2	350	7
	Sumatoria H.P.G.	690	180			

Anexo 6. Análisis estadístico (Prueba de hipótesis)

Hipótesis. La eficacia de Fenbendazol en el control de Nematodos Estrongilídeos Gastrointestinales en bovinos del fundo La Turba, es mayor a 95 %.

Hipótesis. La eficacia de Levamisol en el control de Nematodos Estrongilídeos Gastrointestinales en bovinos del fundo La Turba, es mayor a 95 %.

Hipótesis. La eficacia de Ivermectina en el control de Nematodos Estrongilídeos Gastrointestinales en bovinos del fundo La Turba, es mayor a 95 %.

1. Prueba de hipótesis para la eficacia de Fenbendazol (88%) en control de nematodos en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Se desea saber si la eficacia del Fenbendazol 10% a 7,5 mh/kgpv en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo la Turba, caserío Río Seco es mayor al 95%, si la eficacia fue del 88%.

Eficacia obtenida 0,88

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.95$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{0.88 - 0.95}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{680}}} = -8.09$$

-8.09 es menor que 1.96 entonces aceptamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es menor al 95%.

Intervalo de confianza

$$\hat{p} - z_{2/\alpha} \cdot \sqrt{\frac{pq}{n}} \leq \hat{p} \leq z_{2/\alpha} \cdot \sqrt{\frac{pq}{n}} + \hat{p} = 0.024$$

88±2.4%

No llega al 95%

2. Prueba de hipótesis para la eficacia de Levamisol (65%) en control de nematodos en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Se desea saber si la eficacia del Levamisol en el control de Nematodos estrogilídeos gastrointestinales en bovinos del fundo la Turba, caserío Río Seco es mayor al 95%.

Eficacia obtenida 0.65%

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.95$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{0.65 - 0.95}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{690}}} = -35.895$$

-35.89 es menor que 1.96 entonces aceptamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es menor al 95%.

Intervalo de confianza

$$\hat{p} - z_{2/\alpha} \cdot \sqrt{\frac{pq}{n}} \leq \hat{p} \leq z_{2/\alpha} \cdot \sqrt{\frac{pq}{n}} = 0.0355$$

$65 \pm 3.5\%$

No llega al 95%

3. Prueba de hipótesis para la eficacia de Ivermectina (74%) en control de nematodos en bovinos del fundo Turba, Río Seco. San Marcos.

Se desea saber si la eficacia de Ivermectina en el control de Nematodos estrogileidos gastrointestinales en bovinos del fundo la Turba, caserío Río Seco es mayor al 95%.

Eficacia obtenida 0.74%

Se realiza la prueba de hipótesis a una significancia de 0.05

Solución:

Hipótesis nula: $p \leq 0.95$

Hipótesis alternativa $p > 0.95$

$$Z = \frac{\frac{x}{n} - p_0}{\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}}$$

Donde

X = Ocurrencias

n = observaciones

$\frac{x}{n}$ = proporción de la muestra

p_0 = proporción propuesta

$\sqrt{\frac{p_0(1-p_0)}{n}}$ = desviación estándar de la proporción

$$Z = \frac{\hat{p} - p}{\sqrt{\frac{\hat{p}\hat{q}}{n}}} = \frac{0.74 - 0.95}{\sqrt{\frac{0.95 * 0.05}{690}}} = -25.41$$

-25.41 es menor que 1.96 entonces aceptamos la hipótesis nula y concluimos que la eficacia es menor al 95%.

Intervalo de confianza

$$\hat{p} - z_{2/\alpha} \cdot \sqrt{\frac{pq}{n}} \hat{p} + z_{2/\alpha} \sqrt{\frac{pq}{n}} = 0.033$$

74±3.3%

No llega al 95%