

EFICACIA COMBINADA DE IVERMECTINA Y TRICLABENDAZOL SOBRE FASCIOSIS EN BOVINOS

Combined efficacy of ivermectin and triclabendazole against bovine fasciolosis

 Roger Bueno¹,  Teófilo Torrel²,  Juan Rojas-Moncada²,  Luis Vargas-Rocha^{2*}

¹Unidad de Posgrado de la Facultad de Ciencias Veterinarias, Escuela de Posgrado,
Universidad Nacional de Cajamarca, Av. Atahualpa 1050, P.C. 06003 Cajamarca, Perú.

²Laboratorio de Parasitología Veterinaria y Enfermedades Parasitarias, Facultad de Ciencias Veterinarias,
Universidad Nacional de Cajamarca, Av. Atahualpa 1050, C.P. 06003 Cajamarca, Perú.

RESUMEN: El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia combinada de triclabendazol (TCBZ) e ivermectina (IVM) sobre *Fasciola hepatica* en ganado vacuno lechero. Se formaron cuatro grupos de 15 vacunos Holstein: el primero fue el control (T0), en el segundo (T1) se administró TCBZ (12 mg/kg p.v.) por vía oral, en el tercero (T2) TCBZ, fenbendazol e IVM (12, 10 y 0,2 mg/kg p.v.) por vía oral y en el cuarto grupo (T3) TCBZ (12 mg/kg p.v.) por vía oral e IVM (0,2 mg/kg p.v.) por vía subcutánea. En el T1 se observó una eficacia de 51,75 % (IC 95 % 42,41 - 61,09), en el T2 56,64 % (IC 95 % 47,42 - 65,86) y en el T3 69,93 % (IC95 % 61,40 - 78,46). La IVM incrementó la eficacia del TCBZ en 9,45 % en el T2 y 35,13 % en el T3 con respecto al T1. Aunque la adición de IVM administrada por vía oral o subcutánea aumentó la eficacia del TCBZ, esta combinación como una alternativa de control farmacológico de *F. hepatica* en el ganado lechero de Cajamarca no fue alentador.

Palabras clave: antiparasitario, combinación de fármacos, eficacia, duela del hígado, resistencia.

ABSTRACT: This study aimed to evaluate the combined efficacy of triclabendazole (TCBZ) and ivermectin (IVM) against *Fasciola hepatica* in dairy cattle. Four groups of 15 Holstein cattle were formed: the first was the control (T0); TCBZ (12 mg/kg b.w.) was administered orally in the second (T1); TCBZ, fenbendazole and IVM (12, 10 and 0.2 mg/kg b.w.) were administered orally in the third (T2); and TCBZ (12 mg/kg b.w.) was administered orally and IVM (0.2 mg/kg b.w.) was administered subcutaneously in the fourth group (T3). The efficacy observed was 51.75 % (95 % CI: 42.41 - 61.09) in T1, 56.64 % (95 % CI: 47.42 - 65.86) in T2 and 69.93 % (95 % CI: 61.40 - 78.46) in T3. IVM increased the efficacy of TCBZ by 9.45 % in T2 and 35.13 % in T3 compared to T1. Although the addition of IVM, whether administered orally or subcutaneously, enhanced the efficacy of TCBZ, this combination as a pharmacological control strategy for *F. hepatica* in dairy cattle in Cajamarca was not encouraging.

Key words: antiparasitic, drug combination, efficacy, liver fluke, resistance.

INTRODUCCIÓN

El digeneo *Fasciola hepatica* ha mostrado resistencia al triclabendazol (TCBZ) en varios países. Este principio activo ha sido durante mucho tiempo el fármaco de elección para el tratamiento de la fasciolosis tanto en animales como en humanos (1,2). Cuando un agente antiparasitario pierde eficacia al usarse como monoterapia, a menudo se combina con otros fármacos que poseen mecanismos de acción diferentes pero una actividad similar. Estas combinaciones no solo amplían el espectro terapéutico de los medicamentos individuales, sino que también se han propuesto como una estrategia para retrasar la aparición de resistencia a los antihelmínticos involucrados (3).

Debido a la aparición de *F. hepatica* resistente al TCBZ, este fasciolida se ha combinado con varios agentes antiparasitarios para mejorar su eficacia terapéutica (4).

Aunque los resultados no han sido completamente satisfactorios. Un estudio en modelos murinos *in vitro* demostró que la adición de ivermectina y metimazol no influyó significativamente en la cinética de disposición plasmática de los metabolitos del TCBZ (5). Sin embargo, se necesitan estudios adicionales *in vivo* debido a que la interacción de los organismos vivos difiere con las condiciones controladas en laboratorio.

Al igual que en otras regiones del mundo, el valle de Cajamarca en Perú es una destacada zona ganadera caracterizada por una alta prevalencia de *F. hepatica* (6). La resistencia de este trematodo al TCBZ también ha sido documentada en esta región en años anteriores (7). A pesar de la clara evidencia de resistencia y de mayor eficacia de principios activos alternativos como nitroxinil, clorsulón y closantel (8), los productos a base de TCBZ siguen estando ampliamente disponibles en el mercado local y se emplean rutinariamente en programas de desparasitación.

*Correspondencia a: Luis Vargas-Rocha. E-mail: lvargasr17_1@unc.edu.pe

Recibido: 17/12/2024

Aceptado: 16/01/2025

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de autores: Roger Bueno: conceptualización, investigación, recursos, escritura, revisión y edición. Teófilo Torrel: metodología, validación, supervisión, administración del proyecto, escritura, revisión y edición. Juan Rojas-Moncada: metodología, validación, curación de datos, escritura, revisión y edición. Luis Vargas-Rocha: análisis formal, escritura del borrador original, visualización, escritura, revisión y edición de la versión final del manuscrito.



Curiosamente, ciertas formulaciones comerciales para su administración vía oral han incorporado IVM para ampliar el espectro de acción de acción de los productos. Sin embargo, estas combinaciones podrían tener cierta acción contra *F. hepatica*. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia combinada del TCBZ y la IVM sobre *F. hepatica* en ganado vacuno lechero.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ubicación

El estudio se realizó en vacunos de una zona sin antecedentes reportados de resistencia de *F. hepatica* al TCBZ, específicamente en el fundo San Francisco. Este fundo se encuentra en el distrito de Tumbaden, provincia de San Pablo (región Cajamarca, Perú [Fig. 1]), a una altitud de 3075 metros, con temperaturas entre 14 y 20 °C.

Condiciones de tenencia y manejo del rebaño

El ganado estaba manejado por grupos bajo un sistema de pastoreo extensivo. La dieta estaba basada en una combinación forrajera de ryegrass (*Lolium multiflorum*) y trébol (*Trifolium repens*) (Fig. 1).

Diseño

Se evaluaron todas las vacas Holstein del fundo hasta alcanzar el tamaño muestral necesario basado en la carga parasitaria. Las muestras fecales se procesaron mediante el método de Sedimentación Natural (9). Se recolectaron aproximadamente 100 g de heces directamente del recto utilizando guantes obstétricos y se almacenaron en bolsas de polietileno etiquetadas. El muestreo se realizó por la mañana, entre las 7:00 y las 8:00 a.m., registrándose la identificación de los animales mediante aretes y registros proporcionados por el propietario.

En base al conteo de huevos por gramo de heces y con el objetivo de formar grupos homogéneos según la carga parasitaria, se seleccionaron 60 vacunos Holstein clínicamente sanos, de 10 a 32 meses de edad (edad promedio: $20,67 \pm 6,41$ meses), infectadas naturalmente con *F. hepatica*. Los animales no habían recibido tratamiento fasciolicida en los últimos 60 días. Así, se establecieron cuatro grupos experimentales de 15 individuos cada uno, con edades y cargas parasitarias similares.

Cuatro días después de obtener los resultados del muestreo inicial, se estimaron los pesos de los animales utilizando una

cinta métrica específica para ganado Holstein. El volumen del fármaco a aplicar (mL) se calculó multiplicando el peso vivo del animal por la dosis terapéutica del principio activo (mg/kg) y dividiendo el resultado entre la concentración del producto.

Se formaron cuatro grupos experimentales. El primer grupo se utilizó como control (T0). En el segundo grupo (T1), se administró TCBZ por vía oral a 12 mg/kg p. v. (Zolipius 1200, Quimtia, Perú). El tercer grupo (T2) recibió una combinación de TCBZ, fenbendazol e IVM (12, 10 y 0,2 mg/kg p. v., respectivamente), administrados por vía oral (Triverfén® 22.2, Agroveter Market, Perú). En el cuarto grupo (T3), se administró TCBZ (12 mg/kg p. v.) por vía oral junto con IVM (0,2 mg/kg p. v.) administrada por vía subcutánea (Ispervic® Turbo 3.15, Quimtia, Perú). No se encontró productos con TCBZ e IVM por lo que se empleó el que contenía fenbendazol.

Los antiparasitarios orales se administraron utilizando una jeringa de 100 mL con boquilla dosificadora diseñada para bovinos. La IVM se aplicó por vía subcutánea con jeringas de 20 mL y agujas hipodérmicas de 16 G ½”.

El control parasitológico se realizó el día 28 posterior al tratamiento. Las muestras fecales se recolectaron y procesaron utilizando el mismo procedimiento que en el muestreo inicial. La carga parasitaria se determinó mediante la el porcentaje de reducción de huevos en heces (FECRT, por sus siglas en inglés). Todos los análisis se llevaron a cabo en el Laboratorio de Parasitología Veterinaria y Enfermedades Parasitarias de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Nacional de Cajamarca.

Cálculo de la eficacia y del incremento de la eficacia

El porcentaje de eficacia (%E) se calculó en base a la reducción porcentual del conteo de huevos por gramo de heces (HPG), siguiendo las directrices de la Asociación Mundial para el Avance de la Parasitología Veterinaria (WAAVP, por sus siglas en inglés) (10):

$$\%E = \frac{\text{Media HPG Día 0} - \text{Media HPG Día 28}}{\text{Media HPG Día 0}} \times 100$$

El incremento de la eficacia se calculó considerando la eficacia del grupo anterior como referencia, asignándole un valor del 100%, cuyo valor se multiplicó por la eficacia del grupo a calcular, luego se dividió entre la eficacia del grupo anterior y se restó 100 al resultado obtenido. La diferencia representó el incremento porcentual de la eficacia.

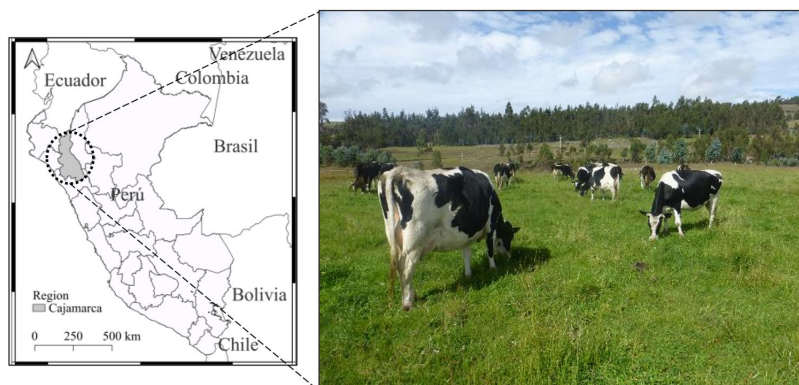


Figura 1. Ubicación y condiciones de pastoreo de las vacas en la zona de estudio. / Location and grazing conditions of cows in the study area.

Análisis estadístico

Para formar grupos homogéneos basados en la carga parasitaria, se analizó la normalidad del recuento de HPG con la prueba de Shapiro-Wilk. Una vez confirmada la normalidad ($P>0,05$), los datos se sometieron a un análisis de varianza, demostrando que los grupos eran estadísticamente iguales ($P=0,000$).

Los resultados se organizaron en MS Excel. En el software InfoStat versión 2020, se calcularon intervalos de confianza al 95 % para la eficacia. Para evaluar si existía diferencia estadística entre el HPG del Día 0 y el Día 28, se utilizó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas.

Las diferencias o similitudes en la eficacia entre grupos se analizaron mediante la estadística de Kruskal-Wallis. Posteriormente, se empleó la prueba de Dunn para identificar los grupos diferentes. Se consideró un nivel de significancia de $P<0,05$.

RESULTADOS

Tras el tratamiento con TCBZ e IVM, el ganado continuó eliminando huevos de *F. hepatica* en sus heces (Fig. 2).

La adición de IVM mejoró la eficacia del TCBZ. La mayor eficacia se observó en el grupo tratado con TCBZ y la administración subcutánea de IVM. Sin embargo, a pesar de este incremento en la eficacia, el tratamiento combinado demostró una actividad insuficiente ($<80\%$ de eficacia) para el control efectivo de *F. hepatica* (Tabla 1).

La eficacia del TCBZ administrado como antiparasitario único alcanzó el 51,75 %. La administración de IVM junto con TCBZ por vía oral incrementó el porcentaje de reducción de huevos. No obstante, la mayor eficacia se logró cuando el TCBZ se administró por vía oral y la IVM por vía subcutánea (Tabla 1, Fig. 3).

DISCUSIÓN

La adición de IVM mejoró la eficacia de TCBZ. Sin embargo, en el ganado de Cajamarca, el tratamiento no logró resultados óptimos y se clasificó como insuficientemente activo por tener una eficacia inferior al 80 % (10). No obstante, el efecto de la IVM fue alentador y podría ser aprovechado en escenarios donde la eficacia del TCBZ sea mayor, logrando potencialmente una eficacia cercana al 100%. Esta sinergia podría explicarse por la capacidad de la IVM para bloquear la acción de la P-Glicoproteína, responsable de la excreción intracelular

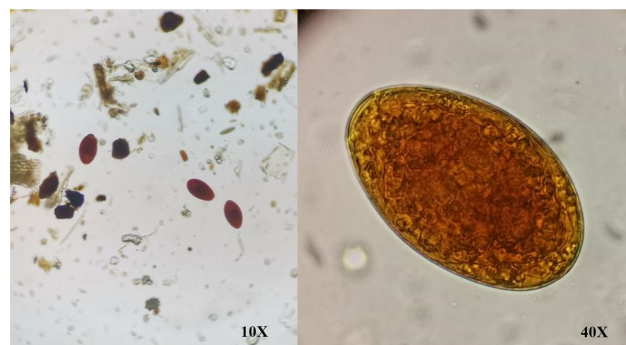


Figura 2. Huevos de *Fasciola hepatica* observados con estereoscopio y microscopio en heces de los vacunos. / *Fasciola hepatica* eggs observed under stereoscope and microscope in cattle feces.

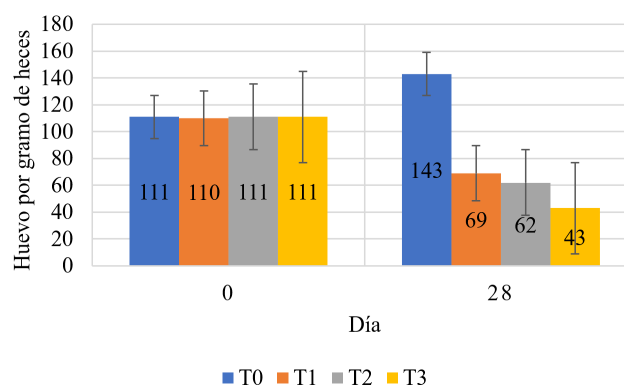


Figura 3. Recuento de huevos fecales de *Fasciola hepatica* en los grupos de bovinos tratados. / *Fasciola hepatica* fecal egg counts in treated cattle groups.

de metabolitos antiparasitarios, limitando la absorción y difusión transepitelial de los antiparasitarios administrados por vía oral (11). Al bloquear la modulación del flujo de la Glicoproteína P, la biodisponibilidad del metabolito activo triclabendazol sulfóxido dentro de los trematodos aumentaría, lo que resulta en un efecto mejorado contra *F. hepatica* (12).

La vía de administración de un antiparasitario puede influir en sus efectos. En este caso, se observó mayor eficacia en el grupo de vacas donde la IVM se administró por vía subcutánea. Por esta vía, la absorción es más lenta en comparación con la vía oral, lo que permitiría que su acción inhibidora de la Glicoproteína P persista por más tiempo, alcanzando concentraciones terapéuticas en el lumen del abomaso y del intestino (13). Por el contrario, cuando la IVM

Tabla 1. Eficacia del triclabendazol solo y en combinación con ivermectina en el control de *Fasciola hepatica* en vacunos. / Efficacy of triclabendazole alone and in combination with ivermectin in the control of *Fasciola hepatica* in cattle.

Grupo	$\bar{X}$ HPG - Día 0 (IC 95 %)	$\bar{X}$ HPG - Día 28 (IC 95 %)	Eficacia (IC 95 %)	Incremento de eficacia (%)	
				Respecto a T1	Respecto a T2
T0	7,40 (3,12 - 11,68) ^a	9,53 (4,56 - 14,50) ^a	-28,83 (-20,40 - -37,26) ^a		
T1	7,33 (4,47 - 10,20) ^a	4,60 (1,84 - 7,36) ^a	51,75 (42,41 - 61,09) ^{ab}		
T2	7,40 (3,52 - 11,28) ^a	4,13 (1,20 - 7,06) ^b	56,64 (47,42 - 65,86) ^b	9,45	
T3	7,40 (1,82 - 12,98) ^a	2,87 (1,07 - 4,66) ^b	69,93 (61,40 - 78,46) ^b	35,13	23,46

HPG: Huevo por gramo de heces

^{a,b} Letras diferentes dentro de la misma fila indican diferencias estadísticas entre el Día 0 y el Día 28 (prueba de Wilcoxon, $P<0,05$). De manera similar, letras diferentes en la columna de eficacia indican diferencias estadísticas (Kruskal-Wallis + *post hoc* Dunn, $P<0,05$).

se administra por vía oral, al alcanzar la mucosa intestinal no logra los niveles necesarios para una adecuada inhibición de la Glicoproteína P debido a su conversión metabólica por los microorganismos ruminales, que en gran medida inactivan el fármaco. Adicionalmente, la presencia de parasitismo gastrointestinal afecta negativamente la biodisponibilidad de la IVM (14).

Aunque la IVM pudo incrementar la biodisponibilidad del TCBZ, los efectos deseados se lograrían en zonas donde *F. hepatica* aún no ha desarrollado resistencia al TCBZ ya que en condiciones de resistencia comprobada de *F. hepatica*, la combinación de antiparasitarios no lograría revertir la limitada eficacia del TCBZ (5). Esta situación se reflejaría en Cajamarca, donde TCBZ se ha empleado por muchos años y se ha reportado como ineficaz para controlar *F. hepatica* (7). En un estudio más reciente, se reportaron eficacias de TCBZ que oscilan entre el $13,36 \pm 4,30\%$ y el $62,24 \pm 9,60\%$ (8).

El costo de la infección por *F. hepatica* en el ganado puede ser sustancial debido a la reducción de su productividad (15,16). En consecuencia, los planes de control deben ser estratégicos. Se deben explorar enfoques integrados de control que reduzcan la carga parasitaria, como la gestión de los tipos de riego en los pastos por ejemplo (17). Basándose en los resultados, TCBZ con IVM podría ser una de las alternativas para reducir la carga parasitaria en el ganado.

Por otro lado, se debe tener en cuenta el uso responsable y estratégico de los fasciolicidas que aún conservan eficacia para retrasar la aparición de resistencia. Alternativas viables en Cajamarca incluyen nitroxinil, closantel y clorsulón (8). Sin embargo, es crucial mantener un monitoreo constante de la resistencia farmacológica y evitar el uso de productos que muestren signos de resistencia emergente. Además, es necesario enfocarse en medidas de control innovadoras, como el uso de plantas bioactivas u otros productos que no dejen residuos tóxicos en los animales ni en el ambiente, garantizando la inocuidad de los productos de origen animal.

CONCLUSIONES

Aunque la adición de ivermectina, administrada por vía oral o subcutánea aumentó la eficacia del triclabendazol, esta combinación no resultó prometedora sobre *F. hepatica* en el ganado lechero de Cajamarca. En los casos donde el triclabendazol logre una actividad moderada o efectiva, la administración conjunta con ivermectina podría mejorar notablemente su efectividad, alcanzando una eficacia cercana o igual al 100%.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su agradecimiento al propietario y administrador del fundo San Lorenzo, por la colaboración al brindar la autorización y facilidades para el uso de sus animales.

REFERENCIAS

1. Gandhi P, Schmitt EK, Chen CW, Samantray S, Venishetty VK, Hughes D. Triclabendazole in the treatment of human fascioliasis: a review. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2019;113(12): 797-804. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trz093>.

2. Rodríguez-Hidalgo R, Calvopiña M, Romero-Alvarez D, Montenegro-Franco M, Pavon D, Pointier JP, et al. Triclabendazole efficacy, prevalence, and re-infection of *Fasciola hepatica* in bovine and ovine naturally infected in the Andes of Ecuador. *Veterinary Parasitology: Regional Studies and Reports*. 2024;47: 100947. <https://doi.org/10.1016/j.vprsr.2023.100947>.
3. Bartram DJ, Leathwick DM, Taylor MA, Geurden T, Maeder SJ. The role of combination anthelmintic formulations in the sustainable control of sheep nematodes. *Veterinary Parasitology*. 2012;186(3-4): 151-158. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.030>.
4. Tabari MA, Vahdati SAF, Samakkhah SA, Araghi A, Youssefi MR. Therapeutic efficacy of triclabendazole in comparison to combination of triclabendazole and levamisole in sheep naturally infected with *Fasciola* sp. *Journal of Parasitic Diseases*. 2022;46(1): 80-86. <https://doi.org/10.1007/s12639-021-01422-w>.
5. Ceballos L, Moreno L, Alvarez L, Shaw L, Fairweather I, Lanusse C. Unchanged triclabendazole kinetics after co-administration with ivermectin and methimazole: failure of its therapeutic activity against triclabendazole-resistant liver flukes. *BMC Veterinary Research*. 2010;6(1): 8. <https://doi.org/10.1186/1746-6148-6-8>.
6. Torrel S, Rojas-Moncada J, Saldaña K, Silva M, Gallardo I, Cadenillas R del P, et al. Trematodos del ganado vacuno lechero al pastoreo en Cajamarca, Perú: *Fasciola hepatica* y *Calicophoron microbathrioides*. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*. 2023;34(4): e24296. <https://doi.org/10.15381/rivep.v34i4.24296>.
7. Ortiz P, Scarcella S, Cerna C, Rosales C, Cabrera M, Guzmán M, et al. Resistance of *Fasciola hepatica* against Triclabendazole in cattle in Cajamarca (Peru): A clinical trial and an *in vivo* efficacy test in sheep. *Veterinary Parasitology*. 2013;195(1-2): 118-121. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2013.01.001>.
8. Rojas-Moncada J, Saldaña L, Urteaga V, Vergara R, Rojas A, Torrel S, et al. Efficacy of anthelmintic drugs to control *Fasciola hepatica* in dairy cattle in Peru. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*. 2024;37(2): 101-112. <https://doi.org/10.17533/udea.rccp.v37n2a2>.
9. Rojas-Moncada J, Torrel-Pajares T, Vargas-Rocha L. Validation of the natural sedimentation technique in the diagnosis of chronic fasciolosis. *Parasitology International*. 2024;101: 102889. <https://doi.org/10.1016/j.parint.2024.102889>.
10. Wood IB, Amaral NK, Bairden K, Duncan JL, Kassai T, Malone JB, et al. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*. 1995;58(3): 181-213. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00806-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00806-2).
11. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003;55(1): 53-81. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(02\)00171-0](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(02)00171-0).
12. Mottier L, Alvarez L, Fairweather I, Lanusse C. Resistance-induced changes in triclabendazole

- transport in *Fasciola hepatica*: ivermectin reversal effect. *Journal of Parasitology*. 2006;92(6): 1355-1360. <https://doi.org/10.1645/GE-922R.1>.
13. Bogan TLA, McKellar Q. The pharmacodynamics of ivermectin in sheep and cattle. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1988;11(3): 260-268. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1988.tb00151.x>.
 14. Baggot J, McKellar Q. The absorption, distribution and elimination of anthelmintic drugs: the role of pharmacokinetics. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 1994;17(6): 409-419. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2885.1994.tb00271.x>.
 15. Charlier J, Van der Voort M, Hogeveen H, Vercruysse J. ParaCalc®-A novel tool to evaluate the economic importance of worm infections on the dairy farm. *Veterinary Parasitology*. 2012;184(2-4): 204-211. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.09.008>.
 16. Fanke J, Charlier J, Steppin T, von Samson-Himmelstjerna G, Vercruysse J, Demeler J. Economic assessment of *Ostertagia ostertagi* and *Fasciola hepatica* infections in dairy cattle herds in Germany using Paracalc ®. *Veterinary Parasitology*. 2017;240: 39-48. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2017.03.018>.
 17. Torrel-Pajares TS, Rojas-Moncada JD, Vargas-Rocha LA, Murga-Moreno CA. Influence of irrigation type in the prevalence of bovine fasciolosis, Cajamarca-Peru. *Revista Veterinaria*. 2023;34(1): 47. <https://doi.org/10.30972/vet.3416610>