Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

Estado de la distomatosis hepatica en bovinos en el Perú: epidemiología, diagnóstico y tratamiento

TESINA

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Julio Cesar FRANCO FALCON

ASESOR

Dra. Amanda Cristina CHÁVEZ VELÁSQUEZ

Lima, Perú

2024



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Franco J. Estado de la distomatosis hepatica en bovinos en el Perú: epidemiología, diagnóstico y tratamiento [Tesina de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Veterinaria, Escuela Profesional de Medicina Veterinaria; 2024.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Julio Cesar Franco Falcon
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	09896436
URL de ORCID	
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Amanda Cristina Chávez Velásquez
Tipo de documento de identidad	DNI
Número de documento de identidad	07801682
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0001-8747-0491
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Pezo Carreon Sergio Danilo
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	24674530
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Rosa Ysabel Pinedo Vicente
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40404904
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Ana Miluska Vargas Calla
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	45705704
Datos de investigación	
Línea de investigación	A.1.3.1. Salud pública
Grupo de investigación	Grupo de investigación en parasitología veterinaria y zoonosis “Gipavetz”
Agencia de financiamiento	No aplica

Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Universidad Nacional Mayor de San Marcos País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Lima Latitud-12.05597 Longitud: -77.08456
Año o rango de años en que se realizó la investigación	Dic 2023 – Mayo 2024 2023 - 2024
URL de disciplinas OCDE	Ciencia veterinaria https://purl.org/pe-repo/ocde/ford#4.03.01

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina Veterinaria
Escuela Profesional de Medicina Veterinaria

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO

PROGRAMA DE TUTORÍA EN INVESTIGACIÓN PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO POR LA MODALIDAD DE EXAMEN DE APTITUD PROFESIONAL

En el auditorio principal de la Facultad de Medicina Veterinaria, el día jueves 27 de junio de 2024, a las 12**:00** horas, se constituyó el Jurado Examinador designado mediante Resolución Directoral **Nº029-PROGR-TUTORIA /FMV-2024**, integrado por los siguientes profesores:

MV. Mg. PEZO CARREON SERGIO DANILO	**Presidente del Jurado**
MV. Dra. AMANDA CRISTINA CHAVEZ VELASQUEZ	**Tutora**
MV. Mg. PINEDO VICENTE ROSA YSABEL	**Miembro del Jurado**
MV. Mg. VARGAS CALLA, ANA MILUSKA	**Miembro del Jurado**

Luego de la instalación del Jurado a cargo del Presidente y bajo la dirección del mismo, el Bachiller Don **JULIO CESAR FRANCO FALCON**, para optar el Título Profesional de Médico Veterinario, procedió a la sustentación pública de la Tesina:

"ESTADO DE LA DISTOMATOSIS HEPATICA EN BOVINOS EN EL PERÚ: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO"

Luego de absolver las preguntas del Jurado y del público asistente, el Jurado deliberó con la abstención reglamentaria del Tutor y acordó su **APROBACIÓN** por **UNANIMIDAD**, otorgándole la nota de **diecisiete (17)**.

Habiéndose aprobado la sustentación pública de la Tesina, el Presidente en representación del Jurado recomienda que la Escuela Profesional de Medicina Veterinaria proponga la aprobación del **TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO VETERINARIO** a la Facultad de Medicina Veterinaria y que esta proponga al Rectorado el otorgamiento respectivo.

Siendo las **13:00 horas**, concluyó el acto académico de sustentación pública de la Tesina en fe de lo cual suscriben la presente acta por cuadruplicado los integrantes del Jurado:

…….
Pezo Carreon Sergio Danilo: MV. Mg. Prof. Asociado, DE

…….
Chávez Velásquez Amanda Cristina: MV. Dra. Prof. Principal, DE

…….
Pinedo Vicente Rosa Ysabel: MV. Mg. Prof. Auxiliar, DE

…….
Vargas Calla Ana Miluska: MV. Mg. Prof. Auxiliar, TC

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Vicerrectorado de Investigación y Posgrado

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, Amanda Cristina Chávez Velásquez en mi condición de asesor acreditado con la Resolución Directoral N°017-PROGR-TUTORIA/FMV-2024 del Programa de Tutoría en Investigación por la modalidad de Examen de Aptitud Profesional, cuyo título es "Estado de la distomatosis hepática en bovinos en el Perú: epidemiología, diagnóstico y tratamiento", presentado por el bachiller Julio Cesar Franco Falcon, DNI 09896436 para optar el título de Médico Veterinario CERTIFICO que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de 12 % de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado/ título/ especialidad correspondiente.

Firma del Asesor _____

DNI: 078016892

Nombres y apellidos del asesor: Amanda Cristina Chávez Velásquez



INDICE

RESUMEN iv
ABSTRACT v
LISTA DE FIGURAS vi
LISTA DE CUADROS viii
I INTRODUCCIÓN 1
II OBJETIVOS 3
2.1 Objetivo general 3
2.2 Objetivos específicos 3
III METODOLOGÍA 4
IV ESTADO DEL ARTE 6
4.1 Antecedentes históricos 6
4.1.1 Agente etiológico 7
4.1.1.1 Taxonomía 7
4.1.1.2 Morfología de la *F. hepatica* 9
4.1.2 Ciclo biológico 12
4.2 Epidemiología 14
4.2.1.1 Prevalencia de *F. hepatica* en el mundo 17
4.2.1.2 Prevalencia nacional de *F. hepatica* 18
4.2.1.3 Factores asociados a *F. hepatica* 23
4.2.1.4 Factores asociados al hospedero definitivo 24
4.2.1.5 Factores asociados al hospedero intermediario 25
4.2.1.6 Factores asociados al medio ambiente 27
4.2.1.7 Otros factores 30
4.3 Importancia económica de la distomatosis hepática 31
4.4 Manifestaciones clínicas 33
4.4.1 Distomatosis subaguda 33
4.4.2 Distomatosis aguda 34
4.4.3 Distomatosis crónica 34
4.4.4 Lesiones en el bovino 35
4.4.4.1 Lesiones macroscópicas 35
4.4.4.2 Lesiones histopatológicas 36
4.5 Diagnóstico 37

4.5.1 Diagnóstico clínico y post mortem 38
4.5.2 Diagnóstico por técnicas coproparasitológicas 39
4.5.2.1. Flotación 40
4.5.2.2. Sedimentación 41
4.5.3 Diagnóstico por serología 44
4.5.4 Diagnóstico por análisis clínico 47
4.5.5 Diagnóstico molecular 48
4.6 Tratamiento 49
4.6.1 Antiparasitarios 49
4.6.1.1 Triclabendazol 52
4.6.1.2 Albendazol 54
4.6.1.3 Clorsulón 55
4.6.1.4 Closantel 55
4.6.1.5 Rafoxanide 56
4.6.1.6 Oxiclozanida 56
4.6.1.7 Nitroxinil 57
4.6.1.8 Nuevas combinaciones 59
4.6.1.9 Vacunas 61
4.7 Control 62
4.8 Importancia en salud pública 66
4.8.1 Distomatosis en humanos 66
4.8.2 Prevalencia en humanos 68
4.8.3 Fuentes de transmisión 70
4.8.4 Manifestaciones clínicas 72
V DISCUSIÓN 73
VI CONCLUSIONES 78
VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 79

RESUMEN

La distomatosis hepática es causada por el trematodo *Fasciola hepatica*, difundida en casi todos los continentes excepto Antártida. Afecta a una variedad de huéspedes, incluidos rumiantes, caballos, animales salvajes como ciervos, conejos y liebres y humanos; ocasionando lesiones graves en el hígado y conductos biliares. En el Perú, es considerada la segunda enfermedad parasitaria más importante en el sector ganadero de nuestro país, causando pérdidas superiores a los 50 millones de dólares anuales solo en ganado bovino. La valoración del impacto negativo en la rentabilidad ganadera se basa en el número de hígados decomisados y eliminados registrados por el Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA). La prevalencia de este trematodo se ha incrementado considerablemente desde 1980. Se la ha reportado en 21 de las 24 regiones del Perú, siendo las áreas de mayor prevalencia las regiones de Apurímac (80.1%), Cajamarca (67.6%), Tumbes (61.5%), Huánuco (60.5%) y Ancash (54.3 %). Los diagnósticos de rutina de esta enfermedad son las técnicas coprológicas de sedimentación, mientras que el uso de las técnicas de ELISA y de PCR pueden ser usadas en estudios de investigación. Dentro de las medidas de control, se encuentran el tratamiento sobre el hospedero definitivo con el uso de drogas que afecten al parásito, Triclabendazol, Clorsulón, Albendazol, Closantel, Rafoxanida y Nitroxinil. Sin embargo, existe una creciente preocupación por el incremento de reportes de resistencia a los fasciolicidas; así como la presencia de residuos de medicamentos en la carne y la leche, lo que ha llevado a restricciones en su uso y a un aumento de los períodos de abstinencia de carne y leche.

Palabras claves: Distomatosis, alicuya, prevalencia, bovinos, *Fasciola hepatica*

ABSTRACT

Liver dystomatosis is caused by the trematode *Fasciola hepatica*, widespread on almost all continents except Antarctica. It affects a variety of hosts, including ruminants, horses, wild animals such as deer, rabbits and hares, and humans; causing serious injuries to the liver and bile ducts. In Peru, it is considered the second most important parasitic disease in the livestock sector of our country, causing losses of more than 50 million dollars annually in cattle alone. The assessment of the negative impact on livestock profitability is based on the number of confiscated and eliminated livers registered by the National Agrarian Health Service (SENASA). The prevalence of this trematode has increased considerably since 1980. It has been reported in 21 of the 24 regions of Peru, with the areas of highest prevalence being the regions of Apurímac (80.1%), Cajamarca (67.6%), Tumbes (61.5%), Huánuco (60.5%) and Ancash (54.3%). Routine diagnoses of this disease are coprological sedimentation techniques, while the use of ELISA and PCR techniques can be used in research studies. Among the control measures are the treatment of the definitive host with the use of drugs that affect the parasite, Triclabendazole, Clorsulón, Albendazole, Closantel, Rafoxanide and Nitroxinil. However, there is growing concern about the increase in reports of resistance to fasciolicides; as well as the presence of drug residues in meat and milk, which has led to restrictions on their use and an increase in periods of abstinence from meat and milk.

Keywords: Distomatosis, alicuya, prevalence, cattle, *Fasciola hepatica*

LISTA DE FIGURAS

		Pag
Figura 1.	*F. hepatica* adulta (Nabarro *et al*., 2017).	10
Figura 2.	Huevo de *F. hepatica* (Nabarro *et al*., 2017).	10
Figura 3.	Miracidios (Nabarro *et al*., 2017).	11
Figura 4.	Redia (Nabarro *et al*., 2017).	11
Figura 5.	Cercaria (Hendrix y Robinson, 2017).	12
Figura 6.	Metacercarias (Nabarro *et al*., 2017).	12
Figura 7.	Ciclo biológico de *F. hepatica* (Roberts *et al*., 2013).	13
Figura 8.	Distribución mundial del género Fasciola (Torgerson y Claxton, 1999)	14
Figura 9.	Prevalencia global de distomatosis en rumiantes reportados en diferentes países en los años 2000 al 2015. Fuente: Mehmood, *et al*. (2017).	15
Figura 10.	Ejemplares *Lymnaeidae* (vista dorsal y ventral), recolectados en el distrito de Huanca, provincia de Caylloma, Arequipa (2018). Fuente: Chávez-Arce y Zumarán (2021).	22
Figura 11.	Prevalencias de *F. hepatica*, en las 21 de las 24 regiones del Perú	26
Figura 12.	Ternero con mandíbula de botella (Boray y Love, 2017)	35
Figura 13.	Distomatosis aguda fatal: numerosas fasciolas inmaduras migrantes que causan degeneración grasa, hemorragia y fibrosis (Boray y Love, 2017).	36
Figura 14.	Sección transversal del hígado de un becerro con fibrosis severa. Fasciolas adultas visibles en algunos conductos biliares (Boray y Love, 2017)	36
Figura 15.	Izquierda: detalle de las espinas del tegumento de las fasciolas. Derecha.: corte histológico que muestra la presencia de una	37

fasciola juvenil. (Carrada Bravo *et al*., 2005).

LISTA DE CUADROS

		Pag
Cuadro 1.	Metodología en la búsqueda de la información	4
Cuadro 2.	Momentos importantes en el descubrimiento de *F. hepatica*	7
Cuadro 3.	Nombres comunes de *F. hepatica* en el Perú	8
Cuadro 4.	Prevalencias reportadas a nivel mundial de distomatosis hepática en rumiantes entre los años 2000 y 2015	15
Cuadro 5.	Cuadro comparativo de prevalencias regionales de distomatosis hepática en bovinos durante 2005 y datos recientes hasta el 2024	21
Cuadro 6.	Prevalencia de *F. hepatica* en bovinos diagnosticado a través de la técnica serológica de Western blot y técnicas coproparasitológicas, en cinco distritos de la Provincia de Pataz, La Libertad, Perú (abril a octubre, 2015)	23
Cuadro 7.	Prevalencia de la fasciolosis de ganado bovino, según provincia y localidad, de la región Arequipa, año 2024	29
Cuadro 8.	Esquema de los principales métodos diagnósticos utilizados en la detección de infección por *F. hepatica*	38
Cuadro 9.	Sensibilidad y especificidad de algunas técnicas de sedimentación con el peso en gramos de muestras de heces que usan cada una	44
Cuadro 10.	Sensibilidad y especificidad de diferentes procedimientos de prueba para diagnóstico de *F. hepatica* en bovinos	47

Cuadro 11. Resumen sobre el rendimiento de algunas pruebas comúnmente usadas en el diagnóstico de *F. hepatica* en bovinos 49

Cuadro 12. Eficacia comparativa de fármacos contra *F. hepatica* 50

Cuadro 13. Espectro de eficacia a dosis recomendada contra *F. hepatica* en ovinos 51

Cuadro 14. Eficacia de cuatro principios activos fasciolicidas en el tratamiento contra *F. hepatica* en bovinos del fundo La Victoria-UNC, valle Cajamarca, 2019 51

Cuadro 15. Fasciolicidas comercializados para su uso en rumiantes 58

Cuadro 16. Resumen de vías de administración, dosis y tiempo de retiro de los fasciolicidas 59

Cuadro 17. Porcentaje en la reducción de huevos después del tratamiento de fosfatriclaben comparado con dos fasciolicidas comerciales para bovinos infectados con *F. hepatica* 59

Cuadro 18. Media aritmética de huevos por gramo (rango) después del tratamiento con tres diferentes fasciolicidas en ovinos, a dosis recomendada individual y dos combinaciones y sus correspondientes resultados FECRT a los 15 y 30 días pt. 60

Cuadro 19. Recuentos de huevos fecales (FEC) de *F. hepatica* registrados en los días 0, 15 y 30 después del tratamiento para ambos estudios. La eficacia se muestra como porcentaje de reducción del recuento de huevos fecales 61

Cuadro 20. Reportes de resistencia a TCBZ en bovinos, ovinos y humanos 64

Cuadro 21. Seroprevalencia de *F. hepatica* en humanos en 13 regiones de la sierra del Perú, periodos 2016-2019 70

Cuadro 22. Fases de la fasciolasis humana 72

I INTRODUCCIÓN

La distomatosis es una enfermedad parasitaria de los rumiantes tales como bovinos, ovinos, caprinos y camélidos sudamericanos, causada por el trematodo *Fasciola hepatica* que se ubica principalmente en el parénquima hepático y los conductos biliares de los animales afectados, y ocasionalmente infecta al hombre (Flores *et al*., 2014; Tsega *et al*., 2015; Mas-Coma *et al*., 2019). A nivel mundial, también se ha reportado que otras especies animales tales como equinos, cerdos, conejos y cuyes pueden ser infectados por este parásito (Roberts *et al*., 2013; Ibrahim, 2017). Esta parásitosis es propagada por un hospedero intermediario, usualmente caracoles de agua dulce tales como *Lymnaea viatrix*, con una amplia distribución en zonas de pastoreo de rumiantes (Rana *et al*., 2014).

En rumiantes, esta enfermedad origina considerables pérdidas económicas en los animales criados al pastoreo o con crianza semi-extensiva debido al decomiso de hígados parasitados, la menor producción de leche, carne y lana, y la menor tasa de crecimiento de los animales afectados (Tsega *et al*., 2015; Elelu y Eisler, 2017). En nuestro país, la distomatosis es considerada una de las enfermedades parasitarias con mayor impacto económico con prevalencias que pueden llegar hasta el 70% en bovinos criados en zonas de la Sierra Central (Briones *et al*., 2020) y reportes de su presencia en departamentos de la Costa y de la Selva (Cabada *et al*., 2016; Chávez y Zumarán, 2021; Livia *et al*., 2021).

La incidencia de esta parásitosis ha aumentado a nivel mundial por diversos factores, entre ellos el cambio climático y la globalización, que fomenta un mayor movimiento de animales, y la falta de eficacia y el desarrollo de resistencia antihelmíntica a la mayoría de los antiparasitarios trematocidas (Admassu *et al*., 2015; Beesley *et al*.,

2018). Por lo tanto, los autores indican que es imprescindible conocer los factores climáticos y aquellos relacionados a los hospederos, y las diversas opciones de tratamiento para realizar las intervenciones de control y educación de la población en los momentos más adecuados (Rana *et al*., 2014; Kalu, 2015).

Otro aspecto importante de la distomatosis es un aumento en los reportes como infección zoonótica en los humanos. Los países afectados reportan millones de dólares en gastos médicos, pérdidas por morbilidad en los adultos y retraso del crecimiento en niños (Elelu y Eisler, 2019; Mas-Coma *et al*., 2019; Hoang Quang *et al*., 2022). En nuestro país hay múltiples reportes de esta zoonosis principalmente en niños que habitan las zonas rurales (Lopez *et al*., 2012; Cabada *et al*., 2018; Caravedo *et al*., 2021; Silva *et al*., 2024).

El diagnóstico convencional tanto en animales como en humanos se realiza utilizando técnicas coprológicas mediante el hallazgo de huevos en las heces (Roberts *et al*., 2013). Sin embargo, en las últimas décadas se han mejorado estás técnicas y se han desarrollado nuevos métodos de diagnóstico a través de serología utilizando pruebas de ELISA, y métodos moleculares con el uso de PCR (Charlier *et al*., 2014).

Finalmente, los estudios de tratamiento contra *F. hepatica* y su eficacia son cada vez más escasos, y más bien, han aumentado los reportes de resistencia antihelmíntica de este parásito debido al uso intensivo de una gran variedad de fármacos (Chávez *et al*., 2012; Ortiz *et al*., 2013; Zárate *et al*., 2023). Por estos motivos, este estudio tiene por objetivo determinar el estado de la distomatosis hepática en bovinos en el Perú a través de la revisión de publicaciones científicas recientes, referentes a los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico y tratamientos que puedan servir de apoyo al manejo de esta enfermedad en la ganadería bovina.

II OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- Describir el estado de la distomatosis hepática en bovinos en el Perú a través de la revisión de publicaciones científicas recientes, referentes a los aspectos epidemiológicos, de diagnóstico y tratamientos que puedan servir de apoyo al manejo de esta enfermedad en la ganadería bovina.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar los principales factores epidemiológicos reportados en la literatura científica que conciernan a la presencia de distomatosis hepática en bovinos.
- Identificar las principales técnicas diagnósticas convencionales y recientes utilizadas para el diagnóstico de distomatosis hepática.
- Caracterizar los principales tratamientos contra distomatosis hepática bovina y el desarrollo de resistencia antihelmíntica reportados en la literatura científica.

III METODOLOGÍA

En la búsqueda de material bibliográfico se empleó una estrategia esquematizada en la recopilación de la información destacada y actualizada en los últimos veinte años y se describe en el cuadro 1.

Cuadro 1. Metodología en la búsqueda de la información.

Etapa	Descripción
Definición de Objetivos	Estado de la distomatosis hepática en bovinos en el Perú.
Selección del Material Bibliográfico	- Bases de datos como PubMED, Science Direct, Google académico, SciELO, ResearchGate, Scopus y repositorios de tesis nacionales. - Libros digitales y físicos referentes en Parásitología y Farmacología. - Términos específicos de la enfermedad: “liver fluke” / ”fasciolasis” / ”fasciola hepatica” / ”distomatosis” / “cattle”. - Aspectos relacionados con la enfermedad: “diagnosis” / “treatment” / ”epidemiology” / ”lymnaea”/ ”transmisson” / ”control”/”viatrix”. - Aspectos geográficos: “america” / ”peru” / ”south america” / ”andean región”. - Aspectos específicos de la investigación: “review” / “systematic review”. - Población y demografía: “animal host” / “snail host” / “human infection” / “risk factors”.
Estrategia de Búsqueda	- Combinaciones utilizadas: “fasciola hepatica OR liver fluke” / “fasciola hepatica AND epidemiology OR prevalence” / “fasciola hepatica AND treatment OR resistance” / “fasciola hepatica AND diagnosis OR tecniques” / “fasciola hepatica AND triclabendazole OR drug resistance”.
Criterios de Inclusión	- Idioma: artículos en español e inglés.

	- Periodo de tiempo: se dio preferencia a artículos relacionados de los últimos 20 años. - Tipos de publicaciones: investigaciones originales, reportes de organismos estatales, revisiones.
Análisis y Síntesis	- Extracción de datos de cada fuente seleccionada. - Identificación de tendencias. - Organización de la información recopilada.
Elaboración del Manuscrito	- Redacción de la revisión siguiendo una estructura lógica establecida en los lineamientos proporcionados por la universidad

IV ESTADO DEL ARTE

4.1 Antecedentes históricos

F. hepatica fue el primer parásito trematodo reportado en el año 1379 por Jean de Brie al familiarizarse con una enfermedad de las ovejas que llamaban "hígado podrido" donde el hígado estaba infectado con parásitos grandes y planos (Roberts *et al*., 2013). El nombre genérico *Fasciola* proviene de la palabra *fascia*, que significa "tira de filete" (Gupta, 2014) y Linnaeus le dio su nombre definitivo en 1758 (Roberts *et al*., 2013).

A partir de la década de 1700 se producen una serie de investigaciones y descubrimientos sobre la morfología, estadios y ciclo biológico de este parásito (Andrews *et al*., 2021, Cuadro 2). A mediados de 1800 se hacen hallazgos de este parásito afectando a los humanos (Gupta, 2014).

Recientes hallazgos en un estudio paleoparásitológico descrito en Vázquez *et al*. (2021) detectaron ADN de *F. hepatica* en una muestra de hace 2300 años en la Patagonia, Argentina, contrastando con la hipótesis de la llegada de este parásito a América con la colonización europea. Por lo tanto, la teoría de que *F. hepatica* llegó en los años de 1500 se está reconsiderando.

Cuadro 2. Momentos importantes en el descubrimiento de *F. hepatica*

Persona/año	Evento
De Brie, 1379	Primera persona en observar *F. hepatica*
Redi, 1688	Refutó la teoría de la generación espontánea del parásito
Swammerdam, 1737	Primero en hallar cercarias de un caracol disecado
Müller, 1773	Observó cercarias nadando en agua
Zeder, 1803	Describió un miracidio eclosionando de un huevo
Nitzsch, 1807	Observó las cercarias enquistándose
Bojanus, 1818	Describió las redias y el desarrollo a cercarias
Duval, 1842	Reportó el hallazgo de *F. hepatica* en humanos
La Valette St. George, 1855	Observó cómo el miracidio penetraba un caracol
Leukart y Thomas, 1883	Descubrieron el ciclo biológico del parásito y el papel de los caracoles como hospedero intermediario
Lutz, 1892 y 1893	Confirmó que los herbívoros adquieren el parásito adulto por ingestión de las metacercarias
Sinitsin, 1914	Confirmó la ruta de migración de *F. hepatica* hacia el hígado

Fuente**:** Gupta (2014) y Andrews *et al*. (2021).

4.1.1 Agente etiológico

La distomatosis es causada por el trematodo *F. hepatica* que tiene como hospedero intermediario a caracoles de la especie *L. viatrix* (Bowman, 2021). *F. hepatica* infecta un amplio rango de hospederos principalmente herbívoros tales como bovinos, ovinos, caprinos, camélidos sudamericanos, conejos, equinos, cuyes y ocasionalmente también infecta a los humanos (Roberts *et al*., 2013; Flores *et al*., 2014; Ibrahim, 2017; Mas-Coma *et al*., 2019).

4.1.1.1 Taxonomía

El género *Fasciola* (Linnaeus, 1758) pertenece a la familia Fasciolidae,

establecida por Ralliet en 1895 (Gupta, 2014):

Phylum	: Helmintos
Sub-phylum	: Platelmintos
Clase	: Trematoda
Subclase	: Digenea
Orden	: Prosostomata
Suborden	: Distomata
Superfamilia	: Fascioloidea
Familia	: Fasciolidae
Subfamilia	: Fasciolinae
Género	: *Fasciola*

El trematodo *F. hepatica* es conocido con diferentes nombres comunes, que varían de acuerdo al país, región, localidad y forma del parásito. En el Perú se le conoce con diversos nombres como se muestra en el cuadro 3 (Manrique y Cuadros, 2002).

Cuadro 3. Nombres comunes de *F. hepatica* en el Perú

Distomatosis hepática	"Mal de Botella"	"Macha"
"Conchuelo del Hígado Picado"	"Alicuya"	"Jallo Jallo"
"Machilla del Hígado"	"Babosa"	"Cucaracha del Hígado"
"Saguaype"	"Pinhuiny Yuta"	"Kcallutaca"
"Macha del Hígado"	Distomatosis	"Duela del Hígado"
"Gusano del Hígado"	Fasciolasis	"Palomilla del Hígado"

Fuente**:** Manrique y Cuadros (2002)

Por otro lado, el hospedero intermediario, caracoles limneidos pertenecen a la familia Lymnaeidae (Custodio *et al.*, 2018):

Phylum	: Mollusca
Clase	: Gastropoda
Subclase	: Heterobranchia
Infraclase	: Euthyneura
Orden	: Hygrophila
Superfamilia	: Lymnaeoidea
Familia	: Lymnaeidae
Subfamilia	: Lymnaeinae
Género	: *Lymnaea* (Lamarck, 1799).

4.1.1.2 Morfología de la *F. hepatica*

El parásito adulto tiene forma de hoja, con una longitud de 2-5 cm y 1-1.3 cm de ancho. El extremo anterior es cónico y marcado por unos "hombros" distintivos desde el cuerpo. El tegumento está cubierto con espículas que se proyectan hacia atrás. Una ventosa oral y ventral, situada a nivel de los hombros puede observarse fácilmente. El acetábulo es algo más grande que la ventosa oral y es bastante anterior, casi a nivel del hombro. El ciego intestinal tiene muchas ramificaciones y se extiende a considerable distancia posteriormente. Los testículos y ovarios también tienen múltiples ramificaciones. El útero es corto y está posicionado anterior a los testículos, el ovario dendrítico es pequeño ubicado en el lado derecho, escasamente detrás del acetábulo. El cirro está bien desarrollado y los folículos vitelinos son extensos, llenado la mayor parte del cuerpo lateral y llegando a convergir detrás de los testículos (Roberts *et al*., 2013; Taylor *et al*., 2016) (Figura 1).

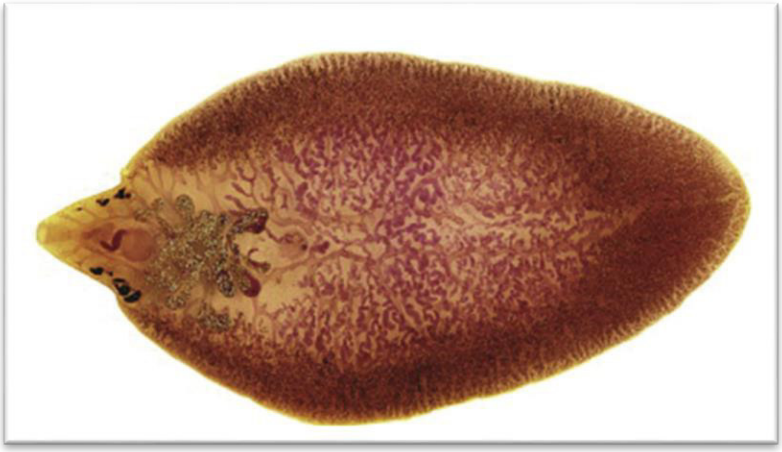

Figura 1. *F. hepatica* adulta (Nabarro *et al*., 2017).

Los huevos de *Fasciola* son relativamente grandes, con un diámetro de 130-150 µm por 63-90 µm, de color pardo-dorado, con un opérculo visible en un extremo (Figura 2) (Roberts *et al*., 2013; Jacobs *et al*., 2016). Dentro de los huevos existe un óvulo fertilizado y un grupo de células vitelinas encerradas en una cápsula operculada (Bowman, 2021).

El miracidio desarrolla si el huevo cae en el agua. Este estadio intermedio está enteramente provisto de cilios y tiene una papila cónica en su extremo anterior para atravesar al hospedero intermediario caracol, un par de puntos oculares, un cerebro, un sistema excretor rudimentario y un grupo de células germinales, las progenitoras de la siguiente generación de larvas (Figura 3) (Nabarro *et al*., 2017; Bowman, 2021).

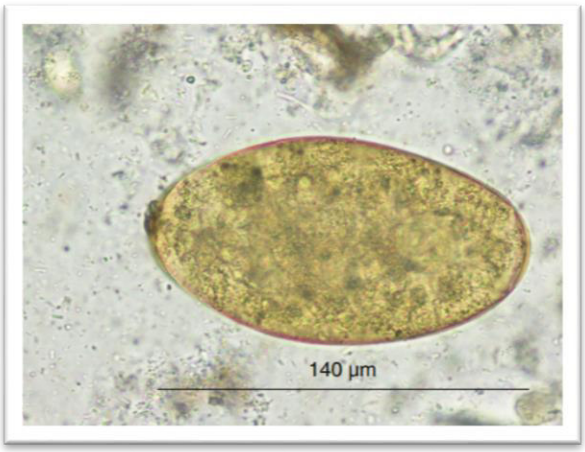

Figura 2. Huevo de *F. hepatica* (Nabarro *et al*., 2017).

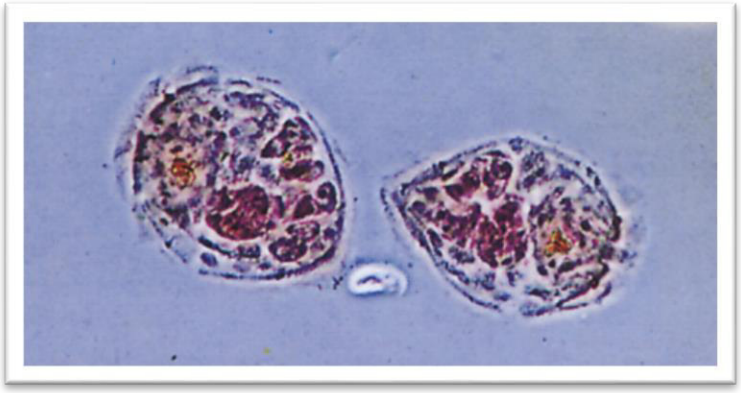

Figura 3. Miracidios (Nabarro *et al*., 2017).

Dentro del caracol se desarrollan las siguientes etapas larvarias, el esporoquiste, que es simplemente un saco donde se desarrolla la siguiente etapa, la redia (Hendrix y Robinson, 2017). La redia tiene una boca y órganos digestivos para abrirse paso a través de los tejidos del caracol. Además, posee células germinales empaquetadas, que serán las progenitoras de una segunda generación de redias que luego desarrollarán en la tercera etapa larvaria, la cercaria (Jacob *et al*., 2016; Bowman, 2021) (Figura 4).



Figura 4. Redia (Nabarro *et al*., 2017).

La cercaria es una larva parecida a un renacuajo con un cuerpo discoidal y una cola larga que le sirve para nadar. Esta etapa exhibe ciertos órganos de los adultos tales como las ventosas oral y ventral, boca, faringe, intestinos bifurcados, canales excretorios y órganos reproductivos primordiales (Hendrix y Robinson, 2017; Bowman, 2021) (Figura 5). A lo largo de la faringe, las cercarias tienen células secretoras especiales que secretan

una sustancia que producirá una pared quística dentro de la cual la etapa larvaria final, la metacercaria (Figura 6), yacerá en la espera de ser ingerida por los rumiantes, los hospederos finales (Taylor *et al*., 2016).

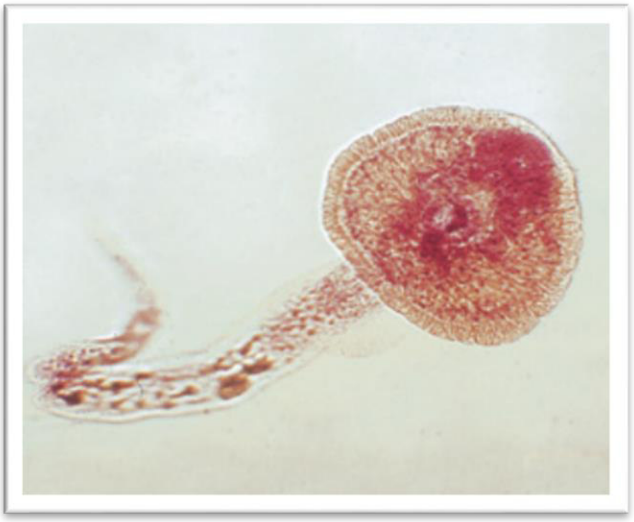

Figura 5. Cercaria (Hendrix y Robinson, 2017).



Figura 6. Metacercarias (Nabarro *et al*., 2017).

4.1.2 Ciclo biológico

El ciclo biológico de *F. hepatica* inicia con las fasciolas adultas diseminando sus huevos en los conductos biliares, pasando a la bilis del hospedero definitivo, principalmente rumiantes, y estos huevos ingresan al intestino. Los huevos pasan a las heces y eclosionan, liberando los miracidios ciliados. A una temperatura óptima de 22-26°C puede tomar entre 9-10 días para el desarrollo del miracidio. El miracidio liberado tiene una vida corta y debe localizar a un caracol adecuado, *Lymnaea*, dentro de las

siguientes 3 horas penetrando el tegumento del caracol a través de su espícula. En el caracol infectado, el miracidio se transforma en esporoquiste y luego en redias hasta su etapa final en el hospedero intermediario, la cercaria. Las cercarias se liberan del caracol como formas móviles que pueden nadar hasta una superficie firme, a la cual se adhieren y se enquistan para formar la etapa infectiva, la metacercaria. El desarrollo completo desde miracidio hasta metacercaria se necesitan unas 6-7 semanas en condiciones favorables (Mehlhorn, 2016; Taylor *et al*., 2016).

Las metacercarias son ingeridas por el hospedero final y se desenquistan en el intestino delgado, migran a través de la pared intestinal, cruzan el peritoneo y penetran la cápsula hepática. Las fasciolas jóvenes forman túneles a través del parénquima hepático en su camino hacia los conductos biliares, demorando unas 6-8 semanas. En estos conductos alcanzan la madurez sexual. El período prepatente es de 10-12 semanas y para lograr un ciclo completo, *F. hepatica* necesita aproximadamente 17-18 semanas (Figura 7) (Jacobs *et al*., 2016; Taylor *et al*., 2016).

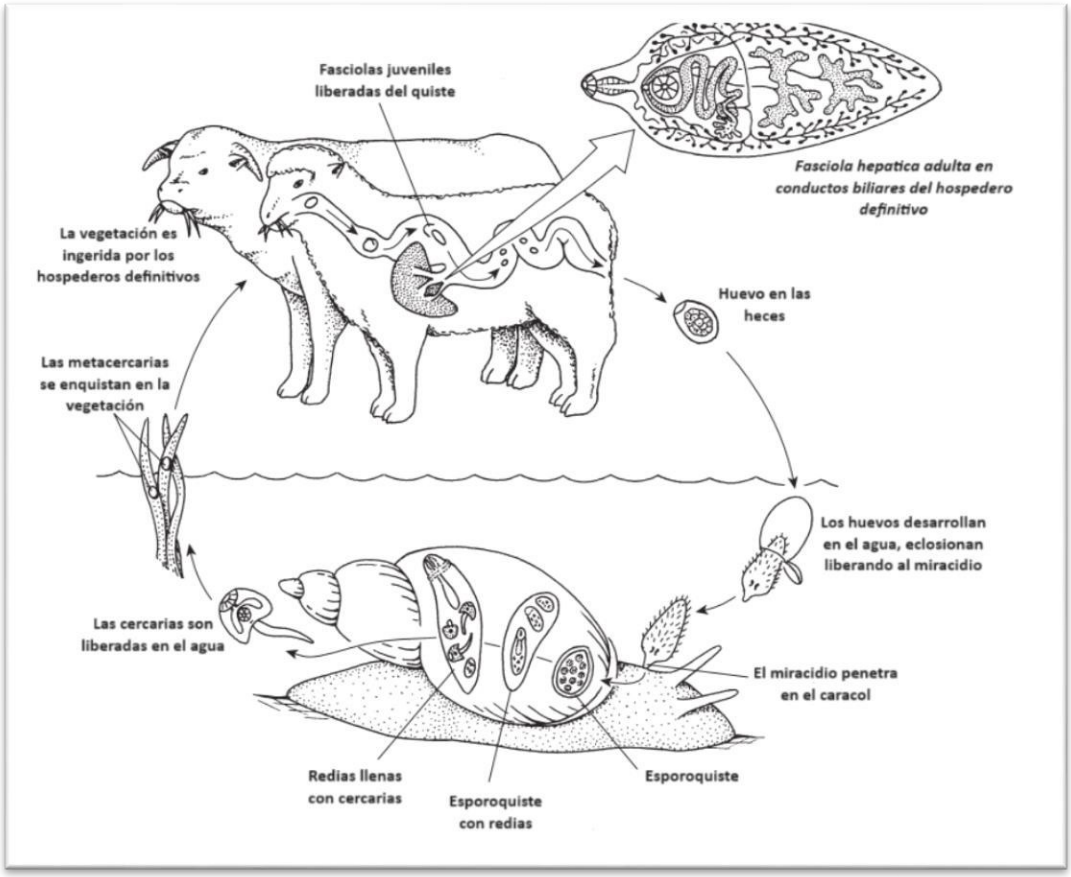

Figura 7. Ciclo biológico de *F. hepatica* (Roberts *et al*., 2013).

4.2 Epidemiología

La fasciolasis infección parasitaria causada por dos especies de trematodos hepáticos *F. hepatica* y *F. gigantica.* Ambos son responsables de enormes pérdidas económicas que afectan principalmente al ganado vacuno y ovino. La distribución de *F. hepatica* es global, mientras que *F. gigantica* se encuentra principalmente en áreas de África y Asia como se muestra en la figura 8. Esta superposición geográfica plantea varios desafíos en la identificación del agente etiológico de una enfermedad (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

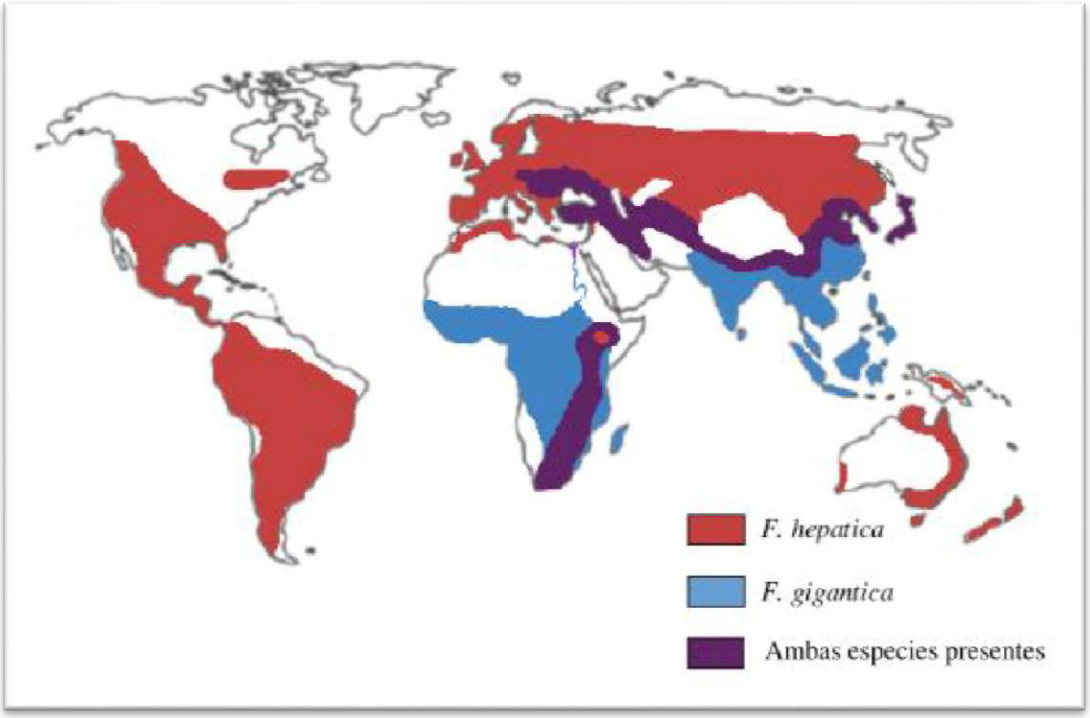

Figura 8. Distribución mundial del género Fasciola (Torgerson y Claxton, 1999)

F. hepatica es un parásito ubicuo y se ha reportado en la mayor parte del mundo. Es importante destacar que muchos países de Europa, África, Asia, América y Oceanía han reportado la presencia de este parásito y variadas prevalencias en diversa topología y altitudes (Ashrafi *et al*., 2014; Mehmood *et al*., 2017; Webb y Cabada, 2018). En la Figura 9 se observan los países que han reportado *F. hepatica* en rumiantes domésticos. Por otro lado, en el cuadro 4 se muestran los rangos de prevalencia mundial reportados para rumiantes entre los años 2000 y 2015 (Mehmood *et al*., 2017).

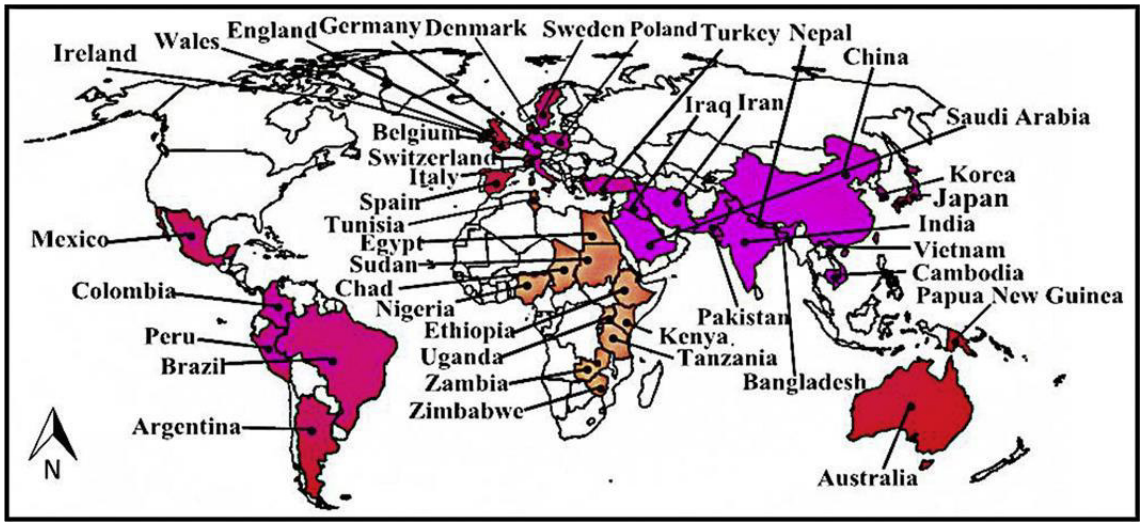

Figura 9. Prevalencia global de distomatosis en rumiantes reportados en diferentes países en los años 2000 al 2015. Fuente: Mehmood, *et al*. (2017).

Cuadro 4. Prevalencias reportadas a nivel mundial de distomatosis hepática en rumiantes entre los años 2000 y 2015

Continente	**Países**	**Estudios**	**Prevalencias %**		
		N°	Ovino	Bovino	Caprino
África	Chad, Egipto, Etiopia, Kenia, Nigeria, Sudan, Tanzania, Túnez, Uganda, Zambia, Zimbabue.	31	0.19-73.7	1.2-91.0	0.28-68.4
América	Argentina, Brasil, Colombia, México, Perú.	10	8.87-100	3.0-66.7	24.5-100
Asia	Bangladesh, Camboya, China, India, Irán, Iraq, Turquía, Vietnam, Japón Corea, Nepal, Pakistán, Arabia Saudita	41	0.35-31.4	0.71-69.2	0.0-47.0
Oceanía	Australia, Papúa, Nueva Guinea	3	5.5-52.2	26.5-81.0	18.2
Europa	Bélgica, Dinamarca, Inglaterra, Alemania, Irlanda, Italia, Polonia, España, Suecia, Suiza, Gales.	23	3.0-83.3	0.12-86.0	0.0-0.8

Fuente: Mehmood *et al*. (2017)

Los continentes de mayor prevalencia del parásito *F. hepatica* son África, Asia y América, principalmente en América del sur. La prevalencia es mayor en países en vías de desarrollo comparado a los países desarrollados en los diferentes continentes. Estas altas prevalencias en estos países están relacionadas con las malas prácticas de manejo y la falta de conocimiento de los ganaderos en el control de la enfermedad (Ashrafi *et al*., 2014; Mehmood *et al*., 2017).

Gupta (2014) indica también que las mayores prevalencias se encuentran en zonas templadas de crianza de rumiantes mientras que Admassu *et al*. (2015) mencionan que es indispensable la presencia de fuentes de agua para que los caracoles desarrollen. Además, Londoñe *et al*. (2009) demostraron la presencia de los caracoles *L. viatrix* a más de 4000 msnm, concluyendo que *F. hepatica* puede desarrollarse incluso a esa altitud.

Las características epidemiológicas y las vías de transmisión de la distomatosis contribuyen a una distribución variable y focalizada de la enfermedad, la cual está relacionada con el aumento de las poblaciones de hospederos intermediarios y las condiciones geográficas y climáticas específicas de diversas regiones (Mas-Coma *et al*., 1999). La distribución de la enfermedad es variable y se ve influenciada tanto temporal como espacialmente, lo cual se debe a cambios estacionales y a la variación en el alcance de las zonas donde la enfermedad está presente (Charlier *et al*., 2014). En los frigoríficos, los hígados decomisados por la infección de *F. hepatica*, son de utilidad para determinar la prevalencia de la enfermedad de los animales en su lugar de origen (Silva *et al*., 2023).

La presencia de *F. hepatica* en las diversas regiones se da con la proliferación de caracoles del género *Lymnaea,* estos son organismos dulceacuícolas, ya sea en masas grandes o pequeñas de agua en movimiento, o en aguas de tránsito lento como, charcos, lagos, lagunas y ríos, y luego adherirse sobre la vegetación alrededor de la orilla que necesita condiciones adecuadas de humedad y temperatura, durante al menos 3 meses para tener un ciclo completo del parásito en el caracol (Barrientos, 2003). En climas fríos, el ciclo biológico del parásito solo sucede una vez al año y la transmisión de la enfermedad se presenta de forma estacional. En climas cálidos, la transmisión ocurre durante 6 meses o más y se detiene cuando el clima es muy frio o seco. En condiciones de sequía podría aumentar los niveles de infección, esto debido a la aglomeración de los

animales en busca de las pocas áreas de agua y pasto (Howell y Willians, 2020). El incremento de las prevalencias en distintas localidades responde a cambios en los factores climáticos, tales como inviernos más templados y un aumento en la cantidad de lluvias (Charlier *et al*., 2014).

4.2.1.1 Prevalencia de *F. hepatica* en el mundo

Europa es el continente con las menores prevalencias a nivel mundial, aunque con un alto grado de variación, encontrándose zonas con un 7% de prevalencia hasta lugares con 97% de prevalencia en bovinos (Beesley *et al*., 2018; Charlier *et al*., 2020). Este parásito ha sido reportado en Reino Unido, con prevalencias de 79% en Inglaterra, 76% en Escocia y hasta 87% en Gales (Howell *et al*., 2015); hasta 82% en Suecia (Novobilský *et al*., 2014); y prevalencias relativamente bajas entre el 20 al 36% en Estonia (Petersson *et al*., 2017).

En África algunos países como Nigeria y Egipto están realizando múltiples estudios para determinar la prevalencia de la enfermedad y poder establecer medidas de control, sin embargo, en la mayor parte del continente no hay datos disponibles de la prevalencia de este parásito, aunque tienen información sobre el porcentaje de decomisos de hígados afectados por *F. hepatica* que se realizan en los mataderos. Ahmad y Elsharawy (2018) mencionan porcentajes de decomiso de hasta 97% de hígados de bovinos en mataderos de Egipto. Kalu (2015) y Elelu y Eisler (2017) indican porcentajes de decomiso desde 20 hasta el 100% en diversos estados de Nigeria. Por el contrario, Meguini *et al*. (2021) reportaron una prevalencia de 12% en bovinos en Argelia. Otras prevalencias reportadas en países como Sudan (91%), Uganda (70%), Zambia (48.9%) son altas mientras que en Etiopia (28.6%) y Túnez (14.3%) fueron menores destacando que la disparidad en las prevalencias puede atribuirse a las variaciones climáticas y a distintas prácticas de manejo sanitario (Mehmood *et al*., 2017). En general, se ha establecido una prevalencia del parásito entre 30 al 90% en el continente africano (Ibrahim, 2017).

En Asia Tsega *et al*. (2015) manifiestan prevalencias de 25 hasta 90% en Indonesia, y entre 25 hasta 100% en India, mientras que Mehmood *et al*. (2017) indican

prevalencias hasta 70% en países como Bangladesh, Camboya, China, Irán, Irak, Japón, Corea, Nepal, Paquistán, Arabia Saudita, Turquía y Vietnam. En Oceanía se tiene reportes de Australia, con una prevalencia de 39% en bovinos usando ELISA de coproantígeno (Kelley *et al*., 2020).

En el continente americano hay múltiples reportes de prevalencias de *F. hepatica* en todos los países con ganadería bovina, especialmente en Sudamérica. En Argentina se han determinado prevalencias entre el 5 al 12% (Bargues *et al*., 2016). En Bolivia se tienen reportes de hasta 30% en bovinos (Carmona y Tort, 2017). En Uruguay se menciona un porcentaje de 34% de bovinos infectados por datos en mataderos (Da Costa *et al*., 2019) y en Brasil se han reportado prevalencias entre 16 a 20% en el estado de Rio Grande do Sul (Molento *et al*., 2020).

En cinco países de estudio en América (Argentina, Brasil, Colombia, México y Perú), se han reportado cifras elevadas de prevalencia de la enfermedad. En ovinos, las prevalencias van desde un 8.87% hasta un 100%, en caprinos oscilan entre el 24.5% y el 100%, mientras que en bovinos varían desde un 3.0% hasta un 66.7% (Mehmood *et al*., 2017).

Colombia es uno de los países que produce más reportes de prevalencia de *F. hepatica*. En el año 2013, Giraldo *et al*. (2016) determinaron la prevalencia en mataderos desde 15 hasta 40%. En años posteriores, Pinilla *et al*. (2019) reportaron una prevalencia de 6% en el municipio Sabana de Torres, aunque en un estudio más amplio tomando en cuenta varios departamentos de Colombia, describieron prevalencias desde 6 hasta 39% (Pinilla *et al*., 2020). En el año 2021, Ortiz *et al*. reportaron una prevalencia de 30% en Boyacá y recientemente, Uribe *et al*. (2023) han reportado una prevalencia de 34% en Santander. En Centroamérica hay reportes de Costa Rica y Cuba. Godoy *et al* (2010) hallaron una prevalencia de 6% en bovinos de una empresa ganadera. Por otra parte, Alpízar *et al*. (2013) mencionan una prevalencia de 11% en bovinos del Valle Central.

4.2.1.2 Prevalencia nacional de *F. hepatica*

En el país, *F. hepatica* está ampliamente propagada en las distintas regiones y

diversos pisos altitudinales de la zona andina. Su distribución abarca mayormente la sierra, la costa y la selva es menos frecuente. En la sierra peruana la distomatosis se encuentra presente mayormente en la región quechua, con diversas prevalencias que pueden llegar hasta el 100% de infección (Rojas, 1999). El principal problema en el sector ganadero es la distomatosis, con una alta prevalencia nacional de 63,16% (Mehmood *et al*., 2017).

Desde hace décadas, en nuestro país se investiga *F. hepatica* debido a las grandes pérdidas económicas que ocasiona a los ganaderos y los efectos en la salud pública que ocasiona en las personas, en especial niños que viven en zonas ganaderas (Arias *et al*., 2020; Silva *et al*., 2024). Una revisión bibliográfica realizada por Valderrama (2016) sobre la prevalencia de fascioliasis en rumiantes desde el año 1985 hasta el 2015 en nuestro país, destaca la presencia de zonas hiperendémicas de *F. hepatica*, con prevalencias superiores al 50%.

La mayoría de los reportes de prevalencia de este trematodo proceden de la sierra, principalmente Junín y Cusco (Flores *et al*., 2014; Briones *et al*., 2020; Caravedo *et al*., 2021; Zárate *et al*., 2023b). También existen reportes de la costa (Jara *et al*., 2018; Alva *et al*., 2020; Ramos *et al*., 2020; Chávez y Zumarán, 2021; Livia *et al*., 2021), en especial de Cajamarca (Rojas, 2012; Torrel *et al*., 2020, Torrel *et al*., 2023) y la ceja de selva (Paucar *et al*., 2010; Julon *et al*., 2020; Frias *et al*., 2023; Zárate *et al*., 2023b).

Uno de los primeros estudios realizados en nuestro medio donde se demuestra la influencia del calentamiento global, es el estudio de Londoñe *et al*. (2009) donde se menciona la presencia de caracoles de la familia Lymnaeidae con formas larvarias de *F. hepatica* en Cusco a más de 4000 msnm, lo que demuestra un potencial riesgo para el desarrollo de la enfermedad en los rumiantes criados a esa altitud. También en Cusco, en la provincia de Anta, Caravedo *et al*. (2021) determinaron una prevalencia de fascioliasis en bovinos de 62.5% en la inspección en mataderos.

En el departamento de Junín, en dos comunidades rurales de Jauja, Flores *et al*. (2014) reportaron prevalencias de *F. hepatica* de 50% en llamas y 74% en alpacas. En este estudio se evidenció que estos camélidos sudamericanos suelen compartir zonas de

pastoreo con otros rumiantes como ovinos y bovinos especies suceptibles a esta enfermedad (Leguía y Casas, 1999). En el año 2020, Briones y colaboradores reportaron una prevalencia de *F. hepatica* de casi 70% para bovinos lecheros criados en el Valle del Mantaro. Asimismo, Arias *et al*. (2020) estimaron una prevalencia de *F. hepatica* de 56% en Huancayo. En un estudio reciente realizado en Matahuasi, Concepción, Zárate *et al*. (2023b) describieron prevalencias en bovinos lecheros que variaban desde 20 hasta el 100%.

En los últimos años, se ha reportado la presencia de *F. hepatica* en la costa del país. Un estudio realizado por Alva *et al*. (2020) describe una prevalencia de 64% en bovinos criados en Huancabamba, Piura. Igualmente, Livia *et al*. (2021) reportan una prevalencia de 42% en los distritos de Huancabamba, Sondor, Sondorillo y Carmen de la Frontera, también en la provincia de Huancabamba. En Lambayeque, Ramos *et al*. (2020) reportaron una prevalencia de 22.7% de hígados infestados por *F. hepatica* de un estudio que evaluó 3,865 bovinos en un camal de Chiclayo. Por otro lado, en Pataz, La Libertad, Jara *et al*. (2018) estimaron una seroprevalencia de 87% en bovinos y un 62% de bovinos positivos a huevos de *F. hepatica* en las heces. En Arequipa, en el distrito de Huanca, provincia de Caylloma, hallaron una prevalencia de 46% de *F. hepatica* en ganado que incluía bovinos, ovinos y equinos Chávez y Zumarán (2021).

En Cajamarca, Torrel *et al*. (2020) han demostrado la presencia de este trematodo en bovinos, hallando incluso un porcentaje de casi 4% de bovinos con *F. hepatica* ectópica pulmonar en el camal municipal de Cajamarca. Además, se presentó un estudio donde se determinó que había una prevalencia de casi 5% de *F. hepatica* en cuyes en Chota, Cajamarca (Torrel *et al*., 2022).

En las regiones de ceja de selva amazónicas también hay reportes de la presencia de *F. hepatica*, aunque no tan frecuentes como en las otras regiones del país. Julon *et al*. (2020) indican una prevalencia de 59.5% en bovinos criados en las provincias de Rodríguez de Mendoza, Chachapoyas y Bongará, en el departamento de Amazonas. Igualmente, Frias *et al*. (2023) reportan una prevalencia de casi 46% en bovinos criados en la provincia de Rodríguez de Mendoza.

En la provincia de Oxapampa, Pasco, en los distritos de Huancabamba, Chontabamba y Oxapampa, Paucar *et al*. (2010) determinaron una prevalencia de 10% para *F. hepatica* en bovinos lecheros. Y en un estudio reciente, Zárate *et al*. (2023b) han reportado una prevalencia de hasta 87.5% en bovinos lecheros criados en Lauricocha, Huánuco.

En el cuadro 5 y figura 10, se muestra la presencia de distomatosis animal en 21 de las 24 regiones del Perú (Espinoza *et al*., 2010). Basado en el número de hígados decomisados en los centros de beneficio a nivel nacional. Según datos más recientes sobre la prevalencia en las diversas regiones, se mantienen las altas prevalencias superiores al 40%, como Cajamarca, Junín, Amazonas y Ayacucho, y en algunos casos superiores al 80%, como Huánuco y La Libertad.

Cuadro 5. Cuadro comparativo de prevalencias regionales de distomatosis hepática en bovinos durante 2005 y datos recientes hasta el 2024

Región	Tasa regional % (2005)(a)	Tasa regional % (actuales)	Referencia
Lima	13,6	59,51	Silva *et al*., 2023
Ancash	54,3	NR	NR
La Libertad	45,9	86,8	Jara *et al*., 2018
Cajamarca	67,5	60	Torrel *et al*., 2023b
Junín	41,1	46,6-69,8	Briones *et al*., 2020
Arequipa	20,7	34,65	Ayaqui *et al*., 2024
Cusco	29,4	34,9	Chara *et al*., 2019
Ayacucho	39,8	47,6	Ticona *et al*., 2010
Huánuco	60,5	87,5	Zárate *et al*., 2023b
Lambayeque	16,3	22,77	Ramos *et al*., 2020
Apurimac	80,1	42,6-53,8	Tirado *et al*., 2022
Amazonas	45,4	59,5	Julon *et al*., 2020
Ica	23,2	18	Fracchia, 2020
Moquegua	37,9	3,76	Apaza, 2013
Puno	6,3	60,83	Calcina, 2015
Piura	5,1	64,91	Alva *et al*., 2020
Tumbes	61,5	63,2	Blanco López, 2020
Tacna	9,2	14,05	Condori *et al*., 2015
Huancavelica	37,7	64,22	Ayuque y Espinoza, 2019
Pasco	15,3	10	Paucar *et al*., 2010
San Martín	2,4	NR	NR
Nacional	**24,18**	NR	NR

NR= no reportado, (a) prevalencias año 2005
Fuente: Adaptado de Espinoza *et al*. (2010)

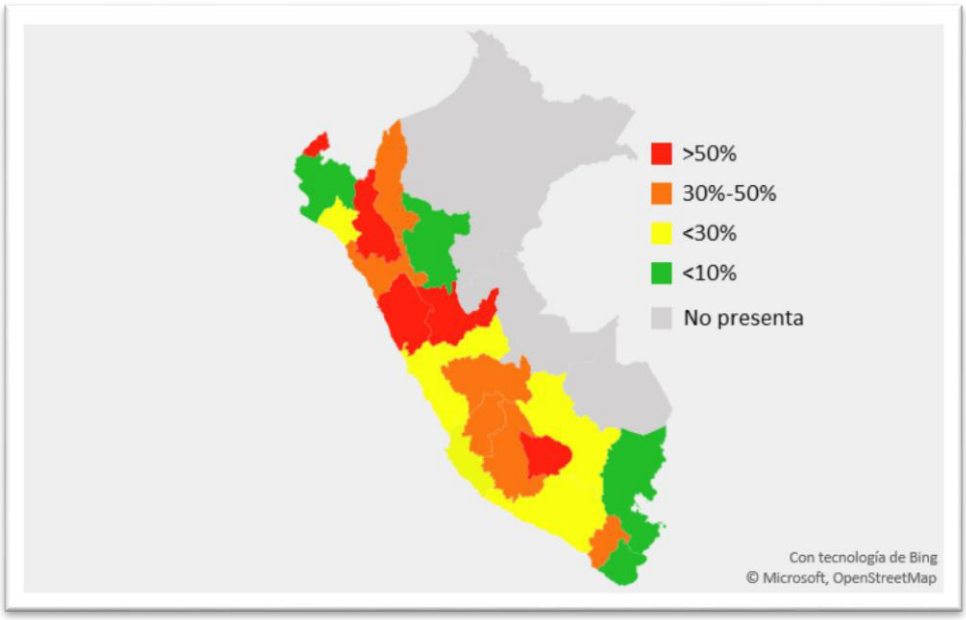

Figura 10. Prevalencias de *F. hepatica*, en las 21 de las 24 regiones del Perú
Fuente: Adaptado de Espinoza *et al*., 2010.

La variación de las prevalencias en las regiones peruanas, pueden estar relacionadas a los diversos factores agroecológicos, como son las lluvias, la temperatura, la altitud, los sistemas de crianza del ganado y el medio ambiente adecuado para el desarrollo del trematodo, y principalmente a la presencia del hospedero intermediario, para la transmisión exitosa de la infección (Ahmad *et al*., 2017). Esto indica que los promotores de la transmisión y los factores de riesgo de la enfermedad son muy complejos y en cierto modo hasta específicos de cada lugar y podrían resultar en variaciones importantes sobre la tendencia de la transmisión fomentadas por el cambio climático global (Fox *et al*., 2011).

En la provincia de Pataz, La Libertad, Jara *et al*. (2018) realizo un estudio de prevalencia en bovinos y ovinos en cinco distritos de Pataz, mediante serología (Western blot) y técnicas coprológicas (Kato-Katz cualitativo y Ritchie) como se indica en el cuadro 6. La prevalencia de *F. hepatica* de bovinos y ovinos mediante serología (Western blot) fue de 86,8% y 61,8%, mientras que a través de técnicas coprológicas (Kato-Katz cualitativo y Ritchie) las prevalencias fueron de 62,4% y 42,3% respectivamente, esta diferencia en los resultados es debido a la mayor sensibilidad de las pruebas serológicas con respecto a las pruebas coprológicas.

Los estudios actuales utilizan métodos serológicos que detectan y miden

anticuerpos de la enfermedad aguda y crónica. Pero también detectan anticuerpos de animales que presentaron la infección y los recién tratados, esto influye directamente en el aumento de la prevalencia (Ayaqui *et al*., 2024).

Cuadro 6. Prevalencia de *F. hepatica* en bovinos diagnosticado a través de la técnica serológica de Western blot y técnicas coproparasitológicas, en cinco distritos de la Provincia de Pataz, La Libertad, Perú (abril a octubre, 2015)

Distritos de la provincia de Pataz	Serología		Coprología	
	Muestras (n)	Positivos (%)	Muestras (n)	Positivos (%)
Buldibuyo	98	100,0	76	77,6
Chillia	39	51,3	51	60,8
Huaylillas	103	100,0	62	69,3
Taurija	39	56,4	36	41,7
Urpay	86	86,0	81	53,1
Total	365	86,8	306	62,4

Fuente: Jara *et al*., (2018). Técnicas: Serológica (Western blot) y coprológicas (Kato-Katz cualitativo y Ritchie)

4.2.1.3 Factores asociados a *F. hepatica*

El potencial biótico de la *F. hepatica* es inmenso. Iniciando de un solo huevo fértil, que dará paso a cientos de metacercarias infectantes que a través de acequias y canales de regadío contaminaran pastizales, plantas acuáticas, berros, lechugas, agua para consumo y finalmente infectar al ganado y al hombre (Carrada-Bravo, 2007)

Las formas adultas de *F. hepatica* son hermafroditas, una vez localizadas en los conductos biliares empiezan a producir huevos fértiles, que son transportados a través de la bilis al duodeno y liberados por las heces al exterior. La viabilidad de los huevos sería nula si caen en medios solidos secos como pisos de corrales o vías de acceso. Necesitan medios húmedos como acequias, corrientes lentas o campos de regadío, con condiciones óptimas de temperatura y humedad inician el proceso de incubación, eclosión y liberación del miracidio (Manrique y Cuadros, 2002).

Este potencial biótico de la *F. hepatica* radica en su proliferación, por cada miracidio se producen alrededor de 250 cercarias tolerantes a las sequias (Carrada-Bravo,

2005; Iturbe y Muñiz-Pareja, 2013). Otros autores estiman una producción total entre 500 a 1000 cercarias por cada miracidio (Cullen y Stalker, 2016).

Las cercarias liberadas al exterior se enquistan sobre medios solidos como hojas y tallos de las plantas o en las paredes de los canales de riego. También pueden flotar adheridas a burbujas de agua. Alrededor del 10% de metacercarias pueden estar flotando en el agua. Posteriormente es ingerida por el hospedero definitivo, donde se desenquista por acción de los jugos gástricos, intestinales, pancreáticos y secreción biliar, liberando así la metacercaria (Manrique y Cuadros, 2002).

Durante la infección por *F. hepatica*, las proteínas de excreción-secreción del parásito producen un efecto inmunosupresor e inmunomodulador sobre el sistema inmunológico del animal hospedero. Esto podría afectar capacidad de la respuesta inmune del hospedero definitivo frente a otras infecciones (Silva-Diaz *et al*., 2015).

4.2.1.4 Factores asociados al hospedero definitivo

El ganado ovino tiene mayor susceptibilidad a contraer distomatosis en comparación al ganado bovino, esto debido al habito alimenticio de los ovinos que consumen las pasturas hasta el borde del suelo además de tener un hígado más pequeño que no soporta altas cargas parasitarias. (Leguía, 1991). Los bovinos son más resistentes a la infección, esto estaría relacionado a la mayor cantidad y distribución de tejido conectivo en el parénquima hepático del hospedero. Esto actuaría como una barrera, atrapando fasciolas juveniles durante la migración por el parénquima, ayudando así a disminuir la carga parasitaria (Adamassu *et al*., 2015).

La condición corporal juega un papel importante en la susceptibilidad del hospedero definitivo a contraer la enfermedad. Los animales con una condición corporal deficiente tienen una mayor probabilidad de desarrollar la enfermedad en comparación con aquellos que tienen una condición corporal adecuada (Ahmad *et al.*, 2017)

En algunos estudios sobre prevalencia se evaluó además el factor sexo para determinar si este factor está asociado a la susceptibilidad para desarrollar la enfermedad, no encontrándose diferencia estadística significativa asociado al sexo (Flores *et al*., 2014;

Samamé *et al.,* 2016; Giraldo *et al.*, 2016; Ahmad *et al*., 2017; Bulla-Castañeda *et al*., 2022).

Los pequeños animales domésticos como cuyes y conejos, pueden padecer infecciones agudas frecuentes al ser alimentados con forrajes contaminados en zonas endémicas como Cajamarca y el Valle del Mantaro. Animales silvestres como venados, vizcachas, etc. pueden actuar como reservorios silvestres y contribuir a la contaminación del medio ambiente (Leguía, 1991; Leguía y Casas, 1999).

4.2.1.5 Factores asociados al hospedero intermediario

Las especies del género *Lymnaea* son reconocidos en el mundo como los únicos hospedadores intermediarios de todas las duelas hepáticas (Howell y Willians, 2020). Dentro de este género, *Lymnaea viatrix, L. columella, L. truncatula* y *L. neotropica* han sido identificados como los moluscos involucrados de la producción de metacercarias de *F. hepatica* en América Latina (Mas-Coma *et al*, 1999).

Los caracoles de este género juegan un rol importante en la transmisión de la enfermedad. Esto ha sido comprobado de forma natural y experimental en estos moluscos su situación de hospedero intermediario real de *F. hepatica* (Larrea *et al.*, 2007).

En el Perú existen diversas especies de *Lymnaeidae*, que varían en las diferentes regiones. En Lima se detectaron *L. viatrix* y *L. columella*, en la región Arequipa se encontró *L. diaphana* y en Huánuco se encontró *L. cousini* (Larrea *et al*., 2007). En Cajamarca se encontraron las especies de *L. viatrix* y *L. schirazensis* (Cabrera-Gonzáles *et al.*, 2024). En Cuzco se encontraron *L. viatrix* y *Pseudosuccinea columella* (Londoñe *et al*., 2009). Dentro de estas especies de moluscos, algunas demostraron no ser susceptibles a presentar la infección natural o experimental de estadios larvarios de *F. hepatica,* como es el caso de *L. diaphana* y *L. cousini* (Larrea *et al*., 2007)

Estos moluscos son hermafroditas, alcanzando un tamaño aproximado de 1 cm, posee una conchilla dextrógira (Figura 11) y habita en zonas acuícolas como charcos o canales de regadío. El huevo incuba de 2 a 3 semanas, para luego dar paso a un nuevo caracol joven, a partir de los 2 meses de vida empieza a producir huevos. Es por ello que en un medio ambiente optimo como la región quechua, puede llegar a producir hasta 2

nuevas generaciones por año. En el medio ambiente habitan con otros moluscos del género *Physa*, que poseen conchilla levógira, pero no actúan como hospederos intermediarios (Rojas, 1999).



Figura 11. Ejemplares *Lymnaeidae* (vista dorsal y ventral), recolectados en el distrito de Huanca, provincia de Caylloma, Arequipa (2018). Fuente: Chávez y Zumarán (2021).

Los caracoles de este género, se sitúan en acequias, charcos de agua y puquiales donde el movimiento de agua es lento. Comienzan a poner huevos cuando las temperaturas superan los 10°C y continuaran mientras estén por encima de este nivel (primavera y verano). La temperatura es un factor importante para la eclosión de los huevos: a 9°C eclosionan en un mes, en 17°C a 19°C eclosionan en 17 y 22 días y a 25°C eclosionan en 8 a 12 días. A las 3 semanas de edad, los caracoles comienzan a poner huevos y en una sola temporada pueden producir tres generaciones (Acha y Szyfres, 2003).

Los caracoles son infectados por miracidios a cualquier edad, pero son los de mayor tamaño los que producen mayor cantidad de cercarias. En condiciones climáticas adversas, como es la sequía, pueden entrar en el subsuelo húmedo para estivar o hibernar por largos períodos de hasta un año, deteniendo sus procesos metabólicos. Cuando mejoran las condiciones de humedad retornan al a superficie y reanudan su ciclo biológico (Leguía, 1991; Leguía y Casas, 1999).

La humedad en importante para el desarrollo de poblaciones de caracoles, en condiciones secas los caracoles pueden llegar a profundizar en el suelo hasta 3 metros y solo retornar a la superficie cuando la humedad aumenta (Manrique y Cuadros, 2002). La transmisión estacional de la enfermedad, está relacionada al acceso a fuentes de agua por las lluvias temporales, que son aprovechadas por los caracoles hospederos para colonizar y multiplicarse aceleradamente hasta que desaparecen estas fuentes, donde luego estivan o hibernan durante la temporada seca (Mas-Coma *et al*., 2018).

La densidad poblacional de hospederos intermediarios, aumenta en épocas lluviosas (febrero y marzo) y se reducen épocas secas (julio y agosto). Esto debido a que en épocas secas (invierno) los moluscos entran en hibernación por un periodo de 3 a 4 meses, hasta que los factores de humedad (lluvias) y temperatura mejoren (Cabrera-Gonzáles *et al*., 2023). Pueden sobrevivir tanto en condiciones de sequía como de frío, gracias a su habilidad para permanecer enterrados en el barro durante períodos prolongados, hasta que las condiciones ambientales mejoren (Beesley *et al*., 2018).

La propagación de los caracoles del género *Lymnaeidae* hacia nuevas zonas geográficas contribuye a la transmisión de la distomatosis en estas nuevas zonas. Esto podría estar relacionado al tránsito comercial de animales ungulados, que podrían transportarlos en el barro adherido a sus patas (Mas-Coma, 2005).

El potencial biótico de los moluscos del género *Lymnaea* es amplio, un solo caracol puede llegar a generar hasta 25,000 individuos nuevos, cada tres meses con clima y humedad adecuadas (Carrada-Bravo, 2007). Además de tener una alta capacidad de colonización y adaptación a las diferentes regiones y pisos altitudinales (Espinoza *et al*., 2010).

4.2.1.6 Factores asociados al medio ambiente

El parásito posee una gran capacidad de adaptación incluso en zonas con climas extremos, como son las regiones de gran altura. Este es el caso del Altiplano Norte de Bolivia sobre los 3,800 y 4,100 msnm, donde se ha demostrado que la altura no afecta el desarrollo de ninguna etapa del ciclo biológico del parásito, con ello no disminuye la capacidad de propagación de la enfermedad (Mas-Coma, 2005). El cambio climático en el mundo, influye en el aumento de temperaturas en zonas altoandinas. Esto es de utilidad

para los caracoles *Lymnaeidae*, dada su capacidad para colonizar nuevos hábitats, para poder desarrollarse en altitudes entre los 4000 a 4500 m.s.n.m. albergando formas larvarias de *F. hepatica* (Londoñe *et al*., 2009).

Existe un mayor riesgo de infección por *F. hepatica* en áreas afectadas por el cambio climático (Webb y Cabada, 2018). En muchas regiones se han visto variaciones de prevalencias con el paso de los años, esto se puede deber al cambio climático (aumento de lluvias y temperaturas promedio), deficientes estrategias de control y tratamiento, desarrollo de resistencias a fasciolicidas o la combinación de todos estos factores (Novobilský *et al*., 2014).

En el Perú, en las zonas andinas entre los 2,500 hasta los 4,200 m.s.n.m, los caracoles terminan su estivación y retornan a la superficie, con la llegada de las lluvias a fines de setiembre y reanudan su desarrollo y reproducción durante las estaciones de primavera y verano (octubre-marzo). En la época seca, en los meses de mayo a agosto, vuelven al subsuelo para estivar (Leguía, 1991; Leguía y Casas, 1999).

La fasciolasis puede presentarse en zonas endémicas humanas desde zonas a nivel del mar, como en zonas de gran altura, como el Altiplano boliviano y los valles interandinos de Bolivia, Ecuador, Venezuela y Perú. Por lo tanto, *F. hepatica* es el único parásito transmitido por hospederos intermediarios en un gran rango altitudinal (Mas-Coma, 2005).

Ayaqui *et al*. (2024), realizo un amplio estudio de prevalencia en varias provincias de Arequipa, cuyas localidades se encuentran situadas geográficamente en diferentes pisos altitudinales, con altas prevalencias de hasta 87,76%, en localidades situadas mayormente en altitudes entre los 2,000 y 3,800 msnm. Las menores prevalencias se encontraron en localidades a menos de los 1,000 msnm, cercanos a la costa, como se muestra en el cuadro 7.

Cuadro 7. Prevalencia de la fasciolosis de ganado bovino, según provincia y localidad, de la región Arequipa, año 2024

Provincia	Localidad	Prevalencia %	Altitud
Castilla 12,91%	Andagua	1,89	+ 3800
	Viraco	16,18	2000 a 3200
	Machaguay	55,10	2000 a 3200
	Orcopampa	5,64	+ 3800
	Pampacolca	1,43	2000 a 3200
Condesuyos 61,98%	Chuquibamba	87,76	2000 a 3200
	Iray	58,89	2000 a 3200
	Andaray	43,40	2000 a 3200
Caylloma 70,30%	Canocota	65,62	3200 a 3800
	Chivay	80,0	3200 a 3800
	Caporaque	78,95	3200 a 3800
	Ichupampa	86,05	3200 a 3800
	Achona	81,33	3200 a 3800
	Maca	79,07	3200 a 3800
	Cabanaconde	71,83	3200 a 3800
	Huambo	29,03	3200 a 3800
Arequipa 12,71%	Chiguata	10,29	2000 a 3200
	Piaca	20,0	2000 a 3200
	Pocsi	21,74	2000 a 3200
	Polobaya	68,92	2000 a 3200
	San José de Uzuña	50,0	+ de 3800
	Yarabamba	0,0	2000 a 3200
	La Cano	0,0	1000 a 2000
	La Joya	25,0	1000 a 2000
	San Camilo	4,22	1000 a 2000
	San Isidro	0,0	1000 a 2000
	Santa Rita	1,75	1000 a 2000
	Yuramayo	4,6	1000 a 2000
	Siguas	2,33	1000 a 2000
	Vitor	48,98	1000 a 2000
Camaná 3,57%	Ocoña	7, 89	0 a 1000
	Camaná	0,0	0 a 1000
	Quilca	0,0	0 a 1000
Islay 32,05%	Mollendo	82,14	0 a 1000
	La punta de bombón	4,0	0 a 1000

0-1,000 msnm (Valles de costa).	2,000-3,200 msnm (Valles interandinos).
1,000-2,000 msnm (Zonas de irrigaciones).	+ de 3,800 msnm (Sierra alta).
3,200-3,800 msnm (Sierra media).	

Fuente: Ayaqui *et al*. (2024).

Un factor importante en la epidemiologia de la distomatosis, son las temperaturas superiores a los 10°C e inferiores a los 30°C. Temperaturas más bajas o más altas a estos rangos no permitirán el desarrollo de huevos de *F. hepatica,* no se dará la reproducción de caracoles, con ello se impedirá el ciclo biológico del parásito, la producción de cercarias y con ello la aparición de metacercarias infectantes (Rojas, 1999; Acha y Scyfrez, 2003). En la selva de los departamentos de Madre de Dios, Ucayali y Loreto, la enfermedad está ausente o se presenta esporádicamente debido a las condiciones ecológicas y climáticas no son adecuadas para completar el ciclo biológico del parásito (Espinoza *et al*., 2010).

El cambio climático y la acción del hombre al crear accidentalmente nuevos hábitats, para el parásito y sus hospederos, están asociados a la transmisión de la enfermedad. Estos nuevos hábitats poseen mejores condiciones debido a la frecuencia de inundaciones, los cambios de temperatura y a la implementación de sistemas de riego artificiales (Siles-Lucas *et al*., 2020). Un ejemplo en particular se presenta en la zona de Asillo de la región Puno, creada en los años 70´s, con sistemas de riego artificial, donde rápidamente *F. hepatica* y los caracoles *Lymnaeidos* se adaptaron y propagaron en este nuevo hábitat, siendo actualmente una zona hiperendémica (Esteban *et al*., 2002).

El consumo de agua es un factor de riesgo. Las fuentes de agua provenientes de acequias, canales y ríos, aumentan la probabilidad de infección de metacercarias flotantes, en comparación con el agua proveniente de pozos subterráneos o agua potable (Ayaqui *et al*., 2024).

4.2.1.7 Otros factores

La presión de oxígeno en zonas de altura afecta a miracidio principalmente en su motilidad. En zonas andinas por encima de los 3,000 m.s.n.m. el miracidio disminuye su motilidad en la búsqueda del caracol hospedero, afectando su viabilidad debido a sus pocas reservas energéticas (Manrique y Cuadros, 2002).

El pastoreo de los animales que se realiza en la crianza del ganado de forma extensiva, predispone a diversas parasitosis, principalmente los que afectan al rumen e

hígado del ganado (Torrel *et al*., 2023). En los sistemas de crianza extensiva, los animales de mayor edad tienen más probabilidad a contraer la infección, debido a que ingieren más volumen de pasto y con mayor chance de ingerir pastos infectados con metacercarias (Silva *et al*., 2023) En zonas infestadas por metacercarias determinara los diversos grados de infección. En el verano por el aumento de lluvias habrá más zonas de pastoreo y mayor número de metacercarias. En cambio, en el invierno, en la época seca las zonas de pastoreo y agua se reducen, obligando a los animales a concentrarse en estos pequeños espacios, lo que se traducirá en infecciones agudas (Rojas, 1999).

El tipo de alimentación también influye en la presentación de la enfermedad, cuando se utiliza heno de alfalfa, ensilado de maíz y concentrado, eliminando el forraje verde de la ración diaria, disminuye enormemente la infección y reinfección de *F. hepatica*. Estos sistemas de alimentación son usados en producciones lecheras estabuladas de la campiña de Arequipa, donde se encuentran prevalencias de 0% de *F. hepatica* (Manrique y Cuadros, 2002).

La dosificación o tratamiento con fasciolicidas, también es un factor de riesgo. Las dosificaciones anuales aumentan el riesgo de infección, debido a que los animales siguen eliminando huevos durante ese periodo, contaminando los pastos y favoreciendo la transmisión. La dosificación trimestral, disminuye el riesgo de infección, porque elimina la fase aguda de le enfermedad entre tratamientos, manteniendo al ganado libre de la infección (Ayaqui *et al*., 2024).

4.3 Importancia económica de la distomatosis hepática

La ganadería desempeña un papel dinámico en la sociedad al ser una fuente vital de nutrición y contribuir al desarrollo socioeconómico. La carne y leche son importantes fuentes de proteínas, energía y micronutrientes para la población. A nivel mundial, se proyectan pérdidas significativas en la producción ganadera, estimadas en al menos 3,200 millones de dólares debido a la infección por trematodos hepáticos (Mehmood *et al.*, 2017).

Las enfermedades parasitarias causadas por helmintos resultan en pérdidas económicas anuales significativas en países de Europa, alcanzando los 1,800 millones de

euros. Estas pérdidas económicas totales se dividen en un 81%, por la disminución en la producción animal y los gastos asociados con los tratamientos (Charlier *et al*., 2020).

En Pakistán, se estima que, en la ganadería ovina y caprina, las pérdidas económicas, tanto directas como indirectas, ascienden a 36,000 y 177,000 dólares, respectivamente. Estas pérdidas se atribuyen al decomiso de hígados y al bajo rendimiento de carne (Ahmad *et al*., 2017).

En Brasil, se estima que la distomatosis bovina podría disminuir el rendimiento de carne del ganado en un 5.8%, equivalente a pérdidas de 35 dólares por animal (Mehmood *et al*., 2017). En Colombia las pérdidas anuales debido a distomatosis bovina se estiman en 12,483 millones de pesos colombianos (Correa *et al*., 2016).

En el Perú, según cifras del Ministerio de Agricultura y Riego (MIDAGRI, 2024), se estimó una población de vacunos de 5, 842, 527 animales, siendo los departamentos de mayor producción: Huánuco (23.02 %), Cajamarca (21.40 %), Puno (20.14 %), Lima (19.44 %), Cusco (11.26 %) y Ayacucho (10.42 %).

Las pérdidas económicas generadas por *F. hepatica* pueden ser directas, por muertes o decomisos de hígados en camales, e indirectas debidas a la baja producción de leche y carne (Espinoza *et al*., 2010). La industria pecuaria nacional se ve afectada en los índices de producción y productividad. En animales jóvenes produce una disminución en el incremento de peso de 20-50%. La producción de lana disminuye en un 30%, la producción de leche puede reducirse de 20 a 70%, desarrollando crías débiles en alpacas. Afecta además el ciclo reproductivo, disminuyendo la tasa de fertilidad, preñez y puede producir abortos por causa de la migración de fasciolas juveniles que pueden dañar el feto (Leguía, 1991).

Se estima una baja en la producción láctea del 15%, dentro del rebaño expuesto a la enfermedad (Howell *et al*., 2015). Además, se estima una reducción del 10% del peso de un animal infectado frente a uno sano (Ahmad *et al*., 2017). En la producción ovina,

las pérdidas en la producción y calidad de lana están en un rango del 20% y el 39% (Acha y Scyfrez, 2003). Las pérdidas directas debido a muertes o decomisos hepáticos son significativas, pero la mayor frecuencia de casos subclínicos hace que las pérdidas indirectas sean aún más importantes, aunque sea difícil cuantificarlas con precisión (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

En el Perú, el sector ganadero experimenta pérdidas anuales de alrededor de 50 millones de dólares debido al decomiso de hígados en los frigoríficos, al bajo rendimiento en la producción de carne y leche, así como a los costos asociados con el tratamiento de enfermedades (Espinoza *et al*., 2010). El decomiso de los hígados en los camales, vienen siendo usados para determinar la prevalencia global de la enfermedad en el frigorífico y las pérdidas económicas directas en el valor de los hígados (Ahmad *et al*., 2017).

Es de mayor importancia desarrollar métodos para evaluar con precisión el impacto económico de la *F. hepatica* en la ganadería para el futuro. Sería necesario realizar estas evaluaciones a nivel nacional, regional y en las explotaciones ganaderas específicas. Estos datos pueden ser utilizados por sectores tanto públicos como privados para implementar medidas preventivas y mejorar la eficiencia de la industria pecuaria (Beesley *et al*., 2018).

4.4 Manifestaciones clínicas

4.4.1 Distomatosis subaguda

En la fase subaguda de la distomatosis los animales consumen cantidades significativas de metacercarias, generalmente entre 500 y 1,500, pero en un período más prolongado en comparación con la fase aguda. Esta fase puede extenderse durante semanas, lo que permite una mayor supervivencia incluso en presencia de un daño hepático extenso (Pearson., 2020). En esta fase se la enfermedad se puede observar una hipertrofia hepática con tractos sanguinolentas en el parénquima además de encontrarse tanto fasciolas juveniles como adultas (Rojo-Vásquez *et al*., 2012)

4.4.2 Distomatosis aguda

La distomatosis aguda es una etapa crítica de la enfermedad que se manifiesta a las 2 a 6 semanas después de haber consumido un gran número de metacercarias de *F. hepatica,* generalmente más de 2,000, en un período de tiempo corto. Esta fase es particularmente común en ovejas se caracteriza por la aparición repentina de síntomas graves, como abdomen distendido y doloroso, anemia y muerte súbita (Pearson., 2020).

El diagnóstico de la distomatosis aguda solo se logra mediante necropsia. En el examen post-mortem se puede identificar daño hepático con adherencias en hígado, diafragma, pared abdominal y el intestino delgado con fasciolas juveniles en el parénquima hepático. Ocasionalmente se pueden encontrar fasciolas juveniles aberrantes en el páncreas, peritoneo, pulmones y el bazo (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

Durante la migración de fasciolas juveniles, se produce un daño en el parénquima hepático, causando una condición favorable para la proliferación de esporas de la *Clostridium novyi* tipo B, que produce una enfermedad hepatica aguda y mortal, conocida como “enfermedad negra”. Esta enfermedad puede afectar tanto a ovinos como ganado vacuno (Boray y Love, 2017).

4.4.3 Distomatosis crónica

La fascioliasis crónica se desarrolla como resultado de la ingestión de cantidades moderadas de metacercarias, generalmente entre 200 y 500, pero durante períodos de tiempo mucho más largos en comparación con la fase aguda (Pearson., 2020). En esta fase de la distomatosis el animal presenta disminución en la condición corporal, obstrucción biliar, colangitis y principalmente fibrosis hepática. otros órganos pueden también afectarse, como los ganglios linfáticos mesentéricos y periportales (Rojo-Vásquez *et al*., 2012). El parásito se encuentra alojado dentro del hospedero durante más de 4 a 6 meses, y los estadios adultos ya se pueden encontrar dentro de los conductos biliares provocando una inflamación prolongada, dando como resultado una hiperplasia biliar y fibrosis periductal (Alvarez *et al*., 2014).

En la etapa crónica los síntomas más comunes son debilidad, anemia progresiva, edema submandibular conocido como “mandíbula de botella” (figura 12), ascitis, pérdida del apetito con una disminución del peso corporal. El conjunto de síntomas está muy relacionada a la carga parasitaria de trematodos (Acha y Scyfrez, 2003).



Figura 12. Ternero con mandíbula de botella (Boray y Love, 2017)

4.4.4 Lesiones en el bovino

4.4.4.1 Lesiones macroscópicas

Macroscópicamente, se encuentran diversas lesiones en los hígados: conductos biliares agrandados, fibrosis del parénquima y conductos biliares, hiperplasia, calcificación en los conductos biliares, el parásito adulto y abscesos hepáticos (Alpízar *et al*., 2013).



Figura 13. Distomatosis aguda fatal: numerosas fasciolas inmaduras migrantes que causan degeneración grasa, hemorragia y fibrosis (Boray y Love, 2017)



Figura 14. Sección transversal del hígado de un becerro con fibrosis severa. Fasciolas adultas visibles en algunos conductos biliares (Boray y Love, 2017)

4.4.4.2 Lesiones histopatológicas

Microscópicamente presentan diversas lesiones: fibrosis de los conductos biliares y tejido hepático, hiperplasia de linfonodulos, presencia periductal de macrófagos y eosinófilos, parénquima hiper vascularizado y presencia de calcificación de conductos biliares (Alpízar *et al*., 2013)(Figura 15).

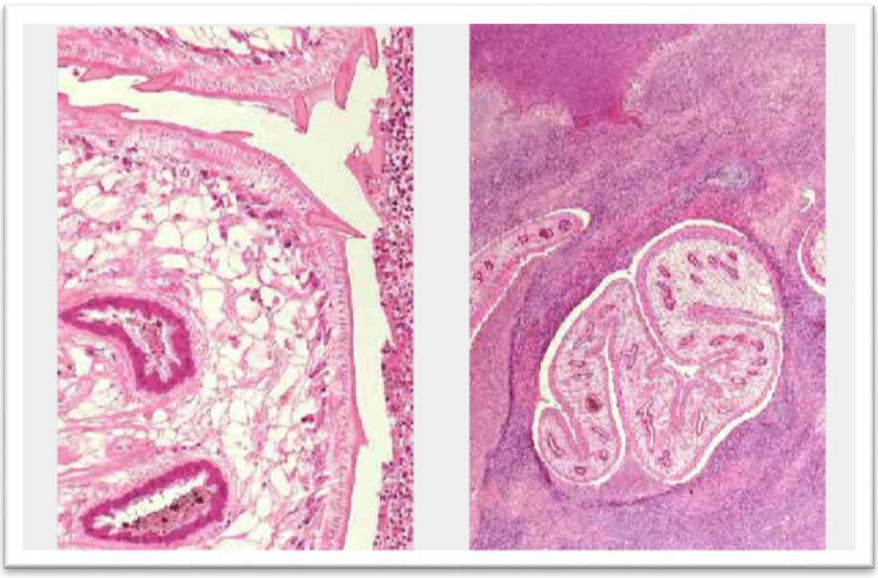

Figura 15. Izquierda: detalle de las espinas del tegumento de las fasciolas. Derecha.: corte histológico que muestra la presencia de una fasciola juvenil. (Carrada Bravo *et al*., 2005).

4.5 Diagnóstico

El diagnóstico de una infección por *F. hepatica,* no es un trabajo sencillo, muchas veces los signos clínicos son inespecíficos y resultan en un diagnóstico tardío de la enfermedad. El uso de pruebas de laboratorio es necesario para un diagnóstico temprano de la enfermedad y para el inicio de medidas terapéuticas y de control (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

Actualmente no existe un método diagnóstico veterinario estándar para la detección de distomatosis, por lo que usualmente se recurre al uso combinado de signos clínicos, historial de pastoreos, pruebas serológicas, coproantígenos, conteo de huevos y a los informes de decomisos de hígados en los centros de beneficio para confirmar la enfermedad por *F. hepatica* (Bosco *et al*., 2023). Es importante contar con pruebas diagnósticas para medir el nivel de infección y cuantificar el nivel de perdidas en la producción ganadera, para desarrollar estrategias de control de *F. hepatica*, para mejorar la rentabilidad de la industria pecuaria (Mazeri *et al*., 2016).

Cuadro 8. Esquema de los principales métodos diagnósticos utilizados en la detección de infección por *F. hepatica* en bovinos

Prueba	**Ventajas**	**Desventajas**	**Detección después de infección SPI**	**Distingue la infección actual de la pasada**
Detección de huevos al microscopio	Económico	Baja sensibilidad	A partir de las 8 SPI	Detecta infección patente
Detección de **anticuerpos** en suero		Reacción cruzada No mide carga parasitaria Costo del lector de ELISA	A partir de las 2 SPI	No
Detección de **anticuerpos** en leche	Puede estimar perdidas por infección/exposición al parasito	Reacción cruzada Costo del lector de ELISA		No
Detección de antígenos en suero	Correlación positiva con carga parasitaria	Solo detecta etapas migratorias en el hígado Costo del lector de ELISA	A partir de las 2 SPI	Detecta la infección actual
Detección de antígenos en heces		Costo del lector de ELISA	A partir de las 4 SPI	Detecta la infección patente
Detección ADN (PCR)	Alta sensibilidad y especificidad	Costo del termociclador		Detecta la infección patente

SPI: semanas post infecciόm

Fuente: Alvarez *et al*. (2014)

4.5.1 Diagnóstico clínico y post mortem

La enfermedad se confirma mediante la realización de necropsias o mediante el uso de hígados decomisados de los mataderos (Beesley *et al*., 2018). El examen post-mortem puede confirmar un daño hepático severo y la presencia de adherencias extensas

entre el hígado, la pared abdominal, el diafragma y el intestino delgado, junto con la presencia de trematodos inmaduros en el hígado (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

Las lesiones principales producidas por *F. hepatica,* se producen en el hígado del hospedero definitivo. Estas lesiones de pueden dividir en dos grupos: las lesiones producidas por fasciolas juveniles por la migración a través del parénquima hepático y las lesiones producidas por fasciolas adultas dentro de los conductos biliares (Cullen y Stalker, 2016).

Examen de bilis, el líquido es extraído directamente de la vesícula biliar para la detección de huevos de *F. hepatica*, mediante el uso de aguja y jeringa, luego es lavado y sedimentado con el mismo proceso de sedimentación de para muestra de heces. Esta técnica es muy sensible para la detección de la infección, con una sensibilidad de 93,4% (Rapsch *et al*., 2006).

4.5.2 Diagnóstico por técnicas coproparasitológicas

El diagnóstico parasitológico, es mediante conteo de huevos a través de métodos de sedimentación. Es el método clásico de diagnóstico de distomatosis detectando a través del microscopio la presencia de huevos de *F. hepatica.* Este proceso tiene que ser realizado por personal calificado para diferenciar con otros huevos de trematodos como *Paramphistomum* spp (Charlier *et al*., 2014). El diagnóstico se realiza por los métodos de flotación o sedimentación (Lopez-Villacis, 2017).

El conteo de huevos en heces (FEC) por sus siglas en inglés, es muy usado para diagnosticar la infección patente, además es usado para la prueba de reducción de conteo de huevos fecales (FECRT), usado para evaluar la eficacia al tratamiento con un fármaco fasciolicida. Sin embargo, tiene algunas desventajas, solo detecta infecciones patentes de 8 a 10 semanas posterior a la infección inicial. Puede resultar falsos positivos por huevos residuales que quedan en la bilis aun cuando el tratamiento fuera exitoso. Además, un mal conteo puede afectar el resultado de una prueba de eficacia (Fairweather *et al*., 2020). Es una herramienta muy útil en épocas que se pronostica infecciones crónicas, incluso superiores a los ELISA de anticuerpos, debido a su alta especificidad. Presenta algunos

inconvenientes, pues requiere mucho tiempo, puede ser costoso y en ocasiones subvalorado (Mazeri *et al*., 2016).

Existen diversas técnicas disponibles para llevar a cabo el recuento de huevos en heces (RHH) en bovinos y pequeños rumiantes. Por lo general, un RHH implica el pesaje de una muestra de heces recién recolectadas, seguido por la homogeneización de la muestra con una solución de flotación. Posteriormente, la suspensión fecal se filtra o se centrifuga para eliminar partículas grandes de desechos, no obstante resultados no publicados del APHA de UK, indican que la técnica de sedimentación es más sensible que la de flotación con sulfato de Zn (Sabatini *et al*., 2023).

4.5.2.1. Flotación

El método de McMaster modificado, implica diluir las muestras de heces (en gramos) en una solución de flotación compuesta por azúcar y sal, o sulfato de zinc con una densidad específica de 1.275. Este procedimiento se utiliza para detectar y contar los huevos por gramo de heces (HPG) de nematodos presentes en la muestra (Briones *et al*., 2020). El inconveniente con los métodos de flotación para recuperar huevos de trematodos es que pueden dañarlos por la alta concentración de la solución de sulfato de zinc y sea difícil su identificación (Hendrix y Robinson, 2022).

FLOTAC, un método copromicroscópico, para el diagnóstico de la infección, es más sensible y precisa. Ha resultado tener una sensibilidad de 1 hpg y puede ser usado en el diagnóstico de la infección en animales y humanos (Fairweather *et al*., 2020). Esta técnica se basa en la flotación centrifuga de una suspensión de muestras de heces, que permite preparar hasta 1 gr de heces para examinar en microscopio, para su análisis cualitativo y cuantitativo. Una desventaja es que requiere equipos especiales, costosos y mucha mano de obra (Cringoli *et al*., 2010).

Mini-FLOTAC, es una evolución razonable de la técnica FLOTAC, su diferencia radica en su sensibilidad analítica, mientras FLOTAC tiene una sensibilidad de 1 huevo por gramos de heces (HPG), Mini -FLOTAC tiene una sensibilidad de 5 HPG, al utilizar tamaño de muestra en sus cámaras 5 veces menor con respecto a FLOTAC. Posee una mayor sensibilidad en comparación a otras técnicas de conteo de huevos, y es de gran utilidad en el procesamiento de grandes muestras para un análisis rápido de laboratorio, para su aplicación a trabajos de campo (Cringoli *et al*., 2017).

4.5.2.2. Sedimentación

El método de diagnóstico más común de la distomatosis en rumiantes se realiza mediante el examen de heces (Sierra *et al*., 2017). Se basa en el recuento de huevos presentes en las heces, es una prueba rápida y barata, con la desventaja que solo diagnostica infecciones crónicas (Howell y Williams, 2020). La aparición y recuento de los huevos se da a las 8 a 10 semanas posterior a la infección de metacercarias, según la especie de hospedero definitivo (Beesley *et al*., 2018).

Este método de diagnóstico está basado en diluir las muestras de heces en agua y en esperar a que sedimente en determinado tiempo, repitiéndose el proceso varias veces hasta reducir la materia vegetal, para luego proceder al conteo de huevos (Calvani *et al*., 2018). Se usa comúnmente en la detección de huevos de trematodos, que son más pesados en comparación a los de otros parásitos y por su peso no flotan en todo momento (Hendrix y Robinson, 2022).

Técnica de sedimentación simple (McMaster modificado) de Conceição (2002), a diferencia de la técnica original, se redujo el tiempo se sedimentación a 10 min y reemplazo el agua de grifo por una solución detergente al 5%, muy convenientes en realizar un proceso más rápido y una mayor eliminación de detritus fecales para mejor observación de los huevos. Puede tener una sensibilidad baja cuando los huevos por gramo (HPG) son bajos, al aumentar la muestra se 10 a 30 gr, aumenta su sensibilidad hasta un 83.3%. Es una técnica sencilla adecuada a bajos niveles de huevos, que permite la cuantificación de huevos de *F. hepatica* y otros helmintos (Conceição *et al*., 2002).

Técnica de sedimentación de Dennis, es el método más usado en para el diagnóstico cuantitativo de huevos de *F. hepatica.* Está basado en la sedimentación de huevos de trematodos, que poseen mayor tamaño y peso, en comparación a huevos de nematodos que son más pequeños y ligeros. Según Barrientos (2013), se puede utilizar agua corriente o soluciones con alumbre y detergente. Esta técnica, es comúnmente utilizada en la detección de huevos *de F. hepatica*. Una desventaja es su baja sensibilidad en comparación con a otras pruebas, además de ofrecer un diagnóstico tardío de la infección, ya que la aparición de los huevos se da 12 semanas luego de la infección por metacercaria (Sierra *et al*., 2017).

Técnica de Dennis modificado, descarta el uso de colorantes, detergentes y centrifuga, elevando el peso de la muestra fecal a 25 gr. Se diluye la muestra en 200 ml de agua y se filtra en un embudo con gasa en un vaso de precipitados de 500 ml, y se completa con 300 ml de agua. Después de 20 minutos de reposo, se retira el sobrenadante y se vuelve a llenar de agua, se vuelve a repetir el proceso con tiempos de reposo de 15 y 10 minutos, hasta que el sobrenadante se aclare y se decanta. El sedimento se retira y se toma 0,5 ml y se añade 2 ml de agua, para colocar en placa Petri y llevarlo a microscopio. Esta prueba ha demostrado una sensibilidad de 73,2 % y una especificidad de 84,2%, siendo una prueba económica, sencilla y segura (Correa *et al*., 2016)

Técnica de sedimentación-flotación, usa la combinación de ambos métodos. Usa 4 gr de heces que son diluidos en 200 ml agua y filtrado 3 veces, luego del reposo el sedimento es recolectado en tubo y centrifugado, se retira el sobrenadante y se le añade al sedimento, cloruro de zinc de densidad 1.56 y se vuelve a centrifugar. Luego se añade cloruro se zinc hasta que aparece un material flotante que es recogido en lámina para llevarlo al microscopio. (Charlier *et al*., 2008).

Técnica de Ritchie-Frick (técnica formol-éter) modificada, que filtra y centrifuga las muestras de heces, para obtener un precipitado para su uso en el diagnóstico en el conteo de huevos de *F. hepatica* (Giraldo *et al.,* 2016).

Técnica de sedimentación espontanea en tubo (TSET), utiliza muestras de 4 gr de heces, diluidos en 10 ml de solución salina y se filtra en un vaso de 50 ml, luego se llena el vaso con solución salina y el filtrado, se tapa herméticamente para su reposo por 45 min. Se retira el sobrenadante y se coloca el sedimento en láminas porta objetos y llevados al microscopio (Maco *et al*., 2002).

Técnica de sedimentación rápida (TSR) de Lumbreras, este método se fundamenta en el mayor peso de los huevos que sedimentan rápidamente cuando están suspendidos en agua. La prueba tiene una sensibilidad de 98,5% y puede llegar hasta una especificidad del 100% (NTP; 2019). Tiene una mayor sensibilidad en comparación con TSET. Utiliza 4gr de heces diluido con agua filtrada en un tubo de 50 ml. Se tamiza con un colador en un vaso de 200 ml, se llena el vaso con agua y reposa por 30 min. Se retira 2/3 del sobrenadante y se vuelve a llenar de agua el vaso y se reposa. Este proceso se repite 3 a 5 veces por el mismo espacio de tiempo hasta que el sobrenadante quede limpio. El último

paso es retirar el sedimento, colocarlo en placa Petri y analizarlo bajo microscopio (Maco *et al*., 2002).

Técnica de cuatro tamices de Girão y Ueno (1985) modificada, es un método de sedimentación que utiliza tres tamices en lugar de cuatro, con aberturas de malla metálica de 175µm en la parte superior, 75 µm y 63 µm en la parte inferior. Se tamizan 50 gr de muestra sobre los tamices apilados, con agua a chorro. Luego se van retirando los tamices hasta quedar el más fino de 63 µm, el sedimento se coloca en un vaso de 150 ml y se completa con agua, después de 30 minutos se retira el sobrenadante y el sedimento se coloca en placas Petri con solución de azul de metileno como fondo de contraste, para ser llevado al microscopio. Este método muestra una alta sensibilidad y especificidad en la detección de huevos de *F. hepatica* (Manrique y Cuadros, 2002; Chávez y Zumarán, 2021).

Kato Kats, esta técnica de sedimentación cuantitativa, usada en humanos, permite cuantificar la carga parasitaria de la fasciolasis, mediante el conteo se huevos por gramos de heces (HPG). En el diagnóstico en humanos se realiza después de la prueba de TSR positiva, y antes de iniciar el tratamiento. Es útil en los casos confirmados, para hacer el seguimiento posterior al tratamiento (NTP, 2019).

FLUKEFINDER®, es una técnica coproscópica innovadora actual usada en el diagnóstico de infecciones patentes de *F. hepatica*, que permite el procesamiento de mayores volúmenes de heces con el uso del aparato FLUKEFINDER®. Este método está basado en tamizado diferencial primario, antes del proceso de sedimentación. Permite el uso de solo 2 gr de muestras de heces a diferencia de un método de sedimentación estándar que usa 10 gr. En la detección de huevos muestra un diagnóstico preciso, aun en bajas concentraciones de huevos en heces, ya que cada huevo es visible en el sedimento sin el uso de azul de metileno comúnmente usados en las técnicas de sedimentación, mostrando una sensibilidad y especificidad del 100% en ambos casos (Kahl *et al*., 2023).

La presencia de huevos en las heces es la mejor manera de determinar si un hospedero alberga trematodos. Sin embargo, los análisis coprológicos pueden tener un valor limitado en animales recién infectados. En la forma aguda de fasciolosis, las pruebas fecales pueden resultar negativas, al igual que en infecciones subagudas. Por otro lado, la

detección de huevos de trematodos en las heces de los animales afectados es un valioso método de diagnóstico en la fasciolosis crónica. En esta etapa, los parásitos adultos producen huevos que se excretan en las heces, por lo tanto, pueden ser fácilmente detectados en los análisis fecales (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

En el cuadro 9, se muestran algunas técnicas de sedimentación que se diferencian en el peso (gr) de muestras de heces que emplean en cada procedimiento.

Cuadro 9. Sensibilidad y especificidad de algunas técnicas de sedimentación con el peso en gramos de muestras de heces que usan cada una

Autor	Numero de bovinos	Heces (gr)	Sensibilidad %	Especificidad %	Técnica
Hapich y Boray 1969	23	3	39,8-42,3	NR	S
Andersen *et al*., 1999	92	5	66,7	100	S
Conceição *et al*., 2002	230	10	33,3	NR	S
Conceição *et al*., 2002	25	30	83,3	NR	S
Rapsch *et al*., 2006	203	10	69,0 (57,3-79,7)	98,3 (96,5-99,5)	S
Rapsch *et al*., 2006	8	10 x 2	86,1 (73,2-94,8)	97,7 (95,1-99,4)	S
Rapsch *et al*., 2006	256	10 x 3	91.9 (81,3-97,5)	100	S
Correa *et al*., 2016	180	25	73,2 (58,4-87,9)	84,2 (77,7-90,6)	S
Mazeri *et al* 2016	619	5	77,0-81,0	99,0	S
Charlier *et al*., 2008	100	4	43,0 (33,0-54,0)	100,0 (97,0-100,0)	S + F
Charlier *et al*., 2008	100	10	64,0 (53,0-74,0)	93,0 (87,0-97,0)	S + F

NR= no reportado. (gr)= gramos
Sedimentación: S. Sedimentación y flotación: S + F
Fuente: Elaboración propia

4.5.3 Diagnóstico por serología

En los animales vivos infectados por *F. hepatica* se evalúa la respuesta inmune frente al parásito, esto viene siendo usado mayormente para detectar una infección actual

o una exposición anterior. En las pruebas inmunodiagnósticas, se utilizan una variedad de antígenos como son los productos de excreción/secreción (ES), extractos crudos de fasciolas adultas, componentes de las capas del tegumento y, últimamente, proteínas recombinantes (Alvarez *et al*., 2014).

Las formas juveniles de *F. hepatica* empiezan a inducir una respuesta inmune humoral tempranamente posterior al inicio de la infección. Esta respuesta se inicia alrededor de la segunda semana posterior a la infección, pero puede variar dependiendo de la especie de hospedero definitivo. La respuesta entre diferentes especies de rumiantes varía cualitativamente, ya sea por infecciones naturales o experimentales (Ahumada *et al*., 2023).

Mediante las pruebas de ELISA se obtiene un diagnóstico temprano de la infección con la detección de anticuerpos anti-*F. hepatica* en leche, suero y heces. En rumiantes es característica la aparición temprana de anticuerpos a las 2 a 4 semanas posterior a la infección de metacercarias de *F. hepatica,* que luego seguirán incrementando hasta las 10 a 12 semanas (Novobliský *et al*., 2014). Los anticuerpos secretados en la leche, permiten el uso de pruebas de anticuerpos séricos adaptados para ser usados en muestras de leche individuales o de tanque a granel, en el monitoreo de la infección. Estas pruebas resultan ser más rápidas y económicas para medir la infección en establos lecheros (Beesley *et al*., 2018).

Las técnicas ELISA han mostrado una sensibilidad diagnóstica superior en comparación con los métodos coprológicos. El ensayo ELISA de coproantígeno identifica antígenos (ES) liberados por la *F. hepatica* adulta viva y la fase tardía inmadura en las heces. Se ha comprobado que el ensayo MM3-Copro ELISA detecta el 100% de los ovinos infectados con una fasciola y el 100% del ganado bovino infectado con dos fasciolas (Mezo *et al*., 2004)

Prueba de inmunoensayo Fas2-ELISA, esta prueba detecta la enfermedad por *F. hepatica*, basado en la captura de anticuerpos específicos circulantes de IgG. Utiliza el antígeno (ES) de fasciolas adultas conocida como Fas2, de conocida inmunogenicidad tanto en humanos como animales. Detecta la fase aguda y crónica de la enfermedad, con una sensibilidad y especificidad de 95% y 100%, respectivamente (NTP, 2019).

El ELISA de coproantígeno (cELISA) ha demostrado ser una prueba con alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de *F. hepatica* en el ganado (Mezo *et al*., 2004; Charlier *et al*., 2014). Este ELISA determina antígenos de *F. hepatica* presentes en las heces (coproantígenos) proporciona un indicativo preciso de la presencia del parásito en rebaños (Elliott *et al*., 2015). Los antígenos solo están presentes durante la vida de la infección, siendo un indicativo de la presencia de la infección. Es un método no invasivo y de fácil uso de los ganaderos. Viene siendo más usado el cELISA, no solo para el diagnóstico de la infección, sino también en las pruebas de eficacia o resistencia a fármacos (Fairweather *et al*., 2020).

Se basa en la detección de antígenos coprológicos (coproantigenos) por medio de la técnica ELISA y a la detección de antígenos (ES) por células epiteliales de *F. hepatica* juvenil y adulta (FhES) en leche (Lopez-Villasis *et al*., 2017). Los ensayos ELISA son métodos versátiles utilizados para detectar antígenos específicos en muestras de heces, así como anticuerpos en sueros individuales o combinados, e incluso en la leche. Durante la fase de migración de las etapas inmaduras de la infección en el huésped final, se produce la etapa más perjudicial de la enfermedad (Sabatini *et al*., 2020).

ELISA sandwich (FasciDIG), es una prueba inmunoenzimática tipo ELISA, que utiliza doble anticuerpo monoclonal (AcMo) ES78, en la captura de antígenos específicos de (ES) de *F. hepatica,* en humanos. Es una prueba que ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad (95 y 98%) respectivamente y puede detectar tanto la infección patente como la prepatente, en suero y heces (Espino *et al*., 2000; Godoy *et al*., 2010; Gonzáles *et al*., 2019).

Prueba de Inmunoblot o Western blot, esta prueba usada en humanos, permite medir la reacción de anticuerpos específicos presentes en el suero con relación a proteínas antigénicas de (ES) de *F. hepatica*. Posee una sensibilidad de 76% y una especificidad de 96% (NTP; 2019).

En corderos libres de la enfermedad se detectaron anticuerpos al haber sido alimentados con calostro de madres positivas a la enfermedad. El calostro puede

transmitir anticuerpos maternos de *F. hepatica,* que están presentes en los corderos hasta los 11 meses después del nacimiento. Por lo cual, no sería recomendable el diagnóstico serológico para animales muy jóvenes (Novobilský *et al*., 2014).

Rapsch *et al*. (2006), realizo un estudio para determinar los parámetros de diagnóstico de cuatro métodos: inspección del hígado, examen de bilis, análisis coprológico y una prueba ELISA. El examen coprológico mediante sedimentación estándar, uso muestras de heces de 10 gr, presentando una baja sensibilidad de 69%, mejorando su rendimiento cuando juntan tres muestras, aumentando el tamaño de la muestra hasta 30 gr, alcanzando una sensibilidad superior al 90%, demostrando que las pruebas coprológicas alcanzan rendimientos iguales o mayores con respecto a las otras pruebas diagnósticas como se muestra en el cuadro 10.

Cuadro 10. Sensibilidad y especificidad de diferentes procedimientos de prueba para diagnóstico de *F. hepatica* en bovinos

	SENSIBILIDAD (%)	**ESPECIFICIDAD (%)**
Sedimentación 10 gr x 1	69	98,3
Sedimentación 10 gr x 2	86,1	97,7
Sedimentación 10 gr x 3	89,6	97,8
Sedimentación 10 gr x 3	91,9	100(a)
Bilis post-mortem	93,4	100
Post-mortem	63,2	100
ELISA	91,7	93,7

a: especificidad fijada

Fuente: Rapsch *et al*. (2006)

4.5.4 Diagnóstico por análisis clínico

Los análisis de sangre muestran niveles elevados de glutamato deshidrogenasa (GLDH) y gamma glutamil transpeptidasa (GGT). Además, se observa una notable disminución en los niveles de albúmina (15 g/L) y un aumento en los niveles de globulina

(68 g/L). El incremento en los niveles de glutamato deshidrogenasa sugiere daño hepático debido a la migración de trematodos juveniles. Cuando los parásitos alcanzan los conductos biliares, la actividad de la enzima epitelial biliar GGT alcanza su punto máximo. El aumento en los niveles de estas dos enzimas, la GLDH y la GGT, sugiere la presentación de distomatosis aguda y subaguda/crónica, respectivamente (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

4.5.5 Diagnóstico molecular

Mediante esta nueva técnica de diagnóstico que emplea el ADN especifico de *F. hepatica* a partir de células desprendidas del tegumento de fasciolas juveniles y adultas como resultado de la acción humoral del animal hospedero, y luego a través de una reacción en cadena de la polimerasa (PCR), detecta el material celular del parásito excretado en las heces. Esta técnica ha demostrado detectar la infección tempranamente a las 2 a 3 semanas posterior a la infección (periodo prepatente), presentando mayor sensibilidad y especificidad con respecto a las pruebas de ELISA, por ello podría utilizarse en estudios epidemiológicos y pruebas de eficacia de fasciolicidas después del tratamiento (Martínez-Pérez *et al*., 2012).

Mediante PCR, se obtienen secuencias de nucleótidos a partir de los genes mitocondriales citocromo c oxidasa subunidad 1 (*cox1*) y el NADH deshidrogenasa subunidad 1 (*nad1*), los cuales están registrados en el banco de genes (Genbank) (Gomez-Puerta *et al*., 2019). Actualmente, en las bases de datos de Genebank se han descrito muchas secuencias, incluyendo 250 correspondientes a *F. hepatica,* 33 a *F. gigantica*, 4 a *F. magna.* Estas diferencias en los nucleótidos pueden convertirse en una herramienta útil para el diagnóstico específico del trematodo hepático en áreas donde coexisten *F. hepatica* y *F. gigantica*, así como para llevar a cabo estudios epidemiológicos (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

El cuadro 11, muestra la sensibilidad y especificidad de las diferentes técnicas de diagnóstico que se vienen utilizando en la distomatosis hepática.

Cuadro 11. Resumen sobre el rendimiento de algunas pruebas comúnmente usadas en el diagnóstico de *F. hepatica* en bovinos

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Comentarios
Recuento de huevos fecales (Sedimentación tradicional o Flukefinder)	43-65	90-100	La sensibilidad depende del recuento de huevos y el peso de las muestras usadas.
Serología	79-95	80-93	Puede detectar la enfermedad 2-4 semanas post-infección. Se mantiene positivo varias semanas después de la curación.
Detección de anticuerpos en leche	92	88	Individual
	96	80	Rebaño
Ensayo de inmunoadsorción enzimática de coproantigenos	40-98	92-94	Detecta la enfermedad 6-8 semanas post-infección. Vuelva a ser positivo 1-2 semanas post-tratamiento.
Diagnóstico post-mortem	63-93	100	La sensibilidad varía: más baja en la inspección del hígado. Mayor si el hígado es cortado en rodajas.

Fuente: Howell y Willians (2020)

4.6 Tratamiento

4.6.1 Antiparasitarios

Para el tratamiento de distomatosis hepática, existen en el mercado 7 productos comerciales fasciolicidas: Triclabendazol (TCBZ), Albendazol (ABZ), Oxiclosanida (OXZ), Clorsulón (CLOR), Nitroxinil (NTX), Rafoxanide (RFX) y Closantel (CLOS) (Fairweather *et al.*, 2020). Según su farmacología, estos compuestos son derivados de los benzimidazoles (ABZ y TCBZ), un fenol halogenado (NTX), tres salicilanilidas (CLOS, OXZ y RFX) y sulfonamida (CLOR) (Castro-Hermida *et al.*, 2021). Las dosis y vías de

administración se muestran en el cuadro 12 y su eficacia contra estadios de *F. hepatica* se muestra en el cuadro 13.

Cuadro 12. Eficacia comparativa de fármacos contra *F. hepatica*

		Dosis recomendada mg/kg		**Edad de Fasciola en semanas Eficacia ≥ 90%**	
Antihelmíntico	*Vía de administración*	*Ovino*	*Bovino*	*Ovino*	*Bovino*
NTX	SC	10	10	8	10
CLOS	Oral	7.5 – 10	NR	8 – 6	NR
	SC	NR	3	NR	> 12
OXZ	Oral	15	13 -16	12	> 14
RFX	Oral	7.5	7.5	6	12
	SC	NR	3	NR	12
ABZ	Oral	4.75	10	> 12	> 12
TCBZ	Oral	10	12	1	1
CLOR	Oral		7		8
	SC		2		> 12

SC. Subcutáneo *NR. No recomendado*

Fuente: Fairweather y Boray (1999).

Los fasciolicidas se pueden clasificar en tres grupos según su espectro de eficacia:

- Los que eliminan todos los estadios de *F. hepatica*. En esta categoría, el único fármaco disponible es el (TCBZ)
- Compuestos que eliminan estadios juveniles de 5 a 8 semanas de edad y adultos, como son: RFX, CLOS y NTX.
- Compuestos que eliminan solo fasciolas adultas, como ABZ, CLOR y OXZ (Forbes *et al*., 2014).

Cuadro 13. Espectro de eficacia a dosis recomendada contra *F. hepatica* en ovinos

	Edad de Fasciola en semanas												
Fármaco	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	12+
ABZ										50-70%		80-99%	
OXZ													
CLOR + IVM													
CLOR (oral)							90-99%						
NTX							50-90%			91-99%			
CLOS			23-73%		91%		91-95%			91-100%			
RFX				45-98%			85-99%			99-100%			
TCBZ			91-99%										

Fuente: Alvarez *et al*. (2021).

Antes de iniciar un tratamiento con fármacos, se deben tomar en cuenta algunos factores para mejorar la eficacia:

- Fármaco a usar y la forma de la enfermedad presente.
- El medicamento a elegir, sea individual o en combinación.
- Antecedentes de resistencia presente en el establo o criadero.
- Determinar la exposición del lugar al agente causal.
- El periodo mínimo de retiro del fármaco, en leche y carne (Bolaños *et al*., 2021).

En nuestro medio a lo largo del tiempo existen diversos estudios donde se ha evaluado la eficacia de diferentes fasciolicidas utilizados en bovinos. Así Rojas y Gamarra (2020), realizaron un estudio comparativo en un fundo de la Universidad Nacional de Cajamarca sobre la eficacia de NTX, CLOR, TCBZ y CLOS para el tratamiento de *F. hepatica.* La eficacia para NTX, CLOR y CLOS, fue del 100%, siendo muy eficaz al tratamiento frente al TCBZ, que tuvo una eficacia de 78.8%, representando una eficacia insuficiente al tratamiento (Cuadro 14).

Cuadro 14. Eficacia de cuatro principios activos fasciolicidas en el tratamiento contra *F. hepatica* en bovinos del fundo La Victoria-UNC, valle Cajamarca, 2019

Grupo experimental	**Animales**	**Sumatoria hpg**	**Sumatoria hpg**	**Eficacia**
	N°	**Dia cero**	**Dia 30**	**%**
TCBZ	15	52	11	78,80
CLOS	15	72	0	100
CLOR	15	61	0	100
NTX	15	61	0	100

Fuente: Rojas y Gamarra (2020).

Lamentablemente en nuestro país no se cumplen las recomendaciones que se dan para el uso de medicamentos a los animales y su tiempo de retiro, el tiempo que transcurre desde el momento que él animal recibe su última droga hasta que su carne o leche pueda ser utilizado por el hombre. Este tiempo de retiro se basa en los resultados de estudios de la eliminación de residuos del fármaco en productos derivados de animales tratados (carne y leche). Estos tiempos lamentablemente no están estandarizados en todos los países y varían en los diferentes sistemas de producción de acuerdo a sus normas internas (Castro-Hermida *et al*., 2021).

En Europa, países como Suiza y Alemania, el uso de fasciolicidas no está autorizado en vacas en producción y solo está restringido para vacas en seca y animales de reemplazo. En Suiza el tiempo de retiro del TCBZ y ABZ es de 12 y 5 días respectivamente, mientras que en Alemania es de 47 y 5 días (Knubben-Schweizer *et al*., 2015).

4.6.1.1 Triclabendazol

TCBZ es un derivado de la familia de los benzimidazoles (BZ), que actuaría, según todas las evidencias sobre las alfa y beta tubulinas, presentes en las células de *F. hepatica.* Afectando procesos vitales fundamentales como lo son la alimentación y metabolismo (Kelley *et al*., 2016). En su estructura química es diferente a los benzimidazoles carbamato, es un derivado halogenado que posee en su molécula un átomo de cloro (Botana, 2015).

Su nombre químico es 5-cloro-6-(2.3-diclorofenoxi)-2-metiltio-1H-benzemidazol, con un peso molecular de 359.6 Da y su fórmula es $C_{14}H_9Cl_3N_2OS$. Se absorbe rápidamente vía oral, y se metaboliza casi en su totalidad, encontrándose en el plasma sus metabolitos, TCBZ sulfóxido (TCBZ.SO) y TCBZ sulfona ($TCBZ.SO_2$). Se elimina mayormente a través de las heces, el restante por medio de la orina y leche (Sumano y Ocampo, 2006).

TCBZ es el fármaco más utilizado para el control de la distomatosis en rumiantes. Es muy eficaz contra los estadios inmaduros y adultos de *F. hepatica* (Olaechea, 2004).

Tanto el TCBZ y ABZ, ambos de la familia de benzimidazoles provocan serios daños degenerativos en los órganos reproductivos de *F. hepatica* (Fairweather y Boray, 1999).

TCBZ es el único fármaco que tiene una eficacia contra todas las etapas del ciclo biológico del parásito en el hospedero definitivo, que ha llevado a ser el fármaco de elección y a una dependencia excesiva del producto, y esto a la vez la presentación de resistencia al fármaco (Fairweather *et al.*, 2020).

Los posibles factores para la reducción de la eficacia de los fasciolicidas en general serían: a) venta de medicamentos sin receta, b) productos de baja calidad y c) inadecuada administración de fármacos (Ahmad y Elsharawy, 2017). Los mecanismos de resistencia al TCBZ, viene siendo estudiados y podrían centrarse en tres puntos: la unión a la tubulina, el metabolismo del fármaco y la alteración en la absorción del medicamento (Fairweather *et al*., 2020).

Estudios recientes en Cajamarca para determinar la biodisponibilidad farmacológica de distintos productos comerciales del principio activo de TCBZ, se determinó que muchos productos comerciales no son farmacológicamente bioequivalentes (Ortiz, *et al*., 2010).

Respecto a la resistencia al fármaco de la *F. hepatica,* un hecho real en Cajamarca, es la gran cantidad de productos comerciales a base de TCBZ, los que se ha abusado en su uso en los últimos años y cuya propiedad farmacológica no viene siendo vigiladas por las autoridades competentes del Ministerio de Agricultura (Ortiz, *et al*., 2010).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

No es muy claro aún, pero se cree que actúa como los demás BZS, actuando sobre los microtúbulos en *F. hepatica.* Es el único fármaco que actúa contra fasciolas juveniles y adultas. TCBZ no tiene acción frente a cestodos y nematodos, comúnmente se asocia con otros principios activos para el tratamiento de infecciones mixtas (Botana, 2015).

Indicaciones y dosis

Bovinos y ovinos: 10-15 mg / kg vía oral.

En animales de carne el tiempo de retiro recomendado es de 28 días para bovinos y 42 días para ovinos. Para animales productores de leche es de 7 días (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.2 Albendazol

ABZ pertenece a la familia de los BZs, posee una amplia actividad contra una variedad de parásitos internos. Es efectivo contra las formas adultas de *F. hepatica.* Es muy bien tolerado en los bovinos a dosis recomendadas. No presenta reacciones adversas en dosis 4.5 veces la dosis recomendada. Su uso está restringido para vacas en lactación y los primeros 45 días de gestación (Plumb, 2010). En bovinos elimina fasciolas juveniles desde el primer día de edad con dosis tres veces superiores a la dosis recomendada, indicando que mientras más jóvenes sean las fasciolas, se necesitan mayores dosis para eliminarlas. (Sumano y Ocampo, 2006).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

Los BZs actúan sobre la β-tubulina de *F. hepatica,* impidiendo la polimerización de esta, no permitiendo la formación de microtúbulos. Tiene una mayor afinidad por la tubulina del parásito con respecto a la del hospedador (Botana, 2015).

Indicaciones y dosis

Bovinos: 10 mg / kg vía oral, 45 mg / kg contra fasciolas inmaduras.

Ovinos: 7-15 mg / kg vía oral.

El tiempo de retiro en animales de carne es de 14 días y en leche de 3 días (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.3 Clorsulón

Este compuesto es una bencenosulfonamida. Su eficacia es solo contra las formas adultas del parásito. Es de rápida absorción y se encuentra mayormente en el torrente sanguíneo y en los eritrocitos (Botana, 2016). Su nombre químico es 4-amino-6-tricloroetenil-1,3-bencendisulfonamida. Después de administrado se une a proteínas plasmáticas en un 75% y el resto está unido a eritrocitos. Se une al trematodo a las 8-12 horas. Se metaboliza mínimamente, por lo que se elimina a través de la orina y leche en un tiempo de 4 días (Sumano y Ocampo, 2006).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

El fármaco actúa sobre fasciolas susceptibles, inhibiendo las enzimas fosfogliceromutasa y 3-fosfoglicerato cinasa afectando la vía glucolítica del parásito, perdiendo su principal fuente de energía provocando la muerte. Su administración por vía oral ha demostrado ser segura en bovinos y ovinos (Plumb, 2010).

Indicaciones y dosis

Bovinos y ovinos: 7 mg / kg por vía oral.

En caprinos, al parecer tienen una eficacia en eliminar el medicamento, lo que podría reducir el efecto del fármaco (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.4 Closantel

Es un compuesto ionóforo de la familia de las salicilanilidas. Ha demostrados una eficacia contra fasciolas adultas y juveniles de más de seis semanas y contra algunos nematodos. Se une a proteínas plasmáticas en un gran porcentaje, escasamente se encuentra en los tejidos (Botana, 2015).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

El mecanismo de acción radica en el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa del trematodo, produciendo un aumento de la permeabilidad de la membrana mitocondrial (Botana, 2015). Afecta gravemente el metabolismo del parásito, causando su muerte a los 2 o 3 días. Algunas fasciolas sobrevivientes, maduras e inmaduras, quedan atrofiadas imposibilitadas en sus funciones de crecimiento y reproducción (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.5 Rafoxanide

Otro compuesto perteneciente a las salicilanilidas, muy eficaz contra fasciolas adultas y contra fasciolas inmaduras mayores a 6 semanas. También tiene acción contra alguno nematodos gastrointestinales hematófagos. Se une casi completamente a proteínas plasmáticas (Junquera, 2021). Es una salicilanilida halogenada, introducida al mercado en 1969 y su fórmula química es $C_{19}H_{11}Cl_{212}NO_3$, con un peso molecular de 626 Da. Se elimina lentamente por la mucosa nasal, heces y orina. En ovinos tiene una vida media de 5 a 10 días (Sumano y Ocampo, 2006).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

Es conocido que impide el metabolismo energético del parásito, en la producción de fuentes de energía como ATP, ADP y otros. Además, acarrea cationes en la membrana, actuando en el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa de la mitocondria de Fasciola (Sumano y Ocampo, 2006).

Indicaciones y dosis

Bovinos: 7,5-10 mg / kg vía SC.

Ovinos: 3-7,5 mg / kg vïa SC.

No está recomendado su uso en animales productores de leche para consumo humano. En animales productores de carne, el tiempo de retiro es de 28 días (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.6 Oxiclozanida

Pertenece a la familia de las salicilanilidas, tiene una acción eficaz conta las duelas adultas, pero muy poca contra las inmaduras. Su uso actual en el mercado es escaso (Junquera, 2021).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

Al igual que todos los salicilanilidas actúa en el desacoplamiento de fosforilación oxidativa de la mitocondria del parásito. Produce en el parásito un aumento en el consumo de oxígeno, disminución del contenido de glucógeno y reducción de la síntesis de ATP (Fairweather y Boray, 1999).

Indicaciones y dosis

Tiene una eficacia solo contra fasciolas adultas, pero a dosis elevadas también puede ejercer acción contra fasciolas juveniles.
Bovinos: 10 mg / kg.
Ovinos: 15 mg / kg por vía oral.

El tiempo de retiro recomendad es de 28 días en animales de carne y 6 días en animales productores de leche (Sumano y Ocampo, 2006).

4.6.1.7 Nitroxinil

Es un fasciolicida creado en Inglaterra, el año 1960, usado para bovinos y ovinos de forma inyectable. Su nombre químico es 4-hidroxi-3-yodo-5-nitrobenzonitrilo y su fórmula es $C_7H_{31}N_2O_3$, con un peso molecular de 290 Da. Posee pH neutro, es soluble en agua y se caracteriza por ser estable (Sumano y Ocampo, 2006).

Es un fenol halogenado, análogo al hexoclorofeno. Es eficaz contra las formas adultas de *F hepatica,* contra formas juveniles mayores de 7 semanas, tiene cierta eficacia. El Nitroxinil se une a proteínas plasmáticas, por ello se encuentra mayormente en el plasma que en los tejidos (Junquera, 2021).

Mecanismo de acción (Cuadro 15)

Actúa como un desacoplante de la fosforilación oxidativa en la membrana mitocondrial del parásito (Junquera, 2021).

Indicaciones y dosis

Bovinos: 10 mg / kg vía SC.

Ovinos: 10 mg / kg vía SC, en casos agudos de 15-20 mg / kg vía SC.

En vacas lecheras en producción está contraindicado su uso. El tiempo recomendable de retiro es de 60 días (Sumano y Ocampo, 2006).

Cuadro 15. Fasciolicidas comercializados para su uso en rumiantes

Sustancia	**Grupo químico**	**Mecanismo de acción**
Albendazol (ABZ)	Benzimidazoles	Unión a β-tubulina y despolimerización de microtúbulos
Tricladendazol (TCBZ)		Unión a β-tubulina y despolimerización de microtúbulos Inhibición de actividad de Adenilato ciclasa
Nitroxinil (NTX)	Fenol halogenado	Desacoplamiento oxidativo de la fosforilasa en la membrana mitocondrial
Closantel (CLOS) Oxiclosanida (OXZ) Rafoxanide (RFX)	Salicilanilidas	Desacoplamiento oxidativo de la fosforilasa en la membrana mitocondrial
Clorsulón (CLOR)	Sulfonamida	Inhibición de las enzimas fosfoglicerato quinasa y fosfoglicerato mutasa implicadas en la glucólisis

Fuente: Castro-Hermida *et al*. (2021)

En el cuadro 16, se muestran las vías de administración, dosis y tiempos de retiro, tanto para carne y leche, de los distintos fasciolicidas actuales, en su mayoría no están recomendados para vacas en producción de leche.

Cuadro 16. Resumen de vías de administración, dosis y tiempo de retiro de los fasciolicidas

Fasciolicida		TCBZ	ABZ	NTX	CLOS	OXZ	RFX	CLOR
Vías de administración		Oral	Oral	SC	SC	Oral	Oral	Oral SC
Dosis mg/kg		12	10	10	3	13-16	7.5	7 2
Retiro Días	Carne	28	14	60	28	28	28	30
	Leche	NR	3	NR	NR	6	NR	NR

NR: No recomendado. Elaboración propia.

4.6.1.8 Nuevas combinaciones

Fosfatriclaben, es un nuevo compuesto fasciolicida experimental, un profármaco derivado del triclabendazol, altamente soluble en agua a diferencia de su precursor. En un estudio comparativo de eficacia en vacas lecheras, se evaluó en grupos separados a dosis única de fosfatriclaben (6mg/kg/IM), TCBZ (12mg/kg/VO) y CLOS al 5% (10mg/kg/SC). Se analizaron las muestras de heces los días -8,0,7,14 y28 antes y después del tratamiento para el recuento de huevos por sedimentación. Fosfatriclaben alcanzo una eficacia del 100% desde el día 7 al 28, alcanzando altos niveles de eficacia como TCBZ y CLOS (Cuadro 17). Este fármaco esta aún bajo pruebas bilógicas para determinar el verdadero potencial para el tratamiento de *F. hepatica* (Rojas-Campos *et al*., 2019).

Cuadro 17. Porcentaje en la reducción de huevos después del tratamiento de fosfatriclaben comparado con dos fasciolicidas comerciales para bovinos infectados con *F. hepatica*

Grupo n=6	Compuesto y vía de administración	Dosis Mg/kg	Días de muestreo de heces					
			-8	0	7	14	21	28
1	Fosfatriclaben	6						
	Promedio de huevos		94,83	113,17	0	0	0	0
	Eficacia %				100	100	100	100
2	TCBZ	12						
	Promedio de huevos		92,16	110,33	0,5	0	0	0
	Eficacia %				99,7	100	100	100
3	CLOR	10						
	Promedio de huevos		95,5	220,17	2,5	1,33	0,83	1,33
	Eficacia %				98,8	99,5	99,7	99,5

Fuente: Rojas-Campos *et al*. (2019)

Martínez-Valladares *et al*. (2014), evaluaron la eficacia de tres fasciolicidas en ovinos contra *F. hepatica,* de forma individual (TCBZ, ABZ, CLOR) y en combinación (ABZ + CLOR). La combinación de ABZ y CLOR a dosis completas, alcanzaron una eficacia de 98,2% en el día 30 posterior al tratamiento, donde ambos fármacos no respondieron al tratamiento de forma individual. Esto se debe al efecto sinérgico de ambas drogas que potencia su acción sobre el parásito, pero esto debería confirmarse también en otras especies (Cuadro 18).

Cuadro 18. Media aritmética de huevos por gramo (rango) después del tratamiento con tres diferentes fasciolicidas en ovinos, a dosis recomendada individual y dos combinaciones y sus correspondientes resultados FECRT a los 15 y 30 días pt.

FÁRMACO	N°	Día 0	Dia 15 pt	Día 30 pt	FECRT 15	FECRT 30
ABZ	13	62,5 (15-165)	73,5 (0-135)	105,0 (0-210))	-17,60%	-68,0%
TCBZ	13	47,7 (30-105)	1,3 (0-15)	1,3 (0-15)	97,06%	97,06%
CLOR	13	85,5 (15-210)	12,7 (0-90)	47,1 (0-240)	83,15%	44,91%
ABZ + CLOR	10	210,0 (30-420)	1,5 (0-15)	3 (0-30)	99,10%	98,20%
½ ABZ + ½ CLOR	9	90,0 (15-180)	75,0 (0-180)	100,0 (0-210)	16,7%	-11,11%

Fuente: Martínez-Valladares *et al*. (2014)

Fernández (2020), realizo un estudio para evaluar una combinación de RFX y ABZ para el control de *F. hepatica*, con vacunos provenientes de Chiclayo, en un centro de engorde de Lurín. La asociación de fármacos determino una eficacia de 94% al día 14 post-tratamiento y de 100% al día 30 post-tratamiento. El resultado de esta investigación demuestra el uso de fármacos asociados se presenta como nuevas alternativas terapéuticos ante el incremento de la resistencia parasitaria.

Existen combinaciones de fármacos, con la finalidad de mejorar la eficacia contra *F. hepatica*. Actúan con mayor eficacia contra más estadios en combinación, que de forma individual. Como es el caso de la combinación de NTX y CLOR, que actúan contra fasciolas mayores de 2 semanas (Boray y Love, 2017).

Zárate *et al*. (2023a), realizo un estudio en bovinos del Valle del Mantaro, Junín, para evaluar la eficacia de cinco principales fasciolicidas. Se dividió en dos grupos de estudio, el primero evaluó TCBZ, NTX y CLOS, el segundo TCBZ y combinaciones de RFX + ABZ y CLOR + IVM. La combinación RFN asociada a ABZ, un nuevo producto comercial (Ranide forte, TQC, Perú), demostró una mayor eficacia con 97,4% a los 30 días posteriores al tratamiento contra *F. hepatica*, presentándose como alternativa de tratamiento, donde TCBZ presenta un fracaso terapéutico (Cuadro 19).

Cuadro 19. Recuentos de huevos fecales (FEC) de *F. hepatica* registrados en los días 0, 15 y 30 después del tratamiento para ambos estudios. La eficacia se muestra como porcentaje de reducción del recuento de huevos fecales

Estudio	Fármaco	Día 0	Día 15		Día 30	
		FEC media	FEC media	Eficacia %	FEC media	Eficacia %
1	TCBZ	5,6	3,1	44,4	3,8	33,3
	NTX	1,75	0,13	92,9	0,31	82,1
	CLOS	5,13	0,13	97,6	0,25	95,1
2	TCBZ	11	13	-17,7	11,5	-4,6
	RFX + ABZ	12,55	1	92,1	0,3	97,4
	CLOR + IVM	8,8	0,1	98,8	1,8	80,1

TCBZ - Triclabendazol	NTX - Nitroxinil
RFX + ABZ – Rafoxanida y albendazol	CLOS - Closantel
CLOR + IVM – Clorsulón e ivermectina	

Fuente: Zárate *et al*. (2023a)

4.6.1.9 Vacunas

Desde la década de 1990, se han descrito muchas pruebas de vacunas conta *F. hepatica*, aunque muy pocas han sido probadas en rumiantes. Estas vacunas están basadas en antígenos nativos y recombinantes, la mayoría de ellas consisten en catepsinas provenientes del parásito adulto. Los niveles de protección son muy variables, dependiendo de la especie animal, el adyuvante y la molécula del parásito. Hasta el momento, no se han obtenido niveles óptimos y reproducibles de protección de una candidata a vacuna. La combinación de vacunas candidatas resulta más prometedora que el empleo de una molécula individual (Siles-Lucas *et al*., 2020).

El desarrollo de vacunas surge como una nueva alternativa inmunológica al tratamiento y control de la enfermedad, existen diversos ensayos experimentales basados en peptidasas y enzimas antioxidantes de los trematodos hepáticos adultos. En los ensayos preliminares se están empleando la exopeptidasa leucina aminopeptidasa (LAP) y tiorredoxina glutation reductasa (TGR) con resultados aún incipientes. Sin embargo, los resultados tienen que demostrar un nivel de eficacia en el control de la enfermedad para que su producción sea comercialmente viable en la industria farmacéutica (Carmona y Tort, 2017).

El empleo de estas proteínas para uso de futuras vacunas está basado en su fácil identificación, modificación y producción, además de actuar en el metabolismo del parásito, afectando la viabilidad del parásito que podría generar la respuesta inmune del hospedero (Rojo-Vásquez *et al*., 2012).

4.7 Control

En zonas endémicas los productores usan con frecuencia antihelmínticos. El objetivo terapéutico es eliminar el agente causal de la enfermedad y detener la liberación de huevos en heces, detener el contagio de los caracoles y la contaminación de pastos, limitando el contacto entre el parásito y su hospedero definitivo. Por ello la elección de un medicamento, se debe de hacer teniendo en cuenta la eficacia contra los diferentes estadios de la *F. hepatica* (Olaechea, 2004). En el tratamiento con fasciolicidas, se debe realizar de acuerdo al ciclo de vida y epidemiologia de *F. hepatica*, en cada región y, como primera medida de control de debería brindar la capacitación a los ganaderos sobre el uso adecuado de los medicamentos (Siles-Lucas *et al*., 2020).

El desarrollo de estrategias de control basados en datos sobre el aumento específico del parásito bajo las condiciones ambientales específicas, puede traer beneficiosos resultados reduciendo los costos de tratamientos y reducir las cargas parasitarias del ganado (Novobilský *et al*., 2014).

El uso de métodos diagnósticos tempranos adecuados para detectar la infección por *F. hepatica es* importante para el control y manejo de la enfermedad. Esto permite la aplicación oportuna de tratamientos antihelmínticos adecuados, además que también contribuye a prevenir el desarrollo de resistencia antiparasitaria en poblaciones animales (Fairweather *et al*., 2020). El uso de pruebas diagnósticas precisas es importante en la

detección de ganado infectado, implementación de estrategias de control de *F. hepatica* y el desarrollo de pruebas de evaluación de resistencia (Charlier *et al*., 2014).

Como otras medidas de control se incluyen, el drenaje de pasturas húmedas, determinar y cercar los hábitats de poblaciones de caracoles y el uso de molusquicidas. Aunque, esta última opción debe ser usada con precauciones, esto podría alterar la ecología y causar daños en el medio ambiente. Ninguna de estas medidas será suficiente para el control de la enfermedad, ya que en algunos lugares estas medidas no serán viables y en otras ocasiones, medioambientalmente inaceptables. De acuerdo a esto, el desarrollo una vacuna eficaz es de gran importancia (Siles-Lucas *et al*., 2020).

En la limpieza de canales de riego se están modificando las formas de los canales, en los cuales las orillas laterales tengan un ángulo amplio de 130°, a diferencia de los 90° usados comúnmente, esto es con el fin de que la luz solar llegue a las orillas y el fondo, la mayor parte del día, y tengan menores espacios de sombra donde se congregan los hospederos intermediarios. Estos caracoles, debido al fototropismo negativo, buscaran introducirse en el barro hasta que disminuya la luz solar, reduciendo así el tiempo de contacto con el agua y con los miracidios presentes, cortando el ciclo biológico de *F. hepatica* (Raunelli y Gonzales, 2009).

El uso de buenos ensilados en la alimentación de bovinos y ovinos reduce el riesgo de infección por *F. hepatica*, ya que el ensilaje realizado en condiciones anaeróbicas reduce la viabilidad de las metacercarias enquistadas en el pasto a dos semanas. En cambio, en un mal ensilaje en condiciones aeróbicas, las metacercarias permanecen viables por 10 semanas (John *et al*., 2020).

El control de la enfermedad se ve afectado por la falta de diagnósticos precisos de bajo costo en animales, el uso restringido de medicamentos en ganado lechero, la aparición de resistencia antihelmíntica a los fármacos y el cambio climático que altera la epidemiologia y transmisión de *F. hepatica* en las últimas décadas (Beesley *et al*., 2018).

Resistencia antihelmíntica

La baja eficacia de los fasciolicidas ocurre comúnmente como respuesta a continuos tratamientos de un mismo fármaco (o de familias idénticas) y la mala

administración con dosis incompletas con respecto al peso vivo del animal (subdosificaciones) (Chávez *et al*., 2012).

Con respecto a la resistencia a los fármacos del tratamiento contra *F. hepatica,* causa gran preocupación el TCBZ. Al ser el único fármaco que tiene una alta eficacia contra todos los estadios del parásito dentro del hospedero definitivo, esto ha llevado a una dependencia excesiva del medicamento en el tratamiento a elegir y con ello a la posible aparición de resistencia. Australia fue el primer escenario donde se informó por primera vez la aparición de resistencia al medicamento en ovejas y posiblemente evoluciono de forma espontánea en otros países (Fairweather *et al*., 2020). Esto se ve mejor detallado en el cuadro 20.

Cuadro 20. Reportes de resistencia a TCBZ en bovinos, ovinos y humanos

Año	**País o región**	**Ovino**	**Bovino**	**Humano**
1995	Australia	X		
1998	Escocia	X		
2000	Países Bajos	X	X	
2006	Gales	X		
2009	España	X		
2011	Irlanda	X		
2011	Argentina		X	
2012	Gales y Escocia	X		
2012	Escocia	X		
2012	Países Bajos			X
2012	Nueva Zelanda	X		
2013	Perú		X	
2014	Chile			X
2014	Australia		X	
2015	Australia		X	
2015	Irlanda del Norte	X		
2015	Turquía			X

Fuente: adaptado de Kelley *et al*. (2016)

En Chile, se informó por primera vez la presentación de resistencia al TCBZ en bovinos, el año 2015. Se determinó una baja eficacia en respuesta al tratamiento con dosis de 12 y 24 mg/kg de TCBZ respectivamente (Romero *et al*., 2019).

En Bolivia, en el departamento de La Paz, de determinó la resistencia de *F. hepatica* en rebaños de ovinos, a los tratamientos de ABZ y TCBZ, presentando una baja reducción en los niveles séricos de GGT y hpg durante el estudio, que luego se confirmarían con la posterior necropsia (Mamani y Condori, 2009). Igualmente, Chávez *et al*. (2012), determino la resistencia de *F. hepatica* en ganado bovino de la provincia de Jauja, Junín, frente al tratamiento de ABZ y TCBZ, encontrándose una eficacia nula para ABZ en la reducción de recuento de huevos (FECRT) y para TCBZ una insuficiente eficacia.

Martínez-Valladares *et al*. (2014), en un estudio en tres rebaños de ovinos con distomatosis en España, se evaluó el estado de resistencia de tres fasciolicidas de uso común: TCBZ, ABZ y CLOR. Presentando en un rebaño resistencia para ABZ y CLOR, mediante la prueba de reducción de recuento de huevos (FECRT), posterior al tratamiento.

Novobilský y Höglund (2015), reportó el primer caso de falla en el tratamiento de closantel contra *F. hepatica* en ganado de carne en Suecia. El estudio se realizó en tres rebaños de bovinos distintos infectados naturalmente de *F. hepatica*, administrando una combinación de CLOS e IVM con dosis de 20 mg/kg de pesos vivo. Posterior al tratamiento se evaluó mediante reducción de recuento de huevos (FECRT) y ELISA de coproantigenos, demostrando el fracaso al tratamiento en dos de los tres rebaños.

El uso de combinaciones de fármacos se pude utilizar como una estrategia para evitar o retrasar el desarrollo y diseminación de cepas resistentes contra antihelmínticos. Es útil cuando la enfermedad es resistente contra un fármaco de forma individual, pero mantiene su eficacia cuando se administra en combinaciones con otro fármaco debido a la acción sinérgica de ambos (Fairweathwe y Boray, 1999).

En los últimos años viene ganando fuerza la reutilización de antiguos antiparasitarios frente la aparición de resistencias a diversos fasciolicidas actuales. En este grupo de medicamentos antihelmínticos tenemos: tri-bendimidina, nitazoxanide y oxfendazol, que surgen como una alternativa hasta el descubrimiento de nuevos principios activos con acción fasciolicida (Fairweather *et al*., 2020).

En los últimos años se reporta una disminución de la eficacia de fármacos antihelmínticos en general, particularmente de fasciolicidas. Esto es probable en algunos factores a considerar como: a) la venta de productos sin receta médica, b) productos comerciales de baja calidad y c) un aumento en el uso inadecuado de productos por "recomendación", sin supervisión profesional (Ahmad *et al*., 2017).

4.8 Importancia en salud pública

4.8.1 Distomatosis en humanos

Hasta hace unos años atrás la fasciolasis humana se presentaba como casos esporádicos, ahora se reportan cada vez más casos en Europa, América y Oceanía (solo *F. hepatica)* y en África y Asia (*F. hepatica* y *F. gigantica*). se estima que a nivel mundial existen 2.4 millones de personas están infectadas distribuidos en más de 75 países (WHO, 2020). La mitad de los 2,4 millones de personas infectadas a nivel global residen en Bolivia, Ecuador y Perú. Los altiplanos andinos son las áreas principales donde la enfermedad es endémica, con una alta prevalencia de la infección entre las poblaciones indígenas (PAHO, 2024). En los países desarrollados, probablemente aumenten los casos esporádicos en humanos debido al tránsito de viajeros, exiliados y las recientes masivas migraciones (Caravedo y Cabada, 2020). Con el aumento de los casos en humanos, la fasciolasis humana ya no puede ser considerada únicamente como una enfermedad zoonótica secundaria, sino que se reconoce como una enfermedad parasitaria importante en el hombre (Mas-Coma *et al*., 1999).

Durante años de estudios sobre la distomatosis humana en América del Sur y Central, Europa, África y Asia, la clasificación de las situaciones epidemiológicas desarrollada por Mas-Coma *et al*, (1999) resulta todavía valido y útil.

Casos autóctonos

Aislados y no constantes. El hombre adquiere la infección en la zona que viven y está presente la distomatosis animal. Aparecen esporádicamente y sin constancia.

Casos importados

Individuos resultan positivos en zonas libre de la enfermedad (incluso para animales), que adquirieron la enfermedad en una zona donde se transmite el parásito.

Endémicas

En este grupo de pueden dividir en tres tipos según, las prevalencias humanas de la población total, determinado por diagnóstico coprológico.

- Hipoendémico: prevalencia menor al 1%; la intensidad media aritmética es inferior a 50 huevos por gramos de heces (hpg).
- Mesoendémico: prevalencias entre 1 y 10%. Los niños entre 5 y 15 años pueden presentar prevalencias más altas (holoendémicas). La intensidad media de la infección se encuentra en el rango de 50 a 300 hpg.
- Hiperendémico: prevalencias mayores al 10%. Los niños de 5 a 15 años suelen presentar prevalencias más altas (holoendémicas), Los humanos participan activamente en la transmisión por la eliminación de huevos. La higiene y saneamiento son carentes. La intensidad media de la infección supera los 300 hpg.

Epidémicos

Existen diferentes tipos de brotes en relación a la situación endémica /no endémica de la zona:

- Epidemias en áreas endémicas en animales, pero no en humanos: afecta algunos individuos que se infectan por la misma fuente de contaminación (berros u otras hortalizas cultivadas y comercializadas que son portadoras de metacercarias) son poco frecuentes.
- Epidemias en zonas endémicas para el hombre: un número importante de individuos puede estar afectado, esto relacionado a condiciones ambientales

favorables tanto al parásito como al caracol. Las epidemias se pueden dar en todos los tipos de zonas endémicas.

Las áreas endémicas de la fasciolasis están presentes en todo el mundo, pero algunas de las comunidades más afectadas se localizan en la región andina de América del Sur (PAHO, 2024). En Perú, las comunidades de las zonas alto andinas enfrentan un riesgo continuo de contraer fasciolasis, especialmente aquellas que residen en áreas mesoendémicas e hiperendémicas. (Esteban *et al*., 2002).

El TCBZ es el único fármaco recomendado para la prevención y tratamiento de la fasciolasis, y los países endémicos tienen la opción de obtenerlo a través de donaciones proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Desde 2007, la OPS/OMS ha implementado la distribución del medicamento TCBZ para controlar la fascioliasis humana en los altiplanos de Bolivia y Perú. En este programa, comunidades enteras reciben tratamiento gratuito a intervalos regulares (PAHO, 2024). La dosis recomendada es de 10 mg/kg para adultos y niños mayores de 6 años, una dosis diaria por dos días seguidos. Se recomienda administrar después de la ingesta de alimentos ricos en grasa, como es el caso de la leche entera (NTP; 2019).

4.8.2 Prevalencia en humanos

Las altas prevalencias en humanos parecen no estar relacionadas directamente con las prevalencias de animales de zonas endémicas, donde la distomatosis es un problema del sector veterinario (Mas-Coma, 2005). Cuando la enfermedad está presente en humanos, ya no se necesitan los reservorios animales para la propagación del parásito. En zonas endémicas principalmente, la alta prevalencia humana está asociada a los bajos recursos de saneamiento y a la eliminación de excretas al aire libre (Mas-Coma *et al*., 2019).

Desde el año 1963 hasta el 2005, se reportaron 1,701 casos de fasciolosis humana, de los cuales los casos agudos y crónicos fueron de 11% y 77.1% respectivamente. Los casos han tenido un incremento paulatino desde la década del 60 hasta los 90´s, a razón de 2.3 veces el número de infectados (Marcos *et al*., 2007). *F. hepatica* constituye un

importante problema en salud pública, especialmente en zonas endémicas, por estar relacionada a poblaciones de pobreza y pobreza extrema, donde la más afectada es la población infantil (MINSA, 2020). En comunidades aledañas a la provincia de Anta, en Cusco, la prevalencia en niños se estima entre 0 y 20% (Cabada *et al*., 2018). En el Perú, la enfermedad en humanos se ha reportado en 17 de los 24 departamentos (Espinoza, *et al*., 2010).

En el país, según datos del MINSA, se reportaron un total de 4,533 casos de fasciolosis en humanos, entre los años 2008-2018. Estos casos se reportaron en 22 de los 24 departamentos del Perú. Estos reportes se presentaron mayormente en Cajamarca (20.1%), Junín (19.4%), Pasco (18.5%), Cusco (11.6%) y Lima (10.6%), que representan el 80% a nivel nacional. En menores porcentajes se registraron en Ancash, Huancavelica, Piura, Puno y otros departamentos con menos del 1% de los casos reportados en el país (MINSA, 2020).

Los valles andinos de la provincia de Cajamarca son una zona hiperendémica de fasciolasis, encontrándose una alta prevalencia de 24,4%, con rangos de 6,7 al 47,7%. La población infantil es la más susceptible (32,0%), además de presentar muchos casos de multiparasitismo, relacionados a la infección de *F. hepatica*, encontrándose elevados niveles de coinfección con otras especies de helmintos y protozoos (Gonzales *et al*., 2011).

En la región Puno, en el Altiplano Norte Peruano, la comunidad de Asillo es una zona hiperendémica ubicada a 3910 msnm. La tasa de prevalencia media es de 24,3%, siendo la población infantil la más afectada, mayormente por multiparasitismo de *F. hepatica*, otros helmintos y protozoos (Esteban *et al*., 2002).

En la selva peruana, como Madre de Dios y Ucayali, no se tenía reporte de casos de *F. hepatica* en humanos. Sin embargo, se reportó los primeros casos en nativos de la zona del Manú en Madre de Dios (Cabada *et al*., 2016). No obstante, en esta nueva zona en particular, sería importante determinar la presencia de caracoles lymnaeidos en lugares cercanos demostrando el desarrollo viable de los diferentes estadios de *F. hepatica*, natural o experimentalmente, hasta la formación de metacercarias infectivas, para establecer el modo de transmisión en agua o vegetales (Mas-Coma *et al*., 2018).

En el periodo 2016-2019, se realizó un programa de vigilancia serológica en 13 regiones endémicas de la sierra peruana (cuadro 21), donde se analizaron registros epidemiológicos de las zoonosis parasitarias y resultados producto trabajos de vigilancia a través de pruebas de laboratorio para el reconocimiento de zoonosis parasitaria, realizados por el Laboratorio de Referencia Nacional de Zoonosis Parasitaria del Instituto Nacional de Salud (LRNZOP-INS) entre los años 2016 y 2019 empleando la prueba de ELISA-IgG y su posterior confirmación mediante Inmunoblot-IgG. Se determino que las más altas frecuencias para fasciolasis humana se presentaban en regiones como Puno (40,6%), Cajamarca (20%), Arequipa (15,4%) y Lima provincias con (13,1%) (Antitupa *et al*., 2023).

Cuadro 21. Seroprevalencia de *F. hepatica* en humanos en 13 regiones de la sierra del Perú, periodos 2016-2019

Departamento de procedencia	Fasciolasis positiva %
Lima provincias	13,1
Huánuco	8,6
Junín	5,5
Apurimac	5,9
Cusco	6,9
Ayacucho	6,2
Huancavelica	3,6
Cajamarca	20,0
Arequipa	15,4
Moquegua	0,0
Tacna	1,5
Puno	40,6
Cerro de Pasco	1,3
Total	7,9

Fuente: Antitupa *et al*. (2023)

4.8.3 Fuentes de transmisión

En la infección por fasciolasis humana, las fuentes de transmisión vienen siendo reevaluadas mundialmente, demostrando a) la existencia de fuentes no evaluadas anteriormente, b) que varían entre países y áreas locales, y c) que la infección ocurre a través de agua y alimentos o la combinación de ambas (Mas-Coma *et al*., 2018)

La fasciolasis es una trematodiasis transmitida por alimentos, causada por *F. hepatica,* también conocidos como "duelas". La infección ocurre cuando se ingieren, plantas acuáticas o semiacuáticas (como berros, alfalfa, lechuga y espinaca) crudas o mal cocidas y que tienen adheridas las formas infectivas del parásito en el tallo o las hojas (PAHO, 2024). En países andinos como Ecuador, Bolivia, Colombia y Perú, es tradicional el consumo de jugos y bebidas a base de hojas de plantas. En nuestro país, es una costumbre el consumo de “emolientes”, que son producidas en base a plantas medicinales como alfalfa y berros, y se supone que son para combatir “enfermedades del hígado” y otras enfermedades (Mas-Coma *et al*., 2018).

La enfermedad en humanos también se da en las ciudades, aunque esporádicamente al consumir vegetales contaminados adquiridos en un mercado no controlado, procedentes de zonas endémicas rurales. Esta transmisión mayormente se da en el hogar y raramente en hoteles y restaurantes. Sin embargo, no se descarta la probabilidad de infección durante excursiones y viajes a través de zonas endémicas (Mas-Coma *et al*., 2018).

Otra potencial fuente de transmisión es a través del agua contaminada con metacercarias flotantes en los canales de riego artificial. En la localidad de Asillo, zona hiperendémica del Altiplano Peruano, los habitantes no tienen costumbre de consumir plantas acuáticas, pero si recolectan agua para beber de los canales de riego con presencia de caracoles *Lymnaeidae*, dando lugar a zonas endémicas de fasciolasis humana (Esteban *et al*., 2002).

En zonas hiperendémicas, como el Valle del Mantaro y Cajamarca, es común ver mujeres y niños utilizando agua de ríos para su aseo y lavado de verduras, que están habitados por caracoles *Lymnaeidae* y ganado libre alrededor. En estas zonas adultos y niños, realizan actividades agrícolas y cuidado de animales, lo que los mantiene alejados del hogar largas horas, viéndose en la necesidad de consumir agua dulce y alimentarse de vegetales como berros, “chocho” y “tarwi”, aumentando su riesgo de infección (Mas-Coma *et al*., 2018).

4.8.4 Manifestaciones clínicas

Infección humana aguda

El inicio de la infección aguda se da con el consumo de metacercarias y su posterior desenquistamiento en el intestino delgado en su porción anterior, seguido de la migración hacia el hígado. Esta fase aguda, también llamada invasiva, puede durar entre tres a cinco meses; en algunos casos puede causar graves complicaciones en el paciente, produciendo abscesos o hematoma subcapsular, requiriendo cirugía o internamiento prolongado e incluso la muerte (Espinoza *et al*., 2010).

Los casos autóctonos de zonas endémicas pueden ser asintomáticos. En otros casos los síntomas más comunes cursan con pérdida de peso, dolor abdominal, fiebre prolongada, urticaria, anemia y eosinofilia marcada. Las lesiones en el hígado se presentan con hemorragias, hepatomegalia incluso ruptura hepática (Marcos *et al*., 2007).

Infección humana crónica

Los síntomas en la infección crónica se presentan con dolor abdominal, cólico biliar, dispepsia, vómitos, náuseas, urticaria e ictericia. Las lesiones a nivel hepático se presentan con abscesos, cirrosis, granuloma necrótico y tumores. A nivel biliar hay presencia de colangitis, coledocolitiasis, colecistitis y tumores (Marcos *et al*., 2007).

Cuadro 22. Fases de la fasciolasis humana

Aguda o invasiva	Crónica u obstructiva
Dura 2 a 4 meses	Dura 4 meses a varios años
Fiebre	Anorexia, obstrucción biliar
Dolor abdominal, náusea	Dolor abdominal
Hepatomegalia	Colecistitis, pancreatitis
Migración errática	Cirrosis
Eosinofilia mayor	Eosinofilia menor
Huevos en heces (negativo)	Huevos en heces (positivo)
Serología	Serología
Biopsia	Imagenología, endoscopia

Fuente: Garcia-Cuadros (2021).

V DISCUSIÓN

La distomatosis hepática es una enfermedad parasitaria zoonótica, que afecta al hígado de diferentes mamíferos produciendo grandes pérdidas económicas en la ganadería nacional especialmente a ovinos y vacunos (Leguía y Casas, 1999). Estas pérdidas son directas por el decomiso de los hígados en los camales o mataderos e indirectas por la disminución en la producción de carne, leche y lana, además de una baja eficiencia reproductiva. Las pérdidas anuales estimadas a nivel nacional fueron de 50 millones de dólares (Espinoza *et al*., 2010), sólo están basadas en el valor comercial de hígados decomisados, sin embargo, no considera otros aspectos como los bajos rendimientos en la producción animal, además de los costos de tratamiento y diagnóstico de la enfermedad (Charlier *et al*., 2020). Actualmente, no hay informes del impacto económico nacional de la enfermedad. Es importante desarrollar métodos para cuantificar y valorar las perdidas reales ocasionada por la distomatosis a nivel nacional y regional, para diseñar estrategias de control de le enfermedad y la mejora del rendimiento en la producción pecuaria (Beesley *et al*., 2018).

La distribución de la distomatosis hepática, incluye principalmente áreas templadas y zonas altas o valles interandinos, donde se encuentra el caracol del género *Lymnaea*; además la presencia de animales susceptibles e infectados y cuente con las condiciones climáticas ideales donde la temperatura pueda variar de 10 a menos de 30º C para el desarrollo del ciclo parasitario. Incluso antes del año 2000 se conocía que *F. hepatica* no sobrepasaba los 4000 msnm, sin embargo, con el calentamiento global se

llegó a demostrar la presencia de caracoles de la Fam Lymnaeidae hasta alturas de hasta 4,500 msnm. conteniendo formar larvarias de *F. hepatica* (Londoñe *et al*, 2009).

La variación de la prevalencia de *F. hepatica* en las regiones peruanas, pueden estar relacionadas a los diversos factores agroecológicos, como son las lluvias, la temperatura, la altitud, los sistemas de crianza del ganado y el medio ambiente adecuado para el desarrollo del trematodo, y principalmente a la presencia del hospedero intermediario, para la transmisión exitosa de la infección (Ahmad *et al*., 2017). Esto indica que los promotores de la transmisión y los factores de riesgo de la enfermedad son muy complejos y en cierto modo hasta específicos de cada lugar y podrían resultar en variaciones importantes sobre la tendencia de la transmisión fomentadas por el cambio climático global (Fox *et al*., 2011).

En el País, la distomatosis está distribuida en costa, sierra y en ceja de selva. En la sierra peruana, en la región quechua, es donde se presentan las mayores endemias (Rojas, 1993). Actualmente falta una actualización de la situación de la enfermedad en el país, los reportes oficiales son escasos y el más "reciente" informe nacional oficial del SENASA, data del año 2005, donde se reporta la presencia de la enfermedad en 21 de las 24 regiones del Perú (Espinoza *et al*., 2010). Estos datos se basan en los informes de decomisos de hígados infectados en los diferentes mataderos de las regiones, que nos dan un estimado de la prevalencia en un determinado lugar (cuadro 5) . Sin embargo, hay que tener en cuenta que las grandes ciudades de la costa como Lima, constituyen grandes centros de acopio de ganado bovino que vienen de diversas regiones endémicas como Junín, Cajamarca, entre otras y reportan altas prevalencias de la enfermedad, resultados que no serían exactos a los valores reales.

En la sierra peruana se reportan altas prevalencias de la enfermedad, diversos factores como la geografía, temperatura, humedad, altitud y el medio ambiente permiten el desarrollo de *F. hepatica* y principalmente a la gran adaptación a estas zonas del hospedero intermediario el caracol del género *Lymnaea*, para lograr con éxito la transmisión de la infección (Ahmad *et al*., 2017). También cabe resaltar la acción del hombre, al adaptar nuevas zonas ganaderas y agrícolas con riego artificial, aumentan los espacios para el desarrollo del trematodo (Siles-Lucas *et al*., 2020). Siendo la sierra

peruana una importante zona ganadera, constituida principalmente por pequeños ganaderos que actúan directamente en la propagación de la enfermedad, mediante el transito comercial del ganado no supervisado a las diversas ferias ganaderas que se dan en toda la sierra peruana. Las principales ferias ganaderas como Cajamarca, Huancayo y Chiclayo, acopian ganado de localidades y regiones aledañas, aumentando el riesgo de infección y reinfección de la enfermedad.

El diagnóstico de la enfermedad en el ganado no es sencillo, los signos clínicos no son específicos y cursan con otras enfermedades. Existen diversas pruebas diagnósticas en la detección de *F. hepatica*, que varían en sensibilidad y especificidad (cuadros 8 y 10). Los exámenes coprológicos utilizados para detectar la presencia de la enfermedad, mediante la observación de huevos de *F. hepatica*, son las más usadas en campo por su fácil implemento y bajo costo. Así también, el incremento de la cantidad de muestras de heces usadas, mejora sustancialmente la sensibilidad de la prueba (Cuadro 9) sin embargo, nos dan un diagnóstico tardío de la enfermedad (8-10 semanas) y el daño hepático puede ser severo (Fairweather *et al*., 2020). Las pruebas de ELISA, para detección de antígenos en heces y suero, dan un diagnóstico temprano de la enfermedad (2 semanas), lamentablemente son más costosas. Estas pruebas ayudan en el diagnóstico y en la implementación de medidas terapéuticas apropiadas.

Existen otras pruebas innovadoras más recientes, como Mini-FLOTAC y FLUKEFINDER, más sensibles que los métodos tradicionales de sedimentación que permiten procesar mayor cantidad de muestras con mucha precisión en el diagnóstico de la infección por *F. hepatica* (Cringoli *et al*., 2017; Kahl *et al*., 2023), que serían de gran utilidad en el monitoreo de la enfermedad en zonas endémicas y en los estudios de eficacia de fármacos. Una gran limitante para los pequeños ganaderos en gran mayoría de la sierra peruana, para acceder a estas pruebas de diagnóstico sería los costos y falta de conocimiento. Es necesario realizar programas de monitoreo y vigilancia diagnóstica de la enfermedad por parte de entidades del Estado, como el SENASA, para conocer el estado situacional actual, con el fin de desarrollar estrategias de control y tratamiento de la enfermedad.

En el tratamiento de la distomatosis debe ser integrado, no enfatizando sólo en el hospedero definitivo, sino también sobre el hospedero intermediario, aplicando medidas de control tratando de disminuir su efecto. Este control debe realizarse de acuerdo a la

epidemiologia de *F. hepatica*, en cada región, y como primera medida se debería brindar capacitación a los ganaderos, técnicos agropecuarios, etc. sobre el uso adecuado de los medicamentos (Siles-Lucas *et al*., 2020). En zonas endémicas los productores usan con frecuencia antihelmínticos, a veces sin ningún criterio, lo que es muy probable que generará una baja efectividad de la misma. Se debe tratar de usar de forma eficiente los medicamentos que tenemos en la actualidad como son TCBZ, CLOR, ABZ, CLOS, RFX y, NTX.

TCBZ, es el fármaco de elección en el tratamiento contra *F. hepatica* tanto en animales como en humanos, al ser el único que actúa contra fasciolas juveniles como adultas, logrando una excesiva dependencia al medicamento que en los últimos años ha presentado una baja eficacia o resistencia (Fairweather *et al*., 2020). Esto debido a muchos factores: el uso del mismo fármaco en los tratamientos, dosis menores a la dosis recomendada, carencia de cronogramas de desparasitación. Causa preocupación en zonas hiperendémicas como Cajamarca y el Valle del Mantaro, el uso excesivo de TCBZ como fármaco de elección en el tratamiento contra *F. hepatica*, muchas veces sin respetar los tiempos de retiro del medicamento para la eliminación de residuos del fármaco en carne y leche (Castro-Hermida *et al*., 2021), como son el TCBZ.SO y TCBZ.SO_2, puedan estar presentes en la leche (Sumano y Ocampo, 2006) y en sus productos derivados como el queso, puedan constituir un riesgo en salud pública.

Existen en el mercado una gran variedad de productos con el principio activo de TCBZ, lamentablemente no existe un control de calidad de las nuevas formulaciones orales basadas en TCBZ (Ortíz *et al*., 2011). Otros fasciolicidas como ABZ, NTX, RFX, CLOS, CLOR y OXZ, actúan solo contra fasciolas adultas y algunos contra fasciolas inmaduras, pueden ser usados como tratamientos alternativos cuando un fármaco presenta una baja eficacia. Existen combinaciones de productos que son efectivos contra más estadios en combinación que por sí solos, como NTX + CLOR. Sin embargo, su uso debe ser controlado, solo si es necesario, para no favorecer la resistencia múltiple (OPS, 2023).

En salud pública, causa preocupación el incremento de casos en humanos en las últimas décadas (Marcos *et al*., 2007). Según publicaciones del MINSA (2020), 4,533 casos de fasciolosis en humanos fueron reportaron entre el 2008 al 2018, en 22 de los 24 departamentos del Perú. Principalmente en Cajamarca (20.1%), Junín (19.4%), Pasco (18.5%), Cusco (11.6%) y Lima (10.6%), que representan el 80% a nivel nacional. Así

también, se ha reportado el fracaso el tratamiento de humanos en una dosis única de triclabendazole (Terashima y Marcos, 2016).

De acuerdo a los puntos discutidos, la distomatosis hepática representa un gran desafío al sector ganadero nacional, con una alta prevalencia tanto en animales como en humanos, en algunas regiones del Perú. En la lucha contra esta enfermedad, se necesita un trabajo multidisciplinario, tanto del sector privado como del sector público, en el desarrollo de estrategias enfocadas en el control, prevención y educación sanitaria.

VI CONCLUSIONES

1. Perú presenta una variedad de hospederos definitivos, buenas condiciones climáticas, facilitando la adaptación del hospedero intermediario y desarrollo de *F. hepatica*. en 21 de las 24 regiones del país.

2. Las pruebas coprológicas y análisis post-mortem constituyen las técnicas más usadas en diagnóstico de la enfermedad. Recientemente, se viene incrementando el uso de pruebas inmunológicas para estudios epidemiológicos.

3. Las drogas más usadas en el tratamiento son: triclabendazol, albendazol, nitroxinil, rafoxanide, closantel y clorsulón, tanto para formas adultas, como inmaduras. Ante el incremento de la baja eficacia se emplean combinaciones de drogas.

VII REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ***Admassu B, Shite A, Kinfe G. 2015.*** A review on bovine fasciolosis. Europ J Biol Sci 7(3): 139-146. doi: 10.5829/idosi.ejbs.2015.7.03.9558.
2. ***Acha P, Szyfres B. 2003.*** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3ra Ed. Washington, Estados Unidos. OPS. 413p**.**
3. ***Ahmad M, Khan M, Sajid M, Muhammad G, Qudoos A, Rizwan H. 2017.*** Prevalence, economic analysis and chemotherapeutic control of small ruminant fasciolosis in the Sargodha district of Punjab, Pakistan. Vet Ital. 2017 Mar 31;53(1):47-53. doi: 10.12834/VetIt.114.316.6
4. ***Ahmad AM, Elsharawy NT. 2018.*** Condemned meat and offal from different slaughtered animals at two different environments. J Food Microbiol Saf Hyg 3:1. doi: 10.4172/2476-2059.1000133.
5. ***Ahumada M, Godino A, Guasconi L, Deheza C, Amaranto M, Pruzzo CI, Vitulli-Moya G, Chiapello L, Carrizo ME, Barra JL, Cervi L. 2023.*** Detección de anticuerpos contra la proteína tipo Kunitz en ovejas infectadas experimentalmente por *Fasciola hepatica* mediante ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA). Int J Vet Sci Med; 11(1):126-137. doi: 10.1080/23144599.2023.2273678.
6. ***Alpízar C, Bianque de Oliveira J, Jiménez A, Hernández J, Berrocal A, Romero J. 2013.*** *Fasciola hepatica* en ganado bovino de carne en Siquirres y lesiones anatomo-histopatológicas de hígados bovinos decomisados en mataderos de Costa Rica. Agron Costarric 37: 7-16.
7. ***Alva RM, Leiva JC, Acuña GY. 2020.*** Prevalencia y factores relacionados a la presentación de *Fasciola hepatica* en bovinos de Huancabamba, Piura, Perú. Peruvian Agricultural Research, 2(2). doi.org/10.51431/par.v2i2.641

8. ***Alvarez CA, Jex AR, Gasser RB, Scheerlinck J. 2014.*** Techniques for the Diagnosis of Fasciola Infections in Animals. Advances in Parásitology, 65–107. doi:10.1016/b978-0-12-800182-0.00002-7

9. ***Alvarez LI, Lanusse CE, Williams DJ, Fairweather I, Hodgkinson JE. 2021.*** Flukicidal drugs: Pharmaco-therapeutics and drug resistance. Fasciolosis, 2. doi.org/10.1079/9781789246162.0000

10. ***Andrews SJ, Cwiklinski K, Pius J. 2021.*** The Discovery of *Fasciola hepatica* and its life cycle. En: Pius J, ed. Fasciolosis. 2ª ed. Oxfordshire: CABI. p. 1-22.

11. ***Antitupa I, Vargas N, Mayo J, Estares L, Quispe W, Sánchez E, Solis G. 2023.*** Vigilancia serológica de la zoonosis parasitaria en 13 regiones de la sierra del Perú: Periodo 2016-2019. Rev Peru Med Exp Salud Pública, 40(2), 189-199. doi.org/10.17843/rpmesp.2023.402.12472

12. ***Arias-Pacheco C, Lucas J, Rodriguez 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 Prod. DOI: 10.1007/s11250-020-02211-y

13. ***Apaza L. 2013.*** Pérdidas económicas por decomiso de vísceras de animales beneficiados en el camal municipal y ferias semanales de la provincia de Ilo, Región Moquegua, periodo 2005-2012. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia. Tacna: Univ. Nac. Jorge Basadre Grohmann. 90 p.

14. ***Ashrafi K, Bargues MD, O'Neill S, Mas-Coma S. 2014.*** Fascioliasis: a worldwide parasitic disease of importance in travel medicine. Travel Med Infect Dis 12(6 Pt A): 636-649. doi: 10.1016/j.tmaid.2014.09.006

15. ***Atalabi TE, Lawal OT. 2022***. Fascioliasis: A foodborne disease of veterinary and zoonotic importance. En: Bacha U, ed. Rural Health. Londres: IntechOpen. 17 p.

16. ***Ayaqui R, Ruelas-Llerena N, Ticona J, Zamata-Ramos M, Condo R, Ancco-Valdivia F. 2024.*** Prevalencia y factor de riesgo en fasciolosis bovina. Rev. Vet.; 35(1): 29-37. doi.org/10.30972/vet.3517476

17. ***Ayuque Y, Espinoza A. 2019.*** Pérdidas económicas por decomiso de vísceras rojas y verdes de animales beneficiados en el camal municipal de Huancavelica. Tesis de Ingeniero Zootecnista. Huancavelica: Univ Nac Huancavelica. 83 p.

18. ***Bargues MD, Malandrini JB. Artigas P, Soria CC, Velásquez JN, Carnevale S, Mateo L, et al. 2016.*** Human fascioliasis endemic areas in Argentina: multigene characterisation of the lymnaeid vectors and climatic-enviro-nmental assessment of

the transmission pattern. Parasites Vectors 9: 306. doi: 10.1186/s13071-016-1589-z

19. ***Barrientos E. 2013.*** Técnicas para el diagnóstico de endoparásitos de importancia veterinaria. Universidad de la Salle. Bogotá. 179 p.

20. ***Beesley NJ, Caminade C, Charlier J, Flynn RJ, Hodgkinson JE, Martinez-Moreno A, Martinez-Valladares M, Perez J, Rinaldi L, Williams DJL. 2018.*** *Fasciola* and fasciolosis in ruminants in Europe: Identifying research needs. Transbound Emerg Dis 65(Suppl. 1): 199-216. doi: 10.1111/tbed.12682.

21. ***Blanco L. 2020.*** Prevalencia de *Fasciola hepatica*, a la inspección post mortem, de ganado bovino en el Matadero Municipal de Corrales-Tumbes, 2019. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia. Tumbes: Univ. Nac. de Tumbes. 58 p.

22. ***Bolaños K, Meza E, Loachamin L. 2021.*** Trematodes: una revisión a la importancia de *Fasciola hepatica*. Rev vet 32 (2): 225-229

23. ***Boray JD, Love S***. ***2017***. Liver fluke disease in sheep and cattle. Australia: Department of Primary Industries New South Wales; Contract No.: Primefact 446, fourth edition. Disponible en: https://www. dpi.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0004/114691/liver-fluke-disease-in-sheep-and-cattle. pdf.

24. ***Bosco A, Ciuca L, Maurelli MP, Vitiello P, Cringoli G, Prada J, Rinaldi L. 2023***. Comparison of Mini-FLOTAC, Flukefinder® and sedimentation techniques for detection and quantification of *Fasciola hepatica* and *Calicophoron daubneyi* eggs using spiked and naturally infected bovine faecal samples. Parasites Vectors 16, 260. doi.org/10.1186/s13071-023-05890-2

25. ***Botana LM. 2015.*** Farmacologia veterinaria: Fundamentos y aplicaciones terapeuticas. Editorial Medica Panamericana. 550 p.

26. ***Bowman DD. 2021.*** Helminths. En: Georgis' Parásitology for Veterinarians. 11ª ed. Missouri: Elsevier. p. 135-143.

27. ***Bulla-Castañeda D, Ortiz M, Cruz S, López H, Lancheros D, Giraldo J, García D, Pulido M. 2023.*** Diagnóstico serológico de *Fasciola hepatica* en ovinos de Boavita (Colombia). Rev Cient, (46), pp.27-36. doi.org/10.14483/23448350.19724

28. ***Briones A, Salazar I, Suárez G, Geldhof P, Zárate D. 2020.*** Prevalencia y carga parasitaria mensual de nematodos gastrointestinales y *Fasciola hepatica* en bovinos lecheros de dos distritos del Valle del Mantaro, Junín, Perú. Rev Inv Vet Perú 31(2): e17819. doi: 10.15381/rivep.v31i2.17819.

29. ***Cabada MM, Castellanos A, Lopez M, Caravedo MA, Arque E, White AC. 2016.*** *Fasciola hepatica* infection in an indigenous community of the Peruvian Jungle. Am J Trop Med Hyg 94(6): 1309-1312. doi: 10.4269/ajtmh.15-0769.

30. ***Cabada MM, Morales ML, Webb CM, Yang L, Bravenec CA, Lopez M, Bascope R, White AC, Gotuzzo E. 2018.*** Socioeconomics factors associated with *Fasciola hepatica* infection among children from 26 communities of the Cusco Region of Peru. Am J Trop Med Hyg 99(5): 1180-1185. doi: 10.4269/ajtmh.18-0372.

31. ***Cabrera–González M, Hobán C, Quilcate–Pairazamán C, Cueva–Rodríguez M. 2024.*** Hospedadores intermediarios con resistencia genética a *Fasciola hepatica* y evaluación preliminar de su utilización en el control de fasciolosis en ganado vacuno en la zona de Cajamarca, Perú. Rev Cient Fac Cienc Vet Univ Zulia, 34(1), 8. doi: 10.52973/rcfcv-e34266

32. ***Calcina F. 2015.*** Prevalencia y Grado de Conocimiento de Fasciolosis Crónica en Vacunos de Comunidades del Distrito de Santa Rosa Melgar Puno. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia. Puno: Univ. Nac. del Altiplano. 40 p.

33. ***Calvani N, George S, Windsor P, Bush R, Šlapeta J. 2018.*** Comparison of early detection of *Fasciola hepatica* in experimentally infected Merino sheep by real-time PCR, coproantigen ELISA and sedimentation. Vet parásitol, 251, 85-89. doi: 10.1016/j.vetpar.2018.01.004

34. ***Caravedo, MA y Cabada, M. 2020.*** Fascioliasis humana: estado epidemiológico actual y estrategias de diagnóstico, tratamiento y control. Inv Inf Med Trop, 11: 149-158. doi:10.2147/rrtm.s237461

35. ***Caravedo MA, Ramirez W, Morales ML, Lopez M, Janes CE, Bunag BA, MIxon KL, White AC, Tanabe MB, Cabada MM. 2021.*** *Fasciola hepatica* infection risk for adult household members living with children woth fascioliasis in Cusco, Peru. Am J Trop Med Hyg 104(6): 2069-2073. doi: 10.4269/ajtmh.21-0131.

36. ***Carmona C, Tort JF. 2017.*** Fasciolosis en América del Sur: epidemiología y desafíos de control. Rev Helmint. 91(2):99-109. doi:10.1017/S0022149X16000560

37. ***Carrada-Bravo T, Martínez J. 2005.*** Fasciolosis: revisión clínico-epidemiológica actualizada. Rev Mex Patol Clín Med Lab, 52(2), 83-96.

38. ***Carrada-Bravo T. 2007.*** *Fasciola hepatica*: Ciclo biológico y potencial biótico. Rev Mex Patol Clín, 21-27.

39. ***Castro JA, González M, Martínez V, Ubeira FM, Mezo M. 2021.*** Current challenges

for fasciolicide treatment in ruminant livestock. Trends Parásitol 37(5): 430-444. doi: 10.1016/j.pt.2020.12.003

40. ***Castro-Hermida JA, González-Warleta M, Martínez-Sernández V, Ubeira FM, Mezo M. 2021.*** Current challenges for fasciolicide treatment in ruminant livestock. Trends Parásitol, 37(5), 430-444. doi.org/10.1016/j.pt.2020.12.003

41. ***Chai J-Y, Jung B-K. 2019.*** Epidemiology of trematode infections: An update. En: Toledo R, Fried B, eds. Digenetics Trematodes. Advances in Experimental Medicine and Biology, vol. 1154. Springer. [Internet], [10 abril 2024]. Disponible en: doi.org/10.1007/978-3-030-18616-6_12.

42. ***Chara R. 2019.*** Prevalencia y Factores de Riesgo Asociados a la Distomatosis Bovina (Fasciola Hepática) en Ganado Bovino Lechero Kunturkanki, Canas, Region Cusco 2019. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia. Arequipa: Univ. Cat. de Santa María. 68 p.

43. ***Charlier J, De Meulemeester L, Claerebout E, Williams D, Vercruysse J. 2008.*** Qualitative and quantitative evaluation of coprological and serological techniques for the diagnosis of fasciolosis in cattle. Vet Parásitol, 153(1-2), 44–51. doi:10.1016/j.vetpar.2008.01.035

44. ***Charlier J, Vercruysse J, Morgan E, Van Dijk J, Williams DJL. 2014.*** Recent advances in the diagnosis, impact on production and prediction of *Fasciola hepatica* in cattle. Parásitol 141: 326-335. doi: 10.1017/S0031182013001662.

45. ***Charlier J, Rinaldi L, Musella V, Ploeger HW, Chartier C, Vineer HR, Hinney B, von Samson-Himmelstjerna G, Băcescu B, Mickiewicz M, Mateus TL, Martinez-Valladares M, Quealy S, Azaizeh H, Sekovska B, Akkari H, Petkevicius S, Hektoen L, Höglund J, Morgan ER, Bartley DJ, Claerebout E. 2020.*** Initial assessment of the economic burden of major parasitic helminth infections to the ruminant livestock industry in Europe. Prev Vet Med. 2020 Sep;182:105103. doi: 10.1016/j.prevetmed.2020.105103.

46. ***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(1): 90-97.

47. ***Chávez EV, Zumarán G. 2021.*** Frecuencia de fascioliasis en ganado y de *Fasciola hepatica* en caracoles Lymnaeidae en el distrito de Huanca, Arequipa, Perú. Rev Inv Vet Perú 32(3): e17607. doi: 10.15381/rivep.v32i3.17607.

48. Conceição M, Durão R, Costa I, da Costa J. 2002. Evaluation of a simple sedimentation method (modified McMaster) for diagnosis of bovine fascioliosis. Vet Parásitol, 105(4), 337–343. doi:10.1016/s0304-4017(02)00016-x

49. *Condori T, Ramos L, Chucuya E, Alvarado C. 2019.* PREVALENCIA DE *Fasciola hepatica* EN BOVINOS (*Bos taurus*) DEL DISTRITO DE ILABAYA — TACNA. Cie Des, (19), 25–28. doi.org/10.33326/26176033.2015.19.473

50. *Correa S, Martínez Y, López JL, Velásquez LE. 2016*. Evaluación de la técnica parásitológica Dennis modificada para el diagnóstico de fasciolosis bovina. Bioméd, 36. doi:10.7705/biomedica.v36i2.2875

51. *Cullen JM, Stalker MJ. 2016.* Liver and Biliary System. Jubb, Kennedy & Palmer's Pathol Domestic Animal: Vol 2.:258–352.e1. doi: 10.1016/B978-0-7020-5318-4.00008-5.

52. *Cringoli G, Rinaldi L, Maurelli MP, Utzinger J. 2010*. FLOTAC: new multivalent techniques for qualitative and quantitative copromicroscopic diagnosis of parasites in animals and humans. Nat Protoc. Mar;5(3):503-15. doi: 10.1038/nprot.2009.235.

53. *Cringoli G, Maurelli MP, Levecke B, Bosco A, Vercruysse J, Utzinger J, Rinaldi L. 2017*. The Mini-FLOTAC technique for the diagnosis of helminth and protozoan infections in humans and animals. Nature Protocols, 12(9), 1723–1732. doi:10.1038/nprot.2017.067

54. *Custodio H, Molina M, Darrigan G. 2018*. La fasciolasis y los moluscos. Boletín Biológica 12(39): 20-22. [Internet], [09 de abril 2024]. Disponible en: https://www.memoria.fahce.unlp.edu.ar/art_revistas/pr.14673/pr.14673.pdf

55. *Da Costa R, Corbellini L, Castro E, Riet-Correa F. 2019.* Evaluation of losses in carcasses of cattle naturally infected with *Fasciola hepatica*: effects on weight by age range and on carcass quality parameters. Inter J Parásitol. doi:10.1016/j.ijpara.2019.06.00

56. *Elelu N, Eisler MC. 2017.* A review of bovine fasciolosis and other trematode infections in Nigeria. J Helminthol 92(2):128-141. doi: 10.1017/S0022149X17000402.

57. *Elliott TP, Kelley JM, Rawlin G, Spithill TW. 2015*. High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against *Fasciola hepatica* in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia, Vet Parásitol, Volume 209, Issues 1–2, 2015, Pages 117-124. doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.02.014.

58. ***Espino AM, Borges A, Duménigo BE. 2000.*** Coproantígenos de *Fasciola hepatica* de posible utilidad en el diagnóstico de la fascioliasis. Rev Panam Salud Pub, 7, 225-231. doi.org/10.1590/s1020-49892000000400003

59. ***Espinoza JR, Terashima A, Herrera P. Marcos LA. 2010.*** Fasciolosis humana y animal en el Perú: impacto en la economía de las zonas endémicas. Rev Perú Med Exp Salud Pública, 27(4), 604-612.

60. ***Esteban JG, González C, Bargues MD, Angles R, Sánchez C, Náquira C, Mas-Coma S. 2002.*** High fascioliasis infection in children linked to a man-made irrigation zone in Peru. Trop Med Inter Health, 7(4), 339-348. doi.org/10.1046/j.1365-3156.2002.00870.x

61. ***Fairweather I, Boray J. 1999***. Fasciolicides: Efficacy, Actions, Resistance and its Management. Vet J, 158(2), 81–112. doi:10.1053/tvjl.1999.0377

62. ***Fairweather I. Brennan G. Hanna R, Robinson M., Skuce P. 2020.*** Drug resistance in liver flukes. IJP: Drugs and Drug Resistance, 12, 39-59. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.11.003

63. ***Fernández R. 2020.*** Fármacos en el control de *Fasciola hepatica* y resistencia antihelmíntica: situación actual y perspectivas. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia. Lima: Univ. Científica del Sur. 47 p.

64. ***Flores B, Pinedo R, Suárez F, Angelats R, Chávez A. 2014.*** Prevalencia de fasciolosis en llamas y alpacas en dos comunidades rurales de Jauja, Perú. Rev Inv Vet Perú 25(2): 284-292. doi: 10.15381/rivep.v25i2.8501.

65. ***Forbes AB, Reddick D, Stear MJ 2014.*** Eficacia del tratamiento del ganado bovino para la duela hepática en el alojamiento: influencia de las diferencias en la actividad flukicida contra la Fasciola hepática juvenil. Reg vet, 176(13), 333–333. doi:10.1136/vr.102720

66. ***Fox NJ, White PC, McClean CJ, Marion G, Evans A, Hutchings MR. 2011***. Predicting impacts of climate change on *Fasciola hepatica* risk. PLoS One. Jan 10;6(1):e16126. doi: 10.1371/journal.pone.0016126.

67. ***Fracchia J. 2021.*** Prevalencia de *Fasciola hepatica* ovina en los mataderos de Ica y Huamanga, 2020. Tesis de Médico Veterinario y Zootecnia, Ica: Univ. Nac. San Luis Gonzaga. 49 p.

68. ***Frias H, Maraví C, Arista MA, Yari DI, Paredes JR, Rojas Y, Cortez JV, Segura GT, Encina R, Lopez RM, Murga NL. 2023.*** Prevalence, coinfection, and risk factors

associated with *Fasciola hepatica* and other gastrointestinal parasites in cattle from the Peruvian Amazon. Vet World 16(3): 546-553. doi: 10.14202/vetworld.2023.546-553.

69. ***García-Cuadros R. 2021.*** Cutaneous fascioliasis: a case report in Perú and review. Med Cutan Iber Lat Am. 2021;49(1):36-41. doi: 10.24875/MCUT.20000091

70. ***Giraldo JC, Díaz AM, Pulido MO. 2016.*** Prevalencia de *Fasciola hepatica* en bovinos sacrificados en la planta de beneficio del Municipio de Une, Cundinamarca, Colombia. Rev Inv Vet Perú 27(4): 751-757. doi: 10.15381/rivep.v27i4.12572

71. ***Godoy Y, Roque E, Doménech I, Rodriguez R. 2010.*** **C**oproparásitological diagnosis of *Fasciola hepatica* in cattle in a cuban livestock farm**.** Rev Inv Vet Perú 2010; 21 (2): 175-179

72. ***Gomez-Puerta LA, Angulo-Tisoc JM, Pacheco JI, Lopez-Urbina MT, Gonzalez AE. 2019.*** Natural infection of *Fasciola hepatica* in cervids from Perú. Rev Peru Biol, 26(1), 143-148. doi.org/10.15381/rpb.v26i1.15918

73. ***González LC Esteban JG, Bargues MD, Valero MA, Ortiz P, Náquira C, Mas-Coma S. 2011.*** Fascioliasis humana hiperendémica en los valles andinos: un análisis de transecto altitudinal en niños de la provincia de Cajamarca, Perú. Acta Tróp, 120(1-2), 119-129. doi:10.1016/j.actatropica.2011.07

74. ***González Z, Hernández H, Domenech I, Sariego I. 2019.*** FasciDIG. Diagnóstico oportuno y eficaz de fasciolosis humana. Rev Cub Med Trop, 71(2). Disponible en https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/382/256

75. ***Gupta SC. 2014.*** Fasciolosis in man and animals: An overview retrospect to historical perspective. En: XXIV National Congress of Veterinary Parásitology & National Symposium on "Towards Food Security Through Sustainable Animal Production and Integrated Parasite Management". Kerala: College of Veterinary & Animal Sciences.

76. ***Hendrix CM, Robinson E. 2017.*** The phylum platyhelminthes, class Trematoda. En: Diagnostic Parásitology for Veterinary Technicians. 5ª ed. Missouri: Elsevier. p. 123-129.

77. ***Hendrix CM, Robinson E. 2022.*** Diagnostic parásitology for veterinary technicians-E-book. 6ª ed. Elsevier Health Sciences. p. 280-284.

78. ***Hoang Quang V, Levecke B, Do Trung D, Devleesschauwer B, Thi Lam BV, Polman K, Callens S, Dorny P, Dermauw V. 2022.*** *Fasciola* spp. in Southeast Asia:

A systematic review and meta-analysis protocol. Syst Rev 11(1): 138. doi: 10.1186/s13643-022-02013-3.

79. ***Howell A, Baylis M, Smith R, Pinchbeck G. Williams D. 2015.*** Epidemiología e impacto de la exposición a *Fasciola hepatica* en rebaños lecheros de alto rendimiento. Med vet prevent, 121 (1-2), 41-48.

80. ***Howell AK, Williams DJ. 2020.*** Epidemiología y control de trematodos hepáticos en bovinos y ovinos. Clínicas veterinarias: práctica de alimentación de animales, 36 (1), 109-123.

81. ***Ibrahim N. 2017.*** Fascioliasis: Systematic review. Advan Biol Res 11(5): 278-285. doi: 10.5829/idosi.abr.2017.278.285.

82. ***Iturbe P, Muñiz F. 2013.*** Life cycle and biotic potential of *Fasciola hepatica* in *Galba truncatula*. Neotrop. Helminthol., 7(2), 243-254.

83. ***Jacobs D, Fox M, Gibbons L, Hermosilla C. 2016.*** Platyhelminthes ('flatworms'). En: Principles of Vet Parásitol. Oxford: Wiley Blackwell. p. 336-346.

84. ***Jara C, Escalante H, Cassana W, Davelois K, Benites A.*** **2018.** Prevalencia de fascioliasis en ovinos y bovinos en la provincia de Pataz, la Libertad, Perú, mediante examen coproparásitológico y Western Blot. Rev Inv Vet Perú 29(4): 1421-1429. doi: 10.15381/rivep.v29i4.15198.

85. ***John B, Davies D, Howell A, Williams D, Hodgkinson J. 2020.*** Anaerobic fermentation results in loss of viability of *Fasciola hepatica* metacercariae in grass silage. Vet Parásitol, 285, 109218. doi:10.1016/j.vetpar.2020.109218

86. ***Julon D, Puicón V, Chávez A, Bardales W, Gonzales J, Vásquez H, Maicelo J. 2020.*** Prevalencia de *Fasciola hepatica* y parásitos gastrointestinales en bovinos de la Región Amazonas, Perú. Rev Inv Vet Perú 31(1): e17560. doi: 10.15381/rivep.v31i1.17560

87. ***Junquera P. 2021.*** Salicilanilidas: Fasciolicidas y Nematicidas para uso veterianrio contra gusanos (helmintos) del Ganado. Parasitipedia.net. Recuperado de: https://parasitipedia.net/index.php?option=com_content&view=article&id=213&Itemid=301

88. ***Kahl A, von Samson-Himmelstjerna G, Helm CS, Hodgkinson J, Williams D, Weiher W, Terhalle W, Steuber S, Krücken J, 2023.*** Coproscopical diagnosis of patent *Fasciola hepatica* infections in sheep - a comparison between standard sedimentation, FLUKEFINDER® and a combination of both. Vet. Parásitol. 319,

109956. doi.org/10.1016/j.vetpar.2023.109956

89. ***Kalu E. 2015.*** Bovine fascioliasis: A review. IOSR-JAVS 8(12): 23-26. doi: 10.9790/2380-081212326.

90. ***Kelley JM, Elliott TP, Beddoe T, Anderson G, Skuce P, Spithill TW. 2016.*** Current Threat of Triclabendazole Resistance in *Fasciola hepatica*. Trends Parásitol. Jun;32(6):458-469. doi: 10.1016/j.pt.2016.03.002.

91. ***Kelley JM, Rathinasamy V, Elliott TP, Rawlin G, Beddoe T, Stevenson MA, Spithill TW. 2020.*** Determination of the prevalence and intensity of *Fasciola hepatica* infection in dairy cattle from six irrigation regions of Victoria, South-eastern Australia, further identifying significant triclabendazole resistance on three properties. Vet Parásitol 277: 109019. doi: 10.1016/j.vetpar.2019.109019.

92. ***Knubben-Schweizer G, Torgerson PR, 2015.*** Bovine fasciolosis: Control strategies based on the location of Galba truncatula habitats on farms. Vet. Parásitol. doi.org/10.1016/j.vetpar.2014.12.019

93. ***Larrea, I., 2007.*** Hospederos intermediarios de *Fasciola hepatica* en el Perú. Rev Horiz Méd| Vol, 7(1), p.40.

94. ***Leguía G. 1991***. Distomatosis hepática en el Perú. Epidemiología y control. 2a ed. Lima: Univ Nac Mayor San Marcos. 45 p.

95. ***Leguía G, Casas E. 1999.*** Distomatosis hepática. Enfermedades parasitarias y Atlas Parásitológico de Camélidos Sudamericanos. Editorial del Mar, Lima, Perú: 40-63.

96. ***Livia G, Burga C, Quiroz A, Rentería B, Mercado A, Del Solar M, Cárdenas J. 2021.*** Prevalence and risk factors associated with infection by *Fasciola hepatica* infection in cattle from peasant communities of Huancabamba (Piura-Peru). Rev Inv Vet Perú 32(1): e19510. doi: 10.15381/rivep.v32i1.19510.

97. ***Londoñe P, Chávez A, Li O, Suárez F, Pezo D. 2009.*** Presencia de caracoles Lymnaeidae con formas larvarias de *Fasciola hepatica* en altitudes sobre los 4000 msnm en la sierra sur del Perú. Rev Inv Vet Perú 20(1): 58-65. doi: 10.15381/rivep.v20i1.533

98. ***López-Villacís I, Artieda J, Mera R, Muñoz M, Rivera V, Cuadrado A, Zurita J. 2017.*** *Fasciola hepatica*: aspectos relevantes en la salud animal. J Andina Anim Sci 4: 137-146.

99. ***Lopez M, White AC, Cabada MM. 2012.*** Burden of *Fasciola hepatica* infection among children from Paucartambo in Cusco, Peru. Am J Trop Med Hyg 86(3): 481-

485. doi: 10.4269/ajtmh.2012.11-0448.

100. ***Maco V, Marcos L, Terashima A, Samalvides F, Miranda E, Espinoza J, Gotuzzo E. 2002.*** Fas2-ELISA y la técnica de sedimentación rápida modificada por lumbreras en el diagnóstico de la infección por Fasciola hepática. Rev Med Hered. 13(2), 49-57. Recuperado en 24 de abril de 2024, de http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2002000200004&lng=es&tlng=en.

101. ***Mamani W, Condori R. 2009.*** Determinación de resistencia antihelmíntica (*fasciola hepatica*) en ovinos frente a albendazol y triclabendazol, La Paz – Bolivia. Rev Inv Vet Perú, 20(2), 254-262. doi.org/10.15381/rivep.v20i2.619

102. ***Manrique MJ, Cuadros CS. 2002.*** Fasciolosis: Buscando estrategias de control. Arequipa, Perú: Akuarella. 126 p

103. ***Marcos L, Terashima A, Leguia G, Canales M, Espinoza J, Gotuzzo E. 2007.*** La Infección por *Fasciola hepatica* en el Perú: una Enfermedad Emergente. Rev Gastroenterol Perú, 27, 389-396.

104. ***Martínez-Pérez JM, Robles-Pérez D, Rojo-Vázquez FA, Martínez-Valladares M. 2012.*** Comparison of three different techniques to diagnose *Fasciola hepatica* infection in experimentally and naturally infected sheep. Vet parásitol, 190(1-2), 80-86. doi: 10.1016/j.vetpar.2012.06.002

105. ***Martínez-Valladares M, Cordero-Pérez C, Rojo-Vázquez F. 2014***. Efficacy of an anthelmintic combination in sheep infected with *Fasciola hepatica* resistant to albendazole and clorsulon. Experiment Parásitol, 136, 59–62. doi:10.1016/j.exppara.2013.10.010

106. ***Mas-Coma S. 2005.*** Epidemiología de la fascioliasis en áreas endémicas humanas. Rev Helmint, 79(03), 207–216. doi:10.1079/joh2005296

107. ***Mas-Coma MS, Esteban JG, Bargues MD***. ***1999***. Epidemiology of human fascioliasis: a review and proposed new classification. Bull World Health Organ.;77(4):340-6.

108. ***Mas-Coma S, Bargues MD, Valero MA. 2018.*** Human fascioliasis infection sources, their diversity, incidence factors, analytical methods and prevention measures. Parásitol;145(13):1665-1699. doi:10.1017/S0031182018000914

109. ***Mas-Coma S, Valero MA, Bargues MD. 2019.*** Fascioliasis. Adv Exp Med Biol 1154: 71-103. doi: 10.1007/978-3-030-18616-6_4.

110. ***Mazeri S, Sargison N, Kelly RF, Bronsvoort B, Handel I. 2016.*** Evaluation of the Performance of Five Diagnostic Tests for *Fasciola hepatica* Infection in Naturally Infected Cattle Using a Bayesian No Gold Standard Approach. PLoS ONE 11(8): e0161621. doi.org/10.1371/journal.pone.0161621

111. ***Meguini MN, Righi S, Boucheikhchoukh M, Sedraoui S, Benakhla A. 2021.*** Investigation of flukes (*Fasciola hepatica* and *Paramphistomum* sp.) parasites of cattle in north-eastern Algeria. Ann Parásitol 67(3): 455-464. doi: 10.17420/ap6703.358.

112. ***Mehlhorn H. 2016.*** Encyclopedia of Parásitology. 4ª ed. Berlín: Springer. p. 981-990.

113. ***Mehmood K, Zhang H, Sabir AJ, Abbas RZ, Ijaz M, Durrani AZ, Saleem MH, Rehman MU, Iqbal MK, Wang Y, Ahmad HI, Abbas T, Hussain R, Ghori MT, Ali S, Khan AU, Li J. 2017.*** A review on epidemiology, global prevalence and economical losses of fasciolosis in ruminants. Microbial Pathogenesis, 109,253–262. doi: 10.1016/j.micpath.2017.06.006

114. ***Mezo M, González-Warleta M, Carro C, Ubeira F. 2004.*** An ultrasensitive capture ELISA for detection of *Fasciola hepatica* coproantigens in sheep and cattle using a new monoclonal antibody (MM3). Journal of Parásitology, 90(4), 845-852. doi.org/10.1645/GE-192R

115. ***Ministerio de Desarrollo Agrario y Riego. 2024.*** Dirección General de Evaliuación y Seguimiento de Políticas-SIEA. [Internet]. Disponible en https://www.inei.gob.pe/estadisticas/indice-tematico/economia/

116. ***MINSA, Ministerio de Salud. 2020.*** Necesidad de contar con un sistema de vigilancia epidemiológica de fasciolosis humana en el Perú. Boletín epidemiológico del Perú. 29(45): 490-492. Lima. Ministerio de Salud. [Internet]. [02 de enero 2024]. Disponible en: https://www.gob.pe/institucion/minsa/informes-publicaciones/1893892-boletin-epidemiologico-del-peru-2020

117. ***Molento MB, Dutra LH, Pritsch IC, Garbin VP, Pereira AM, Gavião A, Gabriel AL, de Sousa RS, Viana JGA. 2020.*** *Fasciola hepatica* infection in cattle and the use of simulation models for endemic areas. J Helminthol 94: e185. doi: 10.1017/S0022149X2000067X.

118. ***Nabarro L, Morris-Jones S, Moore DAJ. 2019.*** Infections acquired through the gastrointestinal tract. En: Peters' Atlas of Tropical Medicine and Parásitology. 7ª ed. Londres: Elsevier. p. 234-237.

119. ***NTP, Norma Técnica Sanitaria, Ministerio de Salud. 2019.*** Norma Técnica de Salud para la Vigilancia, Prevención y Control de las Fasciolosis Humana en el Perú. Resolución Ministerial N°266-2019/MINSA. Disponible en: https://cdn.www.gob.pe/uploads/document/file/299908/Resoluci%C3%B3nMinisterial_N__266-2019-MINSA.PDF

120. ***Novobilský A, Engström A, Sollenberg S, Gustafsson K, Morrison DA, Höglund J. 2014.*** Transmission patterns of *Fasciola hepatica* to ruminants in Sweden. Vet Parásitol. Jul 14;203(3-4):276-86. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.04.015. Epub 2014 Apr 26.

121. ***Novobilský A, Höglund J. 2015***. First report of closantel treatment failure against *Fasciola hepatica* in cattle. International J Parásitol: Drugs and Drug Resistance, 5(3), 172–177. doi:10.1016/j.ijpddr.2015.07.003

122. ***Olaechea F. 2004.*** Fasciola hepatica, Red de Helmintología de FAO para América Latina y el Caribe Septiembre 2004: Conferencia Electrónica 2004.

123. ***Ortiz P, Castope N, Cabrera M, Farias C, Álvarez L, Lanusse C, Suárez G. 2010.*** Biodisponibilidad relativa de diferentes formulaciones de triclabendazole en bovinos. VII Congreso Peruano de Parásitología.

124. ***Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, Lamenza P, Solana H. 2013.*** Resistance of *Fasciola hepatica* against triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): A clinical trial and in vivo efficacy test in sheep. Vet Parásitol 195: 118-121. doi: 10.1016/j.vetpar.2013.01.001.

125. ***PAHO, Pan American Health Organization. 2024.*** Fasciolasis. Disponible en https://www.paho.org/es/temas/fascioliasis

126. ***Paucar S, Chávez A, Casas E, Suárez F. 2010.*** Prevalencia de fascioliasis y paramfistomiasis en el ganado lechero de Oxapampa, Pasco. Rev Inv Vet Perú 21(1): 87-92.

127. ***Pearson R. Fascioliasis 2020.*** Disponible en: https://www.msdmanuals.com/ es/professional/enfermedades-infecciosas/ trematodos-duelas/fascioliasis

128. ***Petersson J, Jokelainen P, Lassen B, Tagel M, Viltrop A, Novobilský A. 2017.*** Seroprevalence of *Fasciola hepatica* in cattle in Estonia. Vet Parásitol Reg Stud Rep 10: 90-94. doi: 10.1016/j.vprsr.2017.08.013.

129. ***Pinilla JC, Uribe N, Florez AA. 2019.*** *Fasciola hepatica* y otras parásitosis gastrointestinales en bovinos de doble propósito del Municipio Sabana de Torres,

Santander, Colombia. Rev Inv Vet Perú 30(3): 1240-1248. doi: 10.15381/rivep.v30i3.16607.

130. ***Pinilla JC, Florez AA, Orlandoni G, Tobón JC, Ortíz D. 2020.*** Current status of prevalence and risk factors associated with liver fluke *Fasciola hepatica* in cattle raised in different altitudinal regions of Colombia. Vet Parásitol Reg Stud Rep 22: 100487. doi: 10.1016/j.vprsr.2020.100487

131. ***Plumb DC, Mangieri JJ. 2010.*** Plumb. Manual de farmacologia veterinaria. 8ª ed. Intermedica. 1463 p.

132. ***Ramos E, Alva R, Leiva J. 2020.*** Economic losses and factors associated with the seizure of livers with *Fasciola hepatica* in Chiclayo, Perú. Peruvian Agricultural Research 2(2), 68-75, 2020.

133. ***Rana MAA, Roohi N, Khan MA. 2014.*** Fascioliasis in cattle – A review. J Anim Plant Sci 24(3): 668-675.

134. ***Rapsch C, Schweizer G, Grimm F, Kohler L, Bauer C, Deplazes P, Braun U, Torgerson, PR. 2006.*** Estimating the true prevalence of *Fasciola hepatica* in cattle slaughtered in Switzerland in the absence of an absolute diagnostic test. Internat J for Parásitol, 36(10-11), 1153–1158. doi:10.1016/j.ijpara.2006.06.001

135. ***Raunelli F, Gonzalez S. 2009.*** Strategic control and prevalence of *Fasciola hepatica* in Cajamarca, Peru. A pilot study. The Journal of Applied Research in Veterinary Medicine, 7(4), 145.

136. ***Roberts LS, Janovy J, Nadler S. 2013.*** Digeneans: Echinostomatiformes. En: Gerald D. Schmidt & Larry S. Roberts' Foundations of Parásitology. 9ª ed. Nueva York: McGraw-Hill. p. 253-263.

137. ***Rojas-Campos T, Vera Y, Flores M, Castillo R, Hernández A, Ibarra F. 2019.*** Effectiveness of the Experimental Fosfatriclaben in Comparison with Two Commercial Fasciolicides in Cattle. Pharmacol Pharmac, 10, 498-506. doi.org/10.4236/pp.2019.1011041

138. ***Rojas M. 1999.*** Parasitismo de los Rumiantes domésticos.: Ed. Maijosa. 383 p

139. ***Rojas J. 2012.*** Resistencia de *Fasciola hepatica* al triclabendazol en bovinos de la Campiña de Cajamarca – Perú. Rev Vet Argen 39(406).

140. ***Rojas J, Gamarra J. 2020.*** Comparación de la eficacia clínica de cuatro principios activos en el control de *Fasciola hepatica* en vacunos del fundo La Victoria-UNC, Valle Cajamarca. Revista Caxamarca, 19(1-2), 127-132

141. ***Rojo-Vázquez FA, Meana A, Valcárcel F, Martínez-Valladares M. 2012.*** Actualización sobre infecciones por trematodos en ovinos. Parásitol vet, 189 (1), 15-38. doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.03.029

142. ***Romero J, Villaguala C, Quiroz F, Landaeta C, Alfaro G, Pérez R. 2019.*** Flukicide efficacy against *Fasciola hepatica* of Triclabendazole and Nitroxynil in cattle of the central valley of Chile. Rev Bra Parásitol Vet, 28(1), 164–167. doi:10.1590/s1984-296120180089

143. ***Sabatini GA, de Almeida Borges F, Claerebout E, Gianechini LS, Höglund J, Kaplan RM, Lopes WDZ, Mitchell S, Rinaldi L, Von Samson-Himmelstjerna G, Steffan P, Woodgate R. 2023*** Practical guide to the diagnostics of ruminant gastrointestinal nematodes, liver fluke and lungworm infection: interpretation and usability of results. Parasit Vectors. 16(1):58. doi: 10.1186/s13071-023-05680-w.

144. ***Samamé LM, Chávez A, Pinedo R. 2016.*** Fasciolosis en vicuñas (Vicugna vicugna) de la sierra central del Perú. Rev Inv Vet Perú, 27(1), 137-144. doi: 10.15381/rivep.v27i1.11459

145. ***Sierra R, Martínez RA, Gutiérrez R, Colmenares CD, Uribe N. 2017.*** Estandarización de ELISA para el diagnóstico de fasciolosis bovina, ovina y humana. Rev Univ Ind Santander Salud. 49(4): 549-556. DOI: http://dx.doi.org/10.18273/revsal.v49n4-2017004

146. ***Siles-Lucas M, Becerro-Recio D, Serrat J, González-Miguel J. 2020.*** Fascioliasis y fasciolopsiasis: conocimientos actuales y tendencias futuras. Investigación en Ciencias Veterinarias. doi:10.1016/j.rvsc.2020.10.011

147. ***Silva-Díaz H, Hobán-Vergara C, Cruz-Cerna R, Solana H, Ortiz-Oblitas P. 2015.*** Inmunidad Celular en Ganado Vacuno Lechero Naturalmente Infectado con *Fasciola hepatica* en Cajamarca, Perú. Rev Inv Vet Perú, 26(4), 637-647. doi.org/10.15381/rivep.v26i4.11210

148. ***Silva-Castro J, Rentería J, Hidalgo Y, Velásquez C. 2023.*** *Fasciola hepatica* como causal de decomiso de hígados en bovinos faenados en la provincia de Huaura, Perú. Cienc Tecnol Agropec, 24(2), e3090. doi.org/10.21930/rcta.vol24 _num2_art:3090

149. ***Silva W, Carrillo H, Aguilar MA, Tarazona Y, Del Valle LJ, Tinco C, Palomares C, Urteaga N, Bazán J, Del Valle J. 2024.*** Parásitosis by *Fasciola hepatica* and variations in gut microbiota in school-aged children from Peru. Microorganisms 12: 371. doi: 10.3390/microorganisms12020371.

150. ***Sumano H, Ocampo L. 2006.*** Farmacología Veterinaria. 3ra Edición. Madrid, España. Editorial McGraw Hill. 1082 p.

151. ***Taylor MA, Coop RL, Wall RL. 2016.*** Veterinary helminthology. En: Veterinary Parásitology. 4ª ed. Oxford: Wiley Blackwell. p. 74-79.

152. ***Tirado M, Casas E, Cerro L, Bernilla S. 2022.*** "*Fasciola hepatica* Prevalence in Cattle from the Abancay, Curahuasi and Tamburco Districts, Abancay Province-Apurímac, Peru During the 2018 Rainy Season". Rev Patolog Trop / J Trop Patholog 51 (2). Goiânia:157-64. doi.org/10.5216/rpt.v51i2.71734.

153. ***Ticona D, Chávez A, Casas G, Chavera A, Li O. 2010.*** Prevalencia de *Fasciola hepatica* en bovinos y ovinos de Vilcashuamán, Ayacucho. Rev Inv Vet Perú 21: 168-174.

154. ***Torgerson P, Claxton J. 1999.*** Epidemiology and control. Fasciolosis. 113-149

155. ***Torrel T, Díaz K, Rojas J, Coronado J, Aguilar C, García C, Delgado A. 2020.*** *Fasciola hepatica* ectópica en pulmón de bovinos sacrificados en el Centro de Beneficio Municipal de Cajamarca, Perú. Rev Inv Vet Perú, 31(3), e18721. doi.org/10.15381/rivep.v31i3.18721

156. ***Torrel T, Rojas J, Estela J, Vargas L. 2022.*** *Fasciola hepatica* in Cavia porcellus from 10 communities in the district of Chota, Cajamarca, Peru. Rev Inv Vet Perú 2022; 33(2): e20880. doi.org/10.15381/rivep.v33i2.20880.

157. ***Torrel S, Rojas J, Saldaña K, Silva M, Gallardo I, Cadenillas R, Alfaro D, Irigoín C, Murga C, Vargas L. 2023a.*** Trematodos del ganado vacuno lechero al pastoreo en Cajamarca, Perú: *Fasciola hepatica* y *Calicophoron microbothrioides*. Rev Inv Vet Perú 34(4): e24296. doi: 10.15381/rivep.v34i4.24296.

158. ***Torrel T, Rojas J, Vargas L, Murga C. 2023b***. Influence of irrigation type in the prevalence of bovine fasciolosis, Cajamarca-Peru. Revista Veterinaria, 34(1), 47–51. doi.org/10.30972/vet.3416610

159. ***Tsega M, Dereso S, Getu A. 2015.*** A review on ruminant fasciolosis. OALibJ 2: e1655. doi: 10.4236/oalib.1101655.

160. ***Uribe N, Pereira AE, Martínez RA, Florez AA, Pinilla JC. 2023.*** Seroprevalence and coprological prevalence of liver fluke *Fasciola hepatica* in cattle and sheep from Santander department, Colombia. Braz J Vet Parásitol 32(4): e009923. doi: 10.1590/S1984-29612023071.

161. ***Valderrama AA. 2016.*** Prevalencia de fascioliasis en animales poligástricos de Perú,

1985-2015. Rev Med Vet 2016: 121-129. doi: 10.19052/mv.3861

162. ***Vázquez AA, Alba A, Alda P, Vittecoq M, Hurtrez-Boussès S. 2021.*** On arrival of fasciolosis in the Americas. Trends Parásitol 38(3): 195-204. doi: 10.1016/j.pt.2021.12.001.

163. ***Webb C, Cabada M. 2018.*** Recent developments in the epidemiology, diagnosis, and treatment of Fasciola infection. Current opinion in infectious diseases, 31(5):p 409-414. doi: 10.1097/QCO.0000000000000482

164. ***Zárate DA, Briones A, Huaraca NA, Suárez G, Levecke B, Geldhof P. 2023a.*** Comparison of the therapeutic efficacy of five anthelmintics against natural *Fasciola hepatica* infections in dairy cattle from the Mantaro Valley, Peru. Vet Parásitol Reg Stud Rep 38: 100827. doi: 10.1016/j.vprsr.2022.100827.

165. ***Zárate DA, Godoy D, Pizarro S, del Águila A, Wetzel E, Ñaupari J. 2023b.*** Spatial análisis and risk mapping of *Fasciola hepatica* infection in dairy cattle at the Peruvian central highlands. Parasit Epidemiol Control 23: e00329. doi: 10.1016/j.parepi.2023.e00329.