



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA NATURALEZA
ESCUELA DE MEDICINA VETERINARIA
CARRERA MEDICINA VETERINARIA
SEDE CONCEPCIÓN**

**RESISTENCIA DE *FASCIOLA HEPATICA* A TRICLABENDAZOL EN
RUMIANTES DOMÉSTICOS. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.**

Memoria para optar al título de Médico Veterinario

Profesor Patrocinante: MCs Javier Neumann Vásquez MV
Estudiante: Rodrigo Cornejo Aravena

© Rodrigo Andrés Cornejo Aravena, Javier Neumann Vásquez

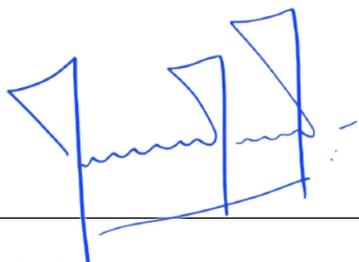
Se autoriza la reproducción parcial o total de esta obra con fines académicos, por cualquier forma, medio o procedimiento, siempre y cuando se incluya la cita bibliográfica del documento.

Concepción, Chile

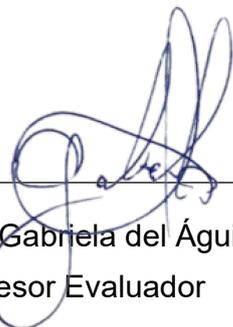
2023

CALIFICACIÓN DE LA MEMORIA

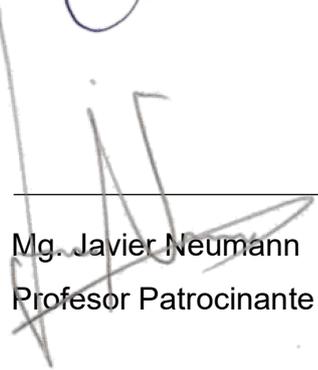
En Concepción, el día 13 de julio de 2024, los abajo firmantes dejan constancia que el(la) alumno(a) **RODRIGO ANDRES CORNEJO ARAVENA** de la carrera de MEDICINA VETERINARIA ha aprobado la memoria para optar al título de MÉDICO VETERINARIO con una nota de 5.0



Mg. Claudio Báez
Presidente Comisión



Mg. Gabriela del Águila
Profesor Evaluador



Mg. Javier Neumann
Profesor Patrocinante

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar expresando mi profundo agradecimiento a mi familia, cuyo amor incondicional y apoyo constante han sido de gran importancia en mi trayectoria académica. Agradezco de todo corazón a mis padres **Jessica Aravena** y **Fermín Cornejo** por su inquebrantable dedicación, sabiduría y sacrificio para brindarme las oportunidades necesarias para alcanzar mis metas. Su ejemplo de tenacidad y valores ha sido mi guía durante estos años.

A mis dos hermanas menores, **Isidora Aravena** y **María José Cornejo**, les agradezco por ser una fuente constante de alegría y por brindarme su apoyo incondicional en cada paso de este camino. También por sus sonrisas y presencia, que han sido un pilar en los momentos difíciles para poder llegar a este logro.

No puedo no mencionar a mis compañeros, **Princesa** y **Toby**, mis leales amigos de cuatro patas, cuyo amor incondicional y compañía han sido un gran apoyo en los días difíciles. Agradezco a mis adorables mascotas por estar siempre a mi lado, por sus miradas reconfortantes y por enseñarme el valor de la lealtad y el cariño desinteresado.

A mis **amigos**, les agradezco por su constante apoyo, por sus risas compartidas y por ser mi roca en los momentos de duda. Su amistad es una de las grandes cosas con las que me quedo, guiándome en los momentos oscuros y celebrando conmigo cada logro alcanzado. Su positividad y confianza en mí han sido un impulso invaluable en este viaje.

Y finalmente, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi profesor guía, **Javier Neumann**, cuya orientación experta, sabiduría y apoyo fueron fundamentales en la realización de esta memoria, motivándome a siempre seguir adelante.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimientos.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	vii
ABSTRACT	viii
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. OBJETIVOS.....	6
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
4. RESULTADOS Y ANÁLISIS	10
5. DISCUSIÓN	19
6. CONCLUSIONES	22
7. REFERENCIAS	24

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Términos de búsqueda.....	9
Tabla 2	Estudios publicados período 2005 – 2022 sobre causas de la resistencia de <i>Fasciola hepatica</i> frente a Triclabendazol.....	11
Tabla 3	Estudios publicados período 2005 – 2022 sobre resistencia de <i>Fasciola hepatica</i> , frente al Triclabendazol y variaciones en cuanto al aumento en la resistencia al Triclabendazol.....	12

RESUMEN

El Triclabendazol se destaca como uno de los antihelmínticos más empleados en el tratamiento de enfermedades vinculadas a *Fasciola hepatica*, un parásito Trematodo del orden Digenea que, en su fase adulta, infecta los conductos biliares de los rumiantes, provocando la enfermedad conocida como Fascioliasis. A pesar de la alta eficacia y especificidad del Triclabendazol, a lo largo del tiempo se han documentado numerosos casos de resistencia de la *Fasciola hepatica* a este compuesto en bovinos, ovinos y caprinos.

Con el propósito de abordar esta problemática, se llevó a cabo una investigación bibliográfica de naturaleza cualitativa y descriptiva documental. Se aplicó una revisión sistemática centrada en la exploración de artículos relacionados con los objetivos de la investigación. Cabe destacar que los resultados obtenidos en este estudio muestran una tendencia desfavorable en bovinos, siendo los rumiantes con mayor prevalencia de resistencia de la *Fasciola hepatica* al Triclabendazol. En el caso de los ovinos, a pesar de contar con un mayor número de estudios, la proporción de casos positivos a la resistencia es menor. Por último, en caprinos, se identificaron únicamente tres estudios, de los cuales dos arrojaron resultados negativos en cuanto a la resistencia de la *Fasciola hepatica* al Triclabendazol.

Palabras clave: *Fasciola hepatica*, Triclabendazol, Mecanismos de acción, Mecanismos de resistencia, Eficacia, Ganado, Ovinos, Caprinos.

ABSTRACT

Triclabendazole stands out as one of the most widely used anthelmintics in the treatment of diseases related to *Fasciola hepatica*, a Trematode parasite of the order Digenea which, in its adult stage, infects the bile ducts of ruminants, causing the disease known as Fascioliasis. Despite the high efficacy and specificity of triclabendazole, numerous cases of resistance of *Fasciola hepatica* to this compound have been documented in cattle, sheep and goats.

In order to address this problem, a bibliographic research of a qualitative and descriptive documentary nature was carried out. A systematic review focused on the exploration of articles related to the research objectives was applied. It should be noted that the results obtained in this study show an unfavorable trend in cattle, being the ruminants with the highest prevalence of resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole. In the case of sheep, despite having a greater number of studies, the proportion of resistance-positive cases is lower. Finally, in goats, only three studies were identified, of which two showed negative results in terms of resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole.

Key words: *Fasciola hepatica*, Triclabendazole, Mechanisms of action, Mechanisms of resistance, Efficacy, Cattle, sheeps, Goats.

1. INTRODUCCIÓN

1.1.- *Fasciola hepatica*.

La *Fasciola hepatica* es una especie de platelminto, de clase Trematoda y subclase Digenea, su distribución es a nivel mundial. En general, se caracterizan por tener un cuerpo blando, aplanado dorsoventralmente y ser hermafroditas (Bowman, 2011). Dentro de su ciclo biológico, presenta un desarrollo indirecto, con generaciones sexuales y asexuales, las cuales llegan a parasitar a hospedadores, tales como: rumiantes y incluso otros mamíferos accidentales, como el humano (Bowman, 2011). La *Fasciola hepatica* en su estadio adulto, suele parasitar tanto los conductos biliares como la vesícula biliar (Carrada, 2007). Su presencia está ligada a los moluscos del género *Lymnaea*, el cual actúa como hospedador intermediario en su ciclo biológico (Cordero del campillo y Rojo, 1999). Los factores preponderantes que inciden en la expresión de la fascioliasis son aquellos que impactan directamente en el incremento del número de estadios infectantes de *Fasciola hepatica*, destacando la fase de metacercarias. Estos elementos determinantes incluyen las condiciones térmicas y las precipitaciones, dado que en climas más húmedos se crea un entorno propicio que favorece el desarrollo subsiguiente, la reproducción y la puesta de huevos por parte del caracol (huésped intermediario), de esta manera, favorece de igual manera la migración de metacercarias hacia los forrajes que sirven de alimentación para rumiantes (Ibrahim, 2017). La infección de los rumiantes suele darse al momento en que salen a pastorear por la ingesta de los huevos de *Fasciola* que se encuentran en la hierba de praderas y plantas acuáticas, también es posible que esto llegue a ocurrir en ganado que se encuentre estabulado, esto debido al consumo de agua, heno o ensilados mal realizados (Cordero del campillo et al., 1999). La enfermedad más común que causa dicho parásito tanto en rumiantes domésticos como a humanos es la fascioliasis o distomatosis. Esta enfermedad suele presentarse en las siguientes formas clínicas: aguda, subaguda y crónica, generando trastornos tanto digestivos como en la nutrición. (Cordero del campillo et al., 1999). El control de la fascioliasis se realiza mediante el uso de antihelmínticos, control de praderas para pastoreo, un correcto manejo en las fuentes de agua que se proporciona al animal, y

uso de molusquicidas, ya que así se previene y controla la población del huésped intermediario (Boray, 1991, citado en Roberts y Suhardono, 1996).

1.2.- Epidemiología de *Fasciola hepatica*.

La expresión de la fascioliasis está mayormente condicionada por la susceptibilidad de las diversas especies de hospedadores definitivos, la cual se ve influenciada por factores como el estado nutricional, la edad y las resistencias naturales o adquiridas. Estos aspectos ejercen una influencia significativa en la fisiología de cada especie animal, generando variaciones en su capacidad para albergar y desarrollar la infección por *Fasciola hepatica*. (Prepelitchi, 2009). La aparición de esta enfermedad se asocia principalmente al hospedador intermediario, siendo este el caracol *Lymnaea viatrix* el cual disemina estadios infectantes del parásito en estudio (Mas-Coma et al., 2005). Existen diferentes etapas del ciclo parasitario, las cuales van a depender de una diversidad de factores tales como la humedad, temperatura, topografía y manejo, favoreciendo de una u otra forma en la prevalencia de la enfermedad (Suárez et al., 2007). Por otro lado, en verano ocurre un incremento de la temperatura, disminuyendo la humedad del suelo y reduciendo el ciclo biológico mientras se aumenta la mortandad de los diferentes estadios de *Fasciola hepatica*. Es debido a esto que podemos notar la importancia de la humedad, siendo esta determinante en el ciclo biológico del parásito (Suárez et al., 2007).

1.3.- Aspectos generales del Triclabendazol (TCBZ) como antihelmíntico.

Actualmente, el Triclabendazol derivado de los benzimidazoles (BZD), es uno de los antihelmínticos más utilizados a nivel mundial, frente a tremátodos como *F. hepatica*, ya que presenta una alta eficacia, no es teratogénico ni embriotóxico como sí lo son otros derivados de BZD. Además, posee amplio espectro de acción, tanto en estadios adultos como inmaduros de dicho parásito, sin embargo, difiere de otros benzimidazoles en su nula eficacia frente a nemátodos (Pérez, 2010). Se suele administrar a bovinos, búfalos, caprinos y ovinos por vía oral, luego es rápidamente oxidado gracias a las enzimas hepáticas, formando sulfoxido de Triclabendazol (TCBZ-SO), sulfona de triclabendazol (TCBZ-SO₂) y keto-triclabendazol (keto-TCBZ), siendo estos sus

principales metabolitos (Kikuchi et al., 2019). Hasta el momento, aún existe cierta incertidumbre con respecto al mecanismo de acción del TCBZ, se estipula que cumple su función a través de “fijadores de tubulina”, al igual que otros benzimidazoles, uniéndose a la molécula de β -tubulina y así interrumpir o inhibir la polimerización en microtúbulos (Brennan et al., 2007), el problema está en que no se puede afirmar que esta sea su principal acción, puesto que, si fuese el mecanismo, podría llevar a causar algún grado de eficacia frente a nematodos que si son susceptibles a otros benzimidazoles, es por esto que, dentro de las sugerencias presentadas se encuentran también el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa (Carr et al., 1993) y la inhibición de la síntesis de proteínas (Stitt et al., 1995). Las vías de entrada del fármaco en *F. hepatica*, es a través de ingestión oral y difusión transtegumentaria (Fairweather, 2005), la absorción de los compuestos está estrechamente relacionada con su lipofilia (Mottier et al., 2004). Se postula que la actividad del Triclabendazol contra fasciolas inmaduras, se manifiesta por una necrosis ascendente que presentan los estados juveniles de *F. hepatica*, la que conduce a la muerte del parásito y a su expulsión desde el hígado (Pérez, 2010). Se considera que, este fasciolicida es de los más eficaces del mercado, por lo tanto, en el último tiempo, su uso ha sido indiscriminado, esto conlleva a que se disparen las alarmas en relación con la resistencia antihelmíntica que se lleva produciendo (Ortiz, 2011).

1.4.- Resistencia antihelmíntica en *Fasciola hepatica*.

La resistencia a un fármaco se define como, la capacidad que tiene una fracción de la población para tolerar dosis tóxicas de sustancias químicas que pueden llegar a ser letales para otros miembros de su misma especie (Craig, 1993; Jackson, 1993). Estudios que se han realizado para lograr identificar cuáles son los principales mecanismos de resistencia a TCBZ se han centrado en 3 áreas: unión a tubulina; captación alterada del fármaco y metabolismo modificado del fármaco (Fairweather et al., 2020). Los resultados del estudio indican que, existe un mecanismo de resistencia al TCBZ, pero no implica un cambio en la estructura de la molécula tubulina (McConville, 2006). Debido a esto, se propusieron varios mecanismos alternativos para la resistencia a TCBZ, incluida la sobreexpresión de tubulina (Robinson et al., 2002), mayor salida de fármaco a las células

(Alvarez et al., 2005) y mayor conversión de TCBZ- SO en el menos potente metabolito de sulfona, siendo este el TCBZ-SO₂ (Robinson et al., 2004). Diversas razones sugieren que *F. hepatica* ha desarrollado cierto nivel de resistencia, y este fenómeno parece originarse por factores como el manejo inadecuado de los medicamentos. Esto incluye la posibilidad de errores en los cálculos de dosificación durante la administración, lo cual conlleva a una subdosificación del fármaco. Además, la falta de alternancia en el uso de fasciolicidas después de repeticiones en la desparasitación del ganado y la aplicación indiscriminada de derivados de TCBZ, que no alcanzan una bioequivalencia farmacológica con el compuesto original, también contribuyen a este problema (Ortiz, 2011). Otros puntos serían el elevado costo en la creación de nuevos antihelmínticos (Chávez et al., 2012), condiciones climáticas, infecciones gastrointestinales concomitantes por nematodos y el uso inadecuado de antihelmínticos (Álvarez et al., 2006), pueden llegar a contribuir al momento de hablar sobre la resistencia que se lleva produciendo a lo largo del tiempo. También toma relevancia el estudio de la velocidad de desarrollo de dicha resistencia, que involucra tanto factores internos (propios del parásito), como externos (antrópicos, controlados por el ser humano), llevando a pensar sobre los diferentes mecanismos de resistencia presentes en *F. hepatica* (Márquez, 2003). Hay amplias evidencias que indican que este proceso ha estado en marcha durante un período prolongado, lo cual posibilita la identificación de ciertos escenarios propicios que favorecen la manifestación de este fenómeno (Fairweather et al., 2020).

1.5.- Consecuencias de resistencia al TCBZ en *Fasciola hepatica* a rumiantes domésticos.

La fascioliasis, es una enfermedad parasitaria que va cobrando cada vez más fuerzas por el progresivo aumento en casos de resistencia a antihelmínticos. Tomando como motivo de estudio al TCBZ, debido a su gran eficacia contra distintos estadios de dicho parásito. La resistencia que se viene reportando se vuelve un problema debido a que afecta en ámbitos tanto económicos como en la salud de los rumiantes (Cordero del campillo et al., 1999). Con respecto a lo económico, no solo se producen pérdidas al momento de las muertes, sino también en la reducción de la producción y calidad de la lana en caso de las ovejas, menor cantidad en número de partos, baja tasa en crecimiento, reducción

en la producción y calidad de leche, menor tasa de conversión alimenticia en ganado de engorde y decomiso de canales, todo esto en rumiantes en general (Boray, 2007). Mientras que, si se habla sobre la salud de ellos, los trematodos hepáticos adultos llevarán a signos clínicos tales como: pérdida gradual de la condición corporal, debilidad progresiva, anemia, hipoalbuminemia, y una cantidad baja de proteínas totales en sangre (hipoproteinemia), entre otros (Bowman, 2011). Como se ha mencionado anteriormente, el Triclabendazol, es uno de los antihelmínticos a nivel mundial más utilizados contra *F. hepática*, por lo que, no es ajeno a las diferentes problemáticas que esto podría conllevar. A pesar de los años de estudio y reportes acerca de la resistencia del parásito, aún existen muchas interrogantes con respecto al real mecanismo de acción del Triclabendazol frente a *F. hepática*, sobre como el parásito logra volverse resistente y en que parte del parásito actúa el fármaco una vez dentro, haciendo mención también, en que una baja eficacia antihelmíntica no es necesariamente sinónimo de resistencia a los antihelmínticos (Sargison, 2012).

Es debido a esta problemática que se plantea la pregunta de ¿Cuál es la situación actual de la resistencia al Triclabendazol por parte de *Fasciola hepática* en rumiantes domésticos?

2. OBJETIVOS

2.1.- Objetivo general

Analizar las variables que afectan a los rumiantes domésticos debido a la resistencia que presenta la *Fasciola hepatica* frente al Triclabendazol.

2.2.- Objetivos específicos

1. Identificar causas de la resistencia de *Fasciola hepatica*, frente al Triclabendazol en rumiantes domésticos.
2. Determinar en qué especie dentro de los rumiantes, se ha reportado mayor resistencia al Triclabendazol.
3. Describir si se han especificado variaciones en cuanto al aumento en la resistencia al Triclabendazol por parte de *Fasciola hepatica*.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1.- Diseño

Para lograr el desarrollo del presente estudio y resolución de objetivos, se realizó una revisión sistemática de documentos científicos previamente publicados, recolectando así la información necesaria para dar sustento y base al estudio.

3.2.- Estrategia de búsqueda

Dentro de los gestores de búsqueda bibliográfica que se usaron para llevar a cabo esta revisión se encuentran: Google scholar, PubMed, ScienceDirect, Dialnet y EBSCO.

La búsqueda de estos estudios científicos se realizó tanto en español como en inglés, pudiendo así conseguir información relevante de ambos idiomas.

3.3.- Ventana temporal de estudio

Se utilizaron escritos publicados desde los años 2005 hasta 2022 como fecha límite.

3.4.- Criterios de inclusión

En esta revisión bibliográfica, se usaron textos de diferentes partes del mundo, sin tener en cuenta ciudades o países en específico. Se incluyen solo a bovinos, ovinos y caprinos para el estudio final. Se tomó como muestra de estudio solo a *F.hepatica*. Se incluyo todo tipo de texto que haga referencia a causas de resistencia generada hacia Triclabendazol por parte de *F.hepatica*, reportes de especies afectadas (bovino, ovino y caprino) y problemáticas asociadas a la parasitosis (como enfermedades y otros ámbitos).

3.5.- Criterios de exclusión

Se excluyen textos en idiomas diferentes a los anteriormente mencionados, también se excluyó información relacionada a resistencia en *F.hepatica* frente al Triclabendazol en humanos o que hable sobre otros trematodos, como *Fasciola gigantica*. Se excluyeron textos que hablen sobre otros rumiantes.

3.6.- Análisis de datos

Esta investigación es cualitativa, ya que, las revisiones bibliográficas fueron analizadas de manera sistemática y rigurosa, de esta misma forma, es de tipo descriptiva con diseño documental, debido que, la información recabada se realiza a través de la consulta de documentos, los cuales se basan en los objetivos mencionados anteriormente.

Cabe recalcar que la búsqueda de los artículos fue precisa, ya que, debían cumplir con los criterios de exclusión de la investigación. Una vez seleccionados los documentos, se hizo una tabla de estudio, en donde se considera el nombre del artículo, especie estudiada, autor y año, evidencia de resistencia (si/no), porcentaje de resistencia o cita, y objetivos y variables que responden, teniendo así un orden sistemático.

3.7.- Variables asociadas a objetivos específicos

En base a los objetivos específicos (OE) se plantearán las siguientes variables.

OE 1:

- Mecanismo de acción del Triclabendazol contra los cuales *F. hepática* desarrolle resistencia
- Causales que generan resistencia en *F. hepática*.

OE 2:

- Datos de países en que se haya presentado resistencia por especie rumiante doméstica

OE 3:

- Recopilación de datos por año en que se haya descrito un aumento en la resistencia contra el Triclabendazol

3.8.- Términos de búsqueda

Para realizar la búsqueda de información, se utilizaron palabras clave como:

Tabla 1: Términos de búsqueda utilizados en la investigación bibliográfica sobre resistencia antiparasitaria de *Fasciola hepatica* en rumiantes domésticos.

Palabras claves	Operadores booleanos
<ul style="list-style-type: none"> • Fasciola hepatica (Liver fluke) • Rumiantes domésticos (Domestic ruminants) • Resistencia (Resistance) • Causas (Causes) • Mecanismos de resistencia (Mechanisms of resistance) • Triclabendazol (Triclabendazole) • Eficacia (Efficacy) • Antihelmínticos (Anthelmintics) • Control de fascioliasis (Control of fascioliasis) • Ganado (Livestock) • Prevalencia (Prevalence) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rumiant “and” fascioliasis • Triclabendazole resistance in ruminants “not” humans • Problems “or” effects of resistance to Triclabendazole • Triclabendazol “and” fasciola hepática resistance • Signs “and” consequences of bovine fascioliasis • Liver fluke treatment “and” resistance • Fasciola hepatica “and” resistance “and” cattle • Resistance “and” ovine • Caprine “and” triclabendazole

4. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Las combinaciones de palabras más utilizadas para esta investigación fueron: “fasciola hepatica and resistance and cattle”, “Resistencia triclabendazol bovinos”, “fasciola hepatica and resistance and ovine” y “caprine and triclabendazole”, estos son los conjuntos de palabras que más información lograron aportar a la investigación.

De los buscadores mencionados en materiales y métodos, EBSCO fue el que obtuvo la mayor cantidad de estudios en bovinos, ovinos y caprinos, con un total de 481 artículos, pero no todos cumplían con los criterios de inclusión, por ende, solo fueron considerados 20 investigaciones que hacen referencia a estos rumiantes.

Con respecto a PubMed, se obtuvieron 176 estudios, de los cuales solo 10 cumplían con los criterios de inclusión. En Google Scholar, los resultados fueron 10, pero solo 1 contó con la información necesaria para la investigación. Por último, ScienceDirect, arrojó 341 resultados, pero tan solo 1 estudio cumplía con los criterios de inclusión.

Es importante hacer referencia a lo complejo que fue buscar estudios, pese a la variedad de combinación de palabras, en diferentes páginas se repetían artículos ya utilizados en la investigación, también no se esperaba que se encontrarán tan pocos estudios de Caprino, con un total de sólo 3 artículos que cumplían con los criterios de inclusión para este rumiante.

Tabla 2: Estudios publicados período 2005 – 2022 sobre causas de la resistencia de *Fasciola hepatica*, frente al Triclabendazol.

Artículo	Autor y Año	Objetivo y variables
“Understanding triclabendazole resistance”	(Brennan et al, 2007)	1
“Triclabendazole progress report, 2005–2009: an advancement of learning?”	(Fairweather., 2009)	1
“Increased susceptibility of a triclabendazole (TCBZ)-resistant isolate of <i>Fasciola hepatica</i> to TCBZ following co-incubation in vitro with the P- glycoprotein inhibitor, R(+)-verapamil”	(Meaney et al., 2013)	1
“Current Threat of Triclabendazole Resistance in <i>Fasciola hepatica</i> ”	(Kelley et al., 2016)	1
“Pleiotropic alterations in gene expression in Latin American <i>Fasciola hepatica</i> isolates with different susceptibility to drugs”	(Radío et al., 2018)	1
“Assessment of Triclabendazole Efficacy Against <i>Fasciola hepatica</i> by Histopathological Changes Induced in Tegument and Gut of Flukes”	(Bibik y Abdelhamid., 2022)	1
“Resistance of <i>Fasciola hepatica</i> to triclabendazole and albendazole in sheep in Spain”	(Álvarez et al., 2006)	1
“Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fasciolosis bovina en la ganadería lechera de Jauja, Perú.”	(Chávez et al., 2012)	1

Tabla 3: Estudios publicados período 2005 — 2022 sobre resistencia de *Fasciola hepatica*, frente al Triclabendazol y variaciones en cuanto al aumento en la resistencia al Triclabendazol.

Artículo	Especie estudiada	Autor y Año	Evidencia de resistencia (Si/No)	% de resistencia o método de detección	Objetivos y variables
Confirmation of <i>Fasciola hepatica</i> resistant to triclabendazole in naturally infected Australian beef and dairy cattle”	Bovino	(Brockwell et al.,2013)	Si	Conteo de huevos en heces y pruebas de reducción de coproantígenos	2 y 3
High prevalence of fasciolosis and evaluation of drug efficacy against <i>Fasciola hepatica</i> in dairy cattle in the Maffra and Bairnsdale districts of Gippsland, Victoria, Australia	Bovino	(Elliott et al.,2015)	Si	Prueba de reducción del Recuento de huevos en heces (FECRT) y prueba de reducción de coproantígenos (CRT).	2 y 3
Flukicide efficacy against	Bovino	(Romero et al.,2018)	Si	Prueba de reducción del	2 y 3

<p>Fasciola hepatica of Triclabendazole and Nitroxynil in cattle of the central valley of Chile</p>				<p>Recuento de huevos en heces (FECRT)</p>	
<p>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</p>	<p>Bovino</p>	<p>(Kelley et al.,2020)</p>	<p>Si</p>	<p>Recuento de huevos de heces ytest de ELISA</p>	<p>2 y 3</p>
<p>Fasciola hepatica Control Practices on a Sample of Dairy Farms in Victoria, Australia”</p>	<p>Bovino</p>	<p>(Kelley et al.,2021)</p>	<p>Si</p>	<p>Datos de una encuesta de resistencia TCBZ complementaria.</p>	<p>2 y 3</p>
<p>Efficacy of triclabendazole and albendazole against Fasciola</p>	<p>Bovino</p>	<p>(Kouadio et al.,2021)</p>	<p>No</p>	<p>95,4 % Efectividad del TCBZ</p>	<p>2 y 3</p>

spp. infection in cattle in Cote d'Ivoire: a randomised blinded trial"					
Estado actual de la infección por Fasciola hepatica en Cajamarca, Perú"	Bovino	(Ortiz P, 2011)	Si	37% Efectividad del TCBZ	2 y 3
Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fasciolosis bovina en la ganadería lechera de jauja, Perú	Bovino	(Chávez et al.,2012)	Si	38.2% Prevalencia <i>F.hepatica</i>	2 y 3
Resistencia de Fasciola hepatica al Triclabendazol en Bovinos de la Campiña de Cajamarca, Perú	Bovino	(Rojas,2022)	Si	En los resultados se determinó 2,8%; 3,1%; 68%; 96% y 100% de eficacia en los predios (Rojas, 2022)	2 y 3
"Efficacy of nitroxyinil against Fasciola hepatica resistant to triclabendazole in a naturally	Ovino	(Martínez et al.,2010)	Si	59,4% y 73,8%. Resistencia <i>F.hepatica</i>	2 y 3

infected sheep flock” “The field evaluation of albendazole and triclabendazole efficacy against Fasciola hepatica by coproantigen ELISA in naturally infected sheep”	Ovino	(Novobilskýet al.,2012)	No	Reducción de coproantígenos y recuento de huevos de heces.	2 y 3
“Assessment of flukicide efficacy against Fasciola hepatica in sheep in sweden in the absence of a standardised test”	Ovino	(Novobilskýet al.,2016)	No	97mi100% Efectividad TCBZ.	2 y 3
“Evaluación de la actividad del Albendazol y el Triclabendazol en rebaños de ovinosinfectados por Fasciola hepatica”	Ovino	(Chaviano,2016)	No	90% Reducción deoviposición.	2 y 3
“Liver fluke control onsheep farms in	Ovino	(McMahon et al.,2016)	No	Datos de una encuesta de	2 y 3

Northern Ireland: A survey of changing management practices in relation to disease prevalence and perceived triclabendazole resistance” “Fasciola and fasciolosis in ruminants in Europe: Identifying research needs” “Providing information about triclabendazole resistance status influences farmers to change liver fluke control practices” “Determinación de resistencia antihelmíntica (Fasciola hepática) en ovinos frente a				resistencia TCBZ complementaria.	
	Ovino	(Beesley et al.,2017)	Si	Ensayos de eclosión de huevos in vitro	2 y 3
	Ovino	(Coyne et al.,2020)	Si	<90% Reducción eficacia del TCBZ	2 y 3
	Ovino	(Mamani et al.,2009)	Si	98.0 y 36.3% Resistencia al TCBZ	2 y 3

Albendazol y Triclabendazol, LaPaz – Bolivia”					
“Resistencia al Triclabendazole (TCBZ) en ovinos infectados artificialmente con una cepa cajamarquina de Fasciola hepática”	Ovino	(Ortiz et al., 2013)	Si	25,2% Eficacia TCBZ	2 y 3
“Resistencia de Fasciola hepática a triclabendazol y albendazol en ovejas en España”	Ovino	(Álvarez et al., 2006)	No	95,7% y 85,4% Eficacia TCBZ	2 y 3
“Comparison of two assays, a faecal eggcount reduction test (FECRT) and a coproantigen reduction test (CRT), for the diagnosis of resistance to triclabendazole in Fasciola hepática in sheep”	Ovino	(Flanagan et al., 2011)	No	95 % Reducción de recuentos de huevos fecales	2 y 3

<p>“Comparative Efficacy of Anthelmintics in Fasciolosis in Caprines”</p> <p>“Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database</p> <p>“Evaluación de la efectividad del Triclabendazol como fasciolicida en caprinos de la provincia de Neuquén, Argentina”</p>	<p>Caprino</p> <p>Caprino</p> <p>Caprino</p>	<p>(Shrimali et al.,2016)</p> <p>(Vineer et al.,2020)</p> <p>(Centelles et al.,2021)</p>	<p>No</p> <p>Si</p> <p>No</p>	<p>97,38% Eficacia TCBZ</p> <p>80% Resistencia alTCBZ en Reino Unido y 12% en países bajos.</p> <p>100%” Efectividad TCBZ</p>	<p>2 y 3</p> <p>2 y 3</p> <p>2 y 3</p>
---	--	--	-------------------------------	---	--

5. DISCUSIÓN

En base a los resultados investigados anteriormente, se puede mencionar que sí dan respuesta a la pregunta de investigación la cual es “¿Cuál es la situación actual de la resistencia al Triclabendazol por parte de *Fasciola hepatica* en rumiantes domésticos?”. Los hallazgos de investigación señalan que, la resistencia al Triclabendazol en *Fasciola hepatica* está emergiendo como un problema en rumiantes domésticos, tales como bovinos, ovinos y caprinos. Se detectó la presencia de cepas de *Fasciola hepatica* resistentes al Triclabendazol en países como Perú, Argentina, Bolivia, España, Australia, Suecia, Cuba, Irlanda, Reino Unido, África, India (Vineer et al., 2020) y solo uno de Chile (Romero et al., 2019), lo que sugiere una dispersión geográfica de la resistencia. Esto plantea preocupaciones significativas en términos de salud animal, bienestar y productividad ganadera.

Con relación a la prevalencia de la resistencia, los artículos señalan que la frecuencia relativa deresistencia al Triclabendazol varió entre las distintas especies de rumiantes domésticos. Se encontraron 11 documentos con resultados en ovinos y 9 en bovinos, los cuales cumplían con los criterios de inclusión. En los establos lecheros, se observó una mayor prevalencia de resistencia alcanzando un 38.2% en bovinos (Chávez, 2012) según los resultados de los exámenes coproparasitológicos, esto en comparación con ovinos y caprinos, donde la eficacia por parte del TCBZ en ovinos fue de 25.2% siendo está muy baja (Ortiz et al., 2013), mientras que en caprinos evaluados luego del uso de TCBZ fue del 100% (Centelles, 2021). Sin embargo, hay que tener en consideración que los resultados de prevalencia y resistencia varían según el país del que se hable. Esta prevalencia mayor en bovinos, puede atribuirse a una serie de factores, como diferencias metabólicas y farmacocinéticas (Fairweather, 2005), prácticas y manejos diferentes según el lugar de estudio e incluso por una mayor exposición al fármaco en la práctica ganadera (Chávez et al., 2012), esto por mencionar algunas, sin embargo, el resultado con respecto a que fuese mucho más común en bovinos era esperable por lo anteriormente descrito, pero se esperaba mucha más información relacionada a dicha resistencia en caprinos, la cual fue más compleja y extensa de buscar dando como

resultado solo 3 estudios de importancia. Dentro de los resultados encontrados, se habla de que no se ha visto gran resistencia al Triclabendazol en países como India (Shrimali et al.,2016) y Argentina, donde sigue siendo recomendado para reducir pérdidas económicas, esto debido al porcentaje de éxito de este tratamiento con respecto a la reducción del conteo de huevos, siendo de un 100% (Centelles, 2021). Según los estudios en caprinos, estos revelaron que, aunque se ha descrito la resistencia en varios países europeos, esta es menos prevalente en comparación con bovinos y ovinos (Vineer et al.,2020). A pesar de la resistencia reportada, el uso de Triclabendazol sigue siendo ampliamente recomendado y efectivo a comparación de otros antihelmínticos, esto en bovinos, ovinos y caprinos, ya que existe una ausencia de alternativas terapéuticas bioequivalentes al Triclabendazol sin lograr un real reemplazo para este (Shrimali et al.,2016). Por esta razón, se encontró un estudio en Australia en el cual su objetivo fue buscar estrategias de control para la resistencia del Triclabendazol en *Fasciola hepatica*, abarcando diferentes puntos como lo son las modificaciones ambientales para el control sobre el hospedador intermediario, siendo este el caracol *Lymnaea viatrix*, y disminuir hasta cierto punto tanto la propagación como transmisión del parásito (Kelley et al., 2021). Con relación a Chile, se encontró únicamente un documento que hacía referencia a este tema, en donde se indicó que se encontró por primera vez resistencia al Triclabendazol por parte de *Fasciola hepatica* en bovinos, todo esto ocurrido en valle central (Romero et al., 2019). Además, el estudio exploró los posibles mecanismos de resistencia al Triclabendazol en *Fasciola hepatica*. Se identificaron cambios genéticos y adaptaciones metabólicas en las cepas resistentes, lo que respalda la idea de que la resistencia es resultado de una selección natural inducida por el uso extensivo de Triclabendazol (Brennan et al., 2007). Estos mecanismos pueden conferir a los parásitos la capacidad de evadir los efectos del fármaco y sobrevivir en presencia de tratamientos antihelmínticos, esto debido a que la resistencia adquirida se debe principalmente a las mutaciones en el gen que codifica la proteína tubulina, la cuál es el sitio de acción del fármaco, modificando así la estructura de dicha proteína y disminuyendo la afinidad del Triclabendazol, siendo lo que a su vez reduce la capacidad para inhibir la polimerización de microtúbulos (Brennan et al., 2007). Incluso, se ha demostrado que ciertas poblaciones resistentes de *F.hepatica* presentan la capacidad de desintoxicación y

eliminación del fármaco ayudando así a su supervivencia frente al tratamiento (Meaney et al., 2013), gracias a esto, se puede hacer una idea de cómo *F. hepatica* podría estar volviéndose resistente. Comprender los mecanismos subyacentes de la resistencia permitiría el desarrollo de estrategias de control más efectivas y la identificación de biomarcadores que faciliten la detección temprana de la resistencia, pero hasta el momento no existe nada claro con respecto al tema, sin embargo, en los estudios mencionados se hacen alusión a ciertos mecanismos del Triclabendazol contra los que se presume *F. hepatica* podría estar generando resistencia (Fairweather, 2005).

Por otro lado, no existen actualmente porcentajes o datos brutos disponibles que respalden de manera concluyente un aumento generalizado en la resistencia al Triclabendazol en *Fasciola hepatica* a medida que pasa el tiempo. Sin embargo, es importante considerar que desde la primera vez que se reportó la resistencia en el año 1980, han aumentado la cantidad de estudios en granjas, tal cual como se puede revisar en la tabla 3, también la población de estudio es más amplia, comenzó con bovinos, pero ahora igual ocurre resistencia en ovinos y está comenzando a afectar a caprinos, por lo mismo, los métodos para identificar la resistencia han aumentado, el más común es la reducción de recuentos de huevos fecales, pero ahora igual se utiliza los ensayos de eclosión de huevos in vitro, test coproantígenos, test de ELISA, entre otros que irán apareciendo para una mejor toma de resultados, además se están buscando nuevas formas para poder controlar de una manera más efectiva a *Fasciola hepatica*, para así evitar que esta se vuelva resistente a diferentes antihelmínticos y no siga afectando a las industrias ganaderas.

En resumen, la investigación sobre la resistencia al Triclabendazol en *Fasciola hepatica* en rumiantes domésticos es crucial para evaluar la situación actual y comprender los factores asociados con su aparición y propagación, siendo fundamental para el futuro desarrollo de estrategias efectivas de control que minimicen el impacto de la resistencia en la salud animal y en la industria ganadera en general.

6. CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos y resultados de la revisión bibliográfica, se logró concluir que:

Las causas que pueden provocar la resistencia son el uso excesivo o incorrecto del Triclabendazol, la falta de alternativas terapéuticas efectivas que pueden llevar a un uso mucho más intensivo y prolongado del Triclabendazol, aumentando así el riesgo de desarrollo de resistencia. Además, los factores ambientales, como las características del hábitat de los caracoles hospedadores intermediarios y el clima, pueden influir en la propagación y transmisión de *Fasciola hepatica*.

El ganado bovino ha mostrado ser el rumiante con mayor reporte de casos de resistencia al TCBZ cuando está parasitado por *F. hepatica*, aunque no implica un aumento de esta a lo largo del tiempo. Diversos estudios llevados a cabo en diferentes países, como Australia, Chile y Perú, durante el periodo comprendido entre 2005 y 2022, han demostrado que la resistencia a este fármaco persiste a lo largo de este tiempo. Incluso, el primer reporte de resistencia de *F. hepatica* al TCBZ en el campo se registró en Australia en 1995, y desde entonces se siguen reportando casos de resistencia hasta la fecha, por esta razón, este es el País en donde más ha sido estudiada, incluso hasta el periodo de 2022.

No se encontraron datos concretos sobre el aumento de la resistencia en *Fasciola hepatica* al Triclabendazol en los estudios revisados. Sin embargo, se identificó el primer caso de resistencia en 1995 en un aislado de campo de *F. hepatica* en una granja de ovejas en Victoria, Australia. Los estudios encontrados en esta investigación de ovinos indican que la resistencia ha persistido en el periodo de 2006 a 2020, pero la presencia de resistencia ha mostrado variaciones según los lugares estudiados. Por ejemplo, se han reportado casos de resistencia en Australia, mientras que en España no se ha informado resistencia hasta el momento debido a la ausencia de reportes. Es fundamental continuar investigando sobre *F. hepatica* y su resistencia al Triclabendazol,

ya que los casos de infección en rumiantes parecen estar en aumento. Es crucial comprender cómo tratar adecuadamente esta parasitosis para prevenir la propagación y el desarrollo generalizado de la resistencia por parte del parásito. Se requiere una vigilancia continua, así como el desarrollo de estrategias de control integrado que incluyan el uso adecuado de antihelmínticos y otras medidas preventivas para abordar eficazmente esta problemática.

7. REFERENCIAS

- Alvarez, L., Solana, H., Mottier, M. L., Virkel, G. L., Fairweather, I., y Lanusse, C. E. (2005). Altered drug influx/efflux and enhanced metabolic activity in triclabendazole-resistant liver flukes. *Parasitology*, 131(04), 501. <https://doi.org/10.1017/s0031182005007997>
- Alvarez, M., Mainar, R., Perez, J. y Rojo, F. (2006). Resistance of *Fasciola hepatica* to triclabendazole and albendazole in sheep in Spain. *Veterinary Record*, 159(13), 424-5. <https://doi.org/10.1136/vr.159.13.424>
- Beesley, N., J., Caminade, C., Charlier, J., Flynn, R. W. V., Hodgkinson, J. E., Martínez- Moreno, A., Martínez-Valladares, M., Perez, J. A. C., Rinaldi, L., y Williams, D. A. (2017). *Fasciola* and fasciolosis in ruminants in Europe: Identify in research needs. *Transboundary and Emerging Diseases*, 65, 199-216. <https://doi.org/10.1111/tbed.12682>
- Bibik, O. & Abdelhamid, M. (2022). Assessment of Triclabendazole Efficacy Against *Fasciola hepatica* by Histopathological Changes Induced in Tegument and Gut of Flukes. *Journal of Advanced Veterinary Research*, 12(5), 563-567. Retrieved from <https://www.advetresearch.com/index.php/AVR/article/view/1029>
- Boray, J. (2007). *Liver Fluke disease in sheep and cattle*. http://www.wormboss.com.au/sheep-goats/files/pages/worms/flukes/liver-fluke/Prime_Fact_446_Liver_fluke_disease_in_sheep_and_cattle.pdf
- Bowman, D. (2011). *Georgis Parasitología para Veterinarios* (9ª ed.). Elsevier.
- Brennan, G., Fairweather, I., Trudgett, A., Hoey, E. M., McCoy, M. D., McConville, M., Meaney, M., Robinson, M. W., McFerran, N. V., Ryan, L. A., Lanusse, C., Mottier, L., Álvarez, L. I. O., Solana, H., Virkel, G., & Brophy, P. M. (2007). Understanding triclabendazole resistance. *Experimental And Molecular Pathology*, 82(2), 104-109. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2007.01.009>
- Brockwell, Y., Elliott, T. R., Anderson, G., Stanton, R., Spithill, T. W., y Sangster, N. C. (2013). Confirmation of *Fasciola hepatica* resistant to triclabendazole in naturally infected Australian beef and dairy cattle. *International Journal for Parasitology- Drugs and Drug Resistance*, 4(1),48-54.

<https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2013.11.005>

- Carr, W., Richard O., McCracken, R. y Stillwell, H. (1993). Uncoupling of Rat Liver Mitochondrial Oxidative Phosphorylation by the Fasciolicide Triclabendazole and Its Sulfoxide and Sulfone Metabolites. *Journal Of Parasitology* 79(2), 198-204. <https://doi.org/10.2307/3283508>
- Carrada, T. (2007). Fasciola hepática: Ciclo biológico y potencial biótico. *Medigraph Artemisa*, 54(1), 21-27. <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2007/pt071f.pdf>
- Centelles, I, Martínez, A, Cabrera, R, Castillo, B, y Larroza, M. (2021). Evaluación de la efectividad del Triclabendazol como fasciolicida en caprinos de la provincia de Neuquén, Argentina. *Revista FAVE. Sección Ciencias veterinarias*, 20(2), 76- 79. <https://dx.doi.org/https://doi.org/10.14409/favecv.v20i2.10328>
- Chávez, V., Sanchez, R., Arana, D. y Suarez, A. (2012). Resistencia a antihelmínticos y prevalencia de fascioliasis bovina en la ganadería lechera de Jauja. Perú. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 23(1), 90- 97. <https://revistasinvestigacion.unmsm.edu.pe/index.php/veterinaria/article/view/887/712>
- Cordero del Campillo, M., Rojo, F., Martínez, A., Sánchez M., Hernández, S., Navarrete, I., Diez, P., Quiroz, H. y Carvalho, M. (1999). *Parasitología Veterinaria*. (1a ed.). Editorial Mc Graw- Hill. España. <https://es.scribd.com/document/148860085/Parasitologia-Cordero-Campillo>
- Coyne, L., Bellet, C., Latham, S. M., y Williams, D. L. (2020). Providing information about triclabendazole resistance status influences farmers to change liver fluke control practices. *Veterinary Record*, 187(9), 357. <https://doi.org/10.1136/vr.105890>
- Craig, T. M. (1993). Anthelmintic resistance. *Veterinary Parasitology*, 46(1-4), 121-131. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(93\)90053-p](https://doi.org/10.1016/0304-4017(93)90053-p)
- Elliott, T. P., Kelley, J. M., Rawlin, G., y Spithill, T. W. (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. *Veterinary Parasitology*, 209(1-2), 117-124.

<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.02.014>

- Fairweather, I. (2005). Triclabendazole: new skills to unravel an old(ish) enigma. *Journal of Helminthology* 79(3),227-34. <https://doi.org/10.1079/joh2005298>
- Fairweather, I. (2009). Triclabendazole progress report, 2005–2009: an advancement of learning?. *Journal Of Helminthology*, 83(2), 139-150. <https://doi.org/10.1017/s0022149x09321173>
- Fairweather, I., Brennan, G., Hanna, R., Robinson, M. W., & Skuce, P. (2020). Drug resistance in liver flukes. *International Journal For Parasitology: Drugs And Drug Resistance*, 12, 39-59. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2019.11.003>
- Flanagan, A. M., Edgar, H., Gordon, A., Hanna, R., Brennan, G., y Fairweather, I. (2011). Comparison of two assays, a faecal egg count reduction test (FECRT) and a coproantigen reduction test (CRT), for the diagnosis of resistance to triclabendazole in *Fasciola hepatica* in sheep. *Veterinary Parasitology*, 176(2-3), 170-176. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.10.057>
- Chaviano, Yipsi, Sánchez Castro, Juliet, Díaz Fernández, Arnielis, Arenal Cruz, Amilcar, Buzatti, Andrea, y Beltrão Molento, Marcelo. (2016). Evaluación de la actividad del Albendazol y el Triclabendazol en rebaños de ovinos infectados por *Fasciola hepatica*. *Revista de Producción Animal*, 28(1), 44-47. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S222479202016000100008&lng=es&tling=es.
- Ibrahim, N. (2017). Fascioliasis: Systematic review. *Advances in biological research*, 11(5), 278-285. [10.5829/idosi.abr.2017.278.285](https://doi.org/10.5829/idosi.abr.2017.278.285)
- Jackson, F. (1993). Anthelmintic resistance. The state of play. *British Veterinary Journal* 149(2), 123-138. [https://doi.org/10.1016/S0007-1935\(05\)80083-1](https://doi.org/10.1016/S0007-1935(05)80083-1)
- Kelley, J. H., Elliott, T. R., Beddoe, T. C., Anderson, G., Skuce, P., y Spithill, T. W. (2016). Current Threat of Triclabendazole Resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends in Parasitology*, 32(6), 458-469. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2016.03.002>
- Kelley, J. H., Rathinasamy, V., Elliott, T. R., Rawlin, G., Beddoe, T. C., Stevenson, M., y Spithill, T. W. (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. *Veterinary Parasitology*, 277, 109019.
<https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2019.109019>
- Kelley, J. H., Rawlin, G., Beddoe, T. C., Stevenson, M., y Spithill, T. W. (2021). Fasciola hepatica Control Practices on a Sample of Dairy Farms in Victoria, Australia. *Frontiers in Veterinary Science*, 8, 669117.
<https://doi.org/10.3389/fvets.2021.669117>
- Kikuchi, H., Sakai, T., Okura, T., Nemoto, S., & Akiyama, H. (2019). Total determination of triclabendazole and its metabolites in bovine tissues using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal Of Chromatography B*, 1109, 54-59. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2019.01.021>
- Kouadio, J. N., Evack, J. G., Achi, L. Y., Balmer, O., Utzinger, J., N’Goran, E. K., Bonfoh, B., Hattendorf, J., y Zinsstag, J. (2021). Efficacy of triclabendazole and albendazole against Fasciola spp. infection in cattle in Côte d’Ivoire: a randomised blinded trial. *Acta Tropica*, 222, 106039.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2021.106039>
- Mamani L., Willy, y Condori Q., René. (2009). Determinación de resistencia antihelmíntica (Fasciola hepatica) en ovinos frente a Albendazol y Triclabendazol, La Paz - Bolivia. *Revista de Investigaciones Veterinarias del Perú*, 20(2), 254-262.
http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1609-91172009000200016&lng=es&tlng=es.
- Márquez Lara, D. (2003). Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Revista Corpoica*, 4 (1), 1-17.
<https://revistacta.agrosavia.co/index.php/revista/article/view/14/17>
- Martínez-Valladares, M., Famularo, M. R., Fernández-Pato, N., Castañón-Ordóñez, L., Cordero-Pérez, C., y Rojo-Vázquez, F. A. (2010). Efficacy of nitroxynil against Fasciola hepatica resistant to triclabendazole in a naturally infected sheep flock. *Parasitology Research*, 107(5), 1205-1211.
<https://doi.org/10.1007/s00436-010-1989-5>
- Mas-Coma, S., Bargues, M. D., y Valero, M. (2005). Fascioliasis and other plant-borne trematode zoonoses. *International Journal for Parasitology*, 35(11-12), 1255-

1278.<https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2005.07.010>

- McConville, M., Brennan, G., McCoy, M., Castillo, R., Hernandez, A., Ibarra, F. y Fairweather, I. (2006). Adult triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica*: surface and subsurface tegumental responses to in vitro treatment with the sulphoxide metabolite of the experimental fasciolicide compound alpha. *Parasitology*, 133(2), 195-208. <https://doi.org/10.1017/s0031182006000114>
- McMahon, C., Edgar, H., Hanna, R., Ellison, S., Flanagan, A. M., McCoy, M. R., Kajugu, P., Gordon, A. N., Irwin, D., Barley, J., Malone, F. D., Brennan, G., y Fairweather, I. (2016). Liver fluke control on sheep farms in Northern Ireland: A survey of changing management practices in relation to disease prevalence and perceived triclabendazole resistance. *Veterinary Parasitology*, 216, 72-83. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2015.11.018>
- Meaney, M. J., Savage, J., Brennan, G., Hoey, E. M., Trudgett, A., y Fairweather, I. (2013). Increased susceptibility of a triclabendazole (TCBZ)-resistant isolate of *Fasciola hepatica* to TCBZ following co-incubation in vitro with the P-glycoprotein inhibitor, R (+)-verapamil. *Parasitology*, 140(10), 1287-1303. <https://doi.org/10.1017/s0031182013000759>
- Mottier, L., Virkel, G., Solana, H., Alvarez, L., Salles, J. y Lanusse, C. (2004). Triclabendazole biotransformation and comparative diffusion of the parent drug and its oxidized metabolites into *Fasciola hepatica*. *Xenobiotica*. 34(11), 1043-57. <https://doi.org/10.1080/00498250400015285>
- Novobilský, A., Averbil, H. B., y Höglund, J. (2012). The field evaluation of albendazole and triclabendazole efficacy against *Fasciola hepatica* by coproantigen ELISA in naturally infected sheep. *Veterinary Parasitology*, 190(1-2), 272-276. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2012.06.022>
- Novobilský, A., Solis, N., Skarin, M., y Höglund, J. (2016). Assessment of flukicide efficacy against *Fasciola hepatica* in sheep in Sweden in the absence of a standardised test. *International Journal for Parasitology-Drugs and Drug Resistance*, 6(3), 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.ijpddr.2016.06.004>
- Ortiz, P. (2011). *Estado actual de la infección por fasciola hepática en Cajamarca, Perú*. <https://core.ac.uk/download/pdf/228613275.pdf>

- Ortiz, P., Cerna, C., Cabrera, M., Rosales, C., Fiel, C., Guzmán, M., ... y Solana, H. (2013). *Resistencia al Triclabendazole (TCBZ) en ovinos infectados artificialmente con una cepa cajamarquina de Fasciola hepatica*. <http://dspace.ups.edu.ec/handle/123456789/11051>
- Pérez, R. (2010). *Farmacología veterinaria*. (1a ed.). [s.n].
- Prepelitchi, L. (2009). *Ecoepidemiología de Fasciola hepática (Trematoda, Digenea) en el norte de la provincia de Corrientes destacando aspectos ecológicos de Lymnaea columella (Pulmonata, Lymnaeidae) y su rol como hospedador intermediario. [TESIS DOCTORAL]*. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. https://bibliotecadigital.exactas.uba.ar/download/tesis/tesis_n4546_Prepelitchi.pdf
- Radío, S., Fontenla, S., Solana, V., Salim, A. C. M., Araújo, F. H. D., Ortiz, P. A. R., Hoban, C., Miranda, E., Gayo, V., Pais, F. S., Solana, H., Oliveira, G., Smircich, P., y Tort, J. F. (2018). Pleiotropic alterations in gene expression in Latin American *Fasciola hepatica* isolates with different susceptibility to drugs. *Parasites y Vectors*, 11(1). <https://doi.org/10.1186/s13071-017-2553-2>
- Roberts, A y Suhardono. (1996). Approaches to the control of fasciolosis in ruminants. *International Journal for Parasitology*. 26(8), 971-81. [https://doi.org/10.1016/s0020-7519\(96\)80074-9](https://doi.org/10.1016/s0020-7519(96)80074-9)
- Robinson, M. S., Trudgett, A., Hoey, E. M., y Fairweather, I. (2002). Triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica*: β -tubulin and response to *in vitro* treatment with triclabendazole. *Parasitology*, 124(3), 325-338. <https://doi.org/10.1017/s003118200100124x>
- Robinson, M., Lawson, J., Trudgett, A., Hoey, E. y Fairweather, I. (2004). The comparative metabolism of triclabendazole sulphoxide by triclabendazole-susceptible and triclabendazole-resistant *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*. 92(3), 205-10. <https://doi.org/10.1007/s00436-003-1003-6>
- Rojas, J. (2022). Resistencia de *Fasciola hepatica* al Triclabendazol en Bovinos de la Campiña de Cajamarca–Perú. *Revista Veterinaria Argentina*, 39, 406. https://www.researchgate.net/publication/361182559_Resistencia_de_Fasciol

a_hepatica_al_Triclabendazol_en_Bovinos_de_la_Campina_de_Cajamarca_-_Peru

- Romero, J., Villaguana, C., Quiroz, F. J. R., Landaeta-Aqueveque, C., Alfaro, G. P., y Pérez, R. (2019). Flukicide efficacy against *Fasciola hepatica* of Triclabendazole and Nitroxynil in cattle of the central valley of Chile. *Revista Brasileira De Parasitologia Veterinaria*, 28(1), 164-167. <https://doi.org/10.1590/s1984-296120180089>
- Sargison, N. (2012). Diagnosis of triclabendazole resistance in *Fasciola hepatica*. *Veterinary Record*, 171(6), 151-152. <https://doi.org/10.1136/vr.e5357>
- Shrimali, R. G., Patel, M. D., y Patel, R. M. (2016). Comparative efficacy of anthelmintics in fasciolosis in caprines. *Intas Polivet*, 17(1), 114-116. <https://www.indianjournals.com/ijor.aspx?target=ijor:ipo&volume=17&issue=1&article=041#:~:text=While%2C%20goats%20of%20group-IV,on%2030th%20day%2C%20respectively.>
- Stitt, A., Fairweather, I. y Mackender, R. (1995). The effect of triclabendazole ("Fasinex") on protein synthesis by the liver fluke, *Fasciola hepatica*. *Parasitology Research*, 25(4), 421-9. [https://doi.org/10.1016/0020-7519\(94\)00140-j](https://doi.org/10.1016/0020-7519(94)00140-j)
- Suárez, V., Olaechea, F., Romero, J., y Rossanigo, C. (2007). *Enfermedades parasitarias de los ovinos y otros rumiantes menores en el cono sur de América*. <http://hdl.handle.net/20.500.12123/16002>
- Vineer, H. R., Morgan, E. R., Hertzberg, H., Bartley, D. J., Bosco, A., Charlier, J., Chartier, C., Claerebout, E., De Waal, T., Hendrickx, G., Hinney, B., Höglund, J., Ježek, J., Kašný, M., Keane, O. M., Martínez-Valladares, M., Mateus, T. L., McIntyre, J., Mickiewicz, M., Rinaldi, L. (2020b). Increasing importance of anthelmintic resistance in European livestock: creation and meta-analysis of an open database. *Parasite*, 27, 69. <https://doi.org/10.1051/parasite/2020062>